



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1,2,3- TRIAZOLES MEDIANTE REACCIONES TIPO “CLICK”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN QUÍMICA

P R E S E N T A

Q. JOSÉ EMILIO DE LA CERDA PEDRO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. HERACLIO LÓPEZ RUIZ

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO.

2014.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	iii
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	v
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES	5
1. ESTRUCTURAS RELEVANTES DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.....	5
1.1.Triazoles con propiedades anticancerígenas.	5
1.2 Triazoles como inhibidores de la proteasa del VIH.	9
1.3 Triazoles con propiedades antituberculosas.....	11
1.4 Triazoles con propiedades antifúngicas y antibacteriales.	13
1.5 Otras aplicaciones	19
2. METODOLOGÍA SINTÉTICA	20
2.1 Adición directa de sales o complejos de Cu(I).....	20
2.2 Reducción in-situ de Cu(II).....	27
2.3 Oxidación de cobre metálico con un oxidante suave o disimulación del sistema Cu(0)/Cu(II).	34
OBJETIVOS.....	38
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
PARTE 1	41
1.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de un catalizador de óxido cuproso soportado en carbón activado.....	41
1.1.1 Síntesis y caracterización del catalizador de Cobre soportado sobre carbón vegetal.	42
1.1.2 Cuantificación del porcentaje de cobre en el catalizador.....	46
1.1.3 Aplicación del catalizador Cu ₂ O/C en la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4- disustituidos.....	48
1.1.4 Reciclaje del catalizador.....	66
1.1.5 Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante una reacción multicomponente.....	67
PARTE 2	70
2.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos mediante una reducción <i>in-situ</i> utilizando CuSO ₄ en presencia de NaCN como agente reductor.	70
2.1.1 Aplicación en otros sistemas	87

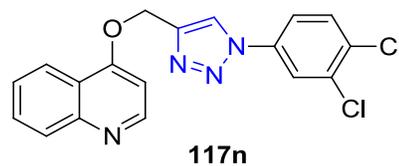
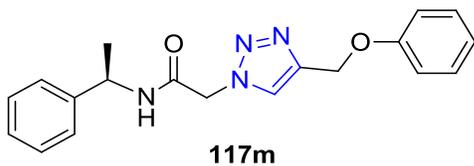
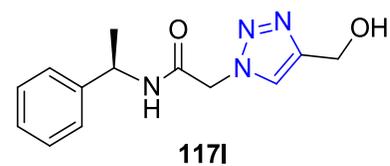
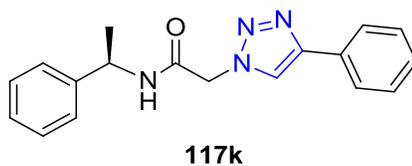
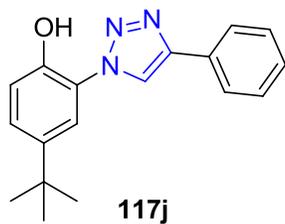
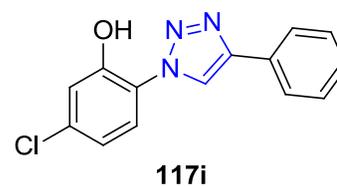
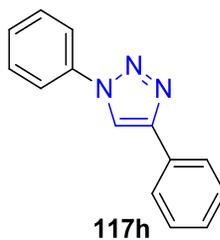
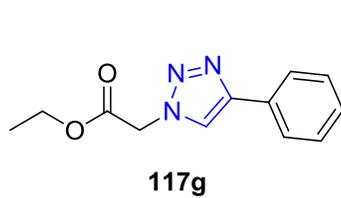
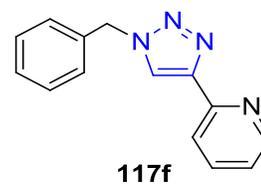
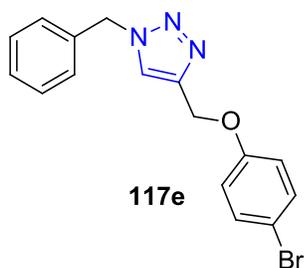
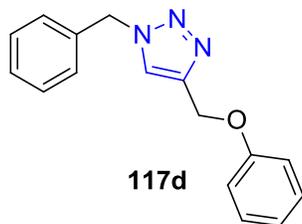
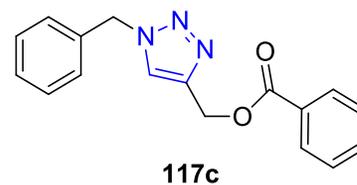
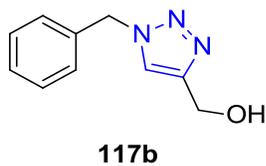
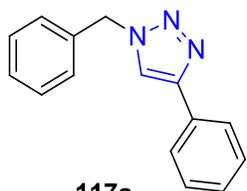
PARTE 3	94
3.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de CuSO ₄ como fuente de cobre en presencia de ácido fenilborónico como agente reductor.	94
3.1.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos usando condiciones de reacción convencionales	96
3.1.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos usando radiación de microondas como método de calentamiento.	102
PARTE 4	110
4.1 Propuesta mecanística para la formación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos. ..	110
PARTE 5	112
5.1 Síntesis de 4 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,2,3]triazolo[1,5- <i>d</i>][1,4]oxazina mediante un proceso libre de cobre.	112
PARTE 6	122
6.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos fusionados a cumarinas mediante una reacción multicomponente	122
6.1.1 Ruta de síntesis	135
CONCLUSIONES	137
PARTE EXPERIMENTAL	140
Síntesis de azidas	142
Síntesis de alquinos.	150
Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.	154
Síntesis de 4 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,2,3]triazolo[1,5- <i>d</i>][1,4]oxazina	178
Síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas	184
APÉNDICE	191

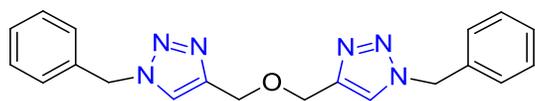
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Å	Ángstrom
AZT	Azidotimidina
α-GalCer	α-galactosilceramida
°C	Grados Celsius
CuAAC	Cicloaddición azida alquino catalizada por Cobre
CCF	Cromatografía en capa fina
CuNPS	Nanopartículas de cobre
cm ⁻¹	Longitud de onda
DIPEA	Diisopropiletilamina
DIMEDA	<i>N,N</i> -dimetiletilendiamina
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido hexadeuterado
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DTBB	4,4'-Di-terbutildifenil
Et ₃ N	Trietilamina
g	Gramos
gHMBC	Gradient-selected Heteronuclear Multiple Bond Correlation
gHSQC	Gradient-selected Heteronuclear Molecular Quantum Coherence
HDCA	Inhibidor de histona desacetilasa
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentración Inhibitoria 50
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LPS	Lipopolisacáridos
MAO-M	Monoamina oxidasa A
MIC	Concentración mínima inhibitoria

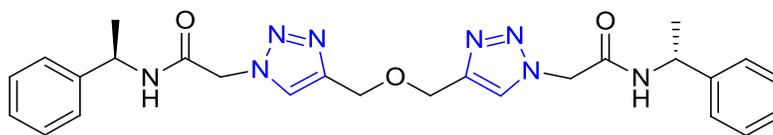
MCR	Reacciones de Multicomponentes
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
mL	Militros
M.O.	Microondas
NDB	Norbordieno
nm	Nanómetros
μm	Micrómetros
SAR	Relación estructura-actividad
SEM	Microscopia electrónica de barrido
SkBr-3	Línea celular SkBr-3
t. a.	Temperatura ambiente
TMAH	Hidróxido de tetrametilamonio
TCEP	Tris(carboxietil)fosfina
TcTs	<i>Tri-panasoma-cruzi-sialidasa</i>
TEM	Microscopia electrónica de transmisión
THF	Tetrahidrofurano
THF- d_8	Tetrahidrofurano deuterado
TMSN ₃	Tetrametilsililazida
OMe	Grupo metoxilo
p.f.	Punto de fusión
PhB(OH) ₂	Ácido fenilborónico
P.M.	Peso molecular
PMDETA	<i>N,N,N</i> -pentametiletiletetramina
ppm	Partes por millón
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VIH-1-Pr	Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1-proteasa
δ	Desplazamiento químico

ÍNDICE DE COMPUESTOS

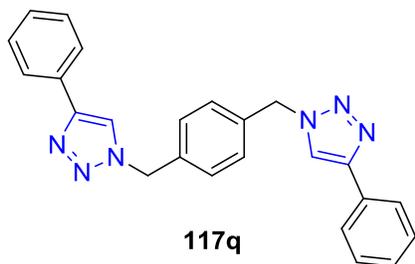




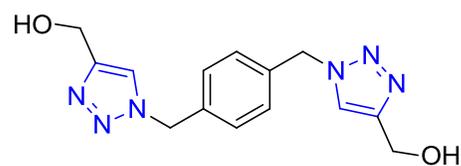
117o



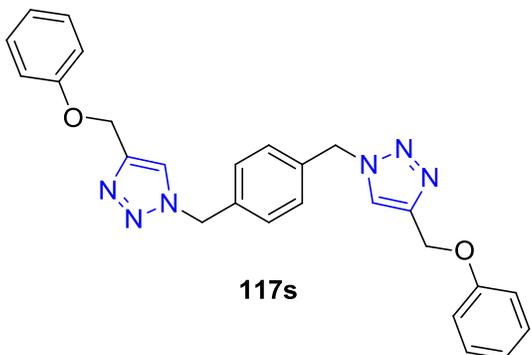
117p



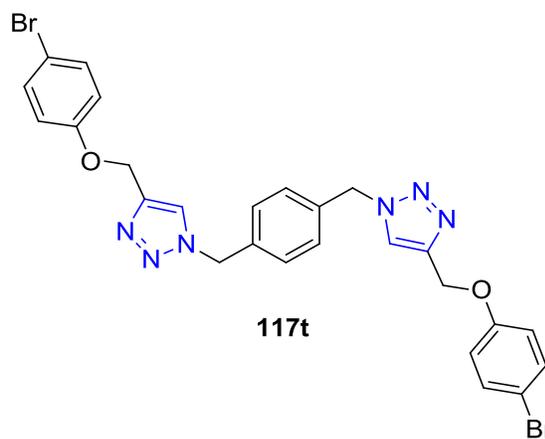
117q



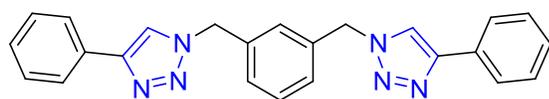
117r



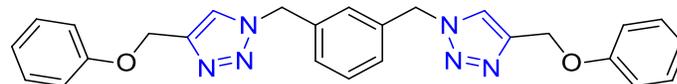
117s



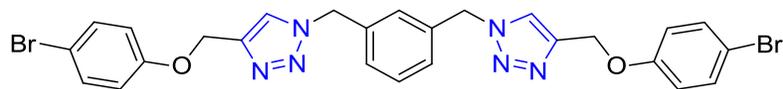
117t



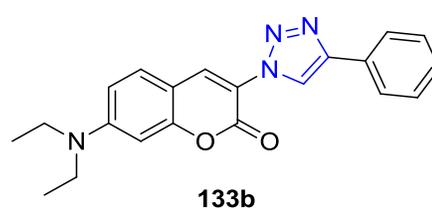
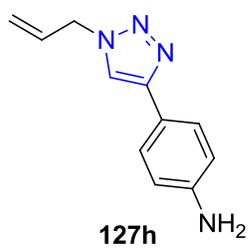
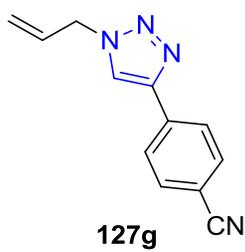
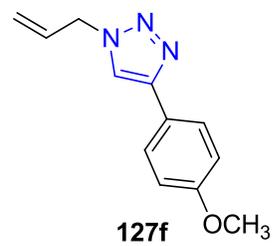
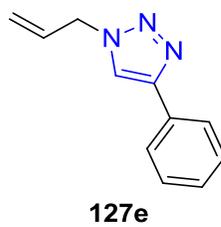
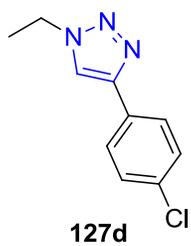
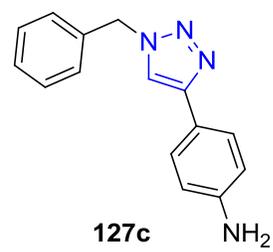
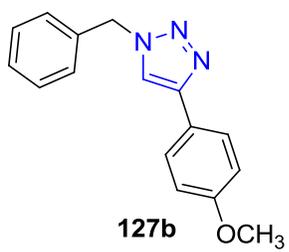
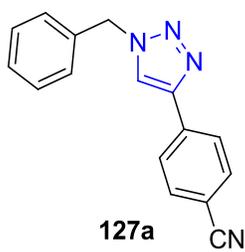
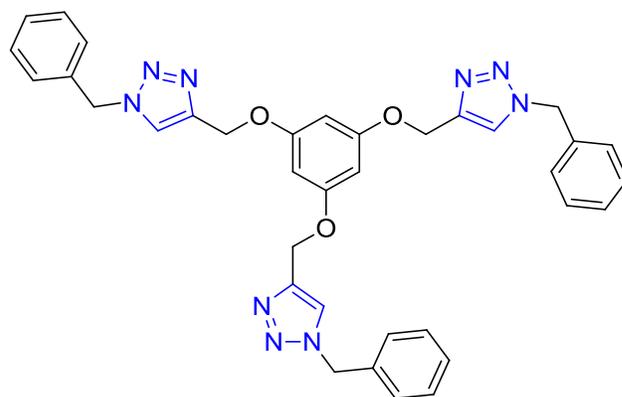
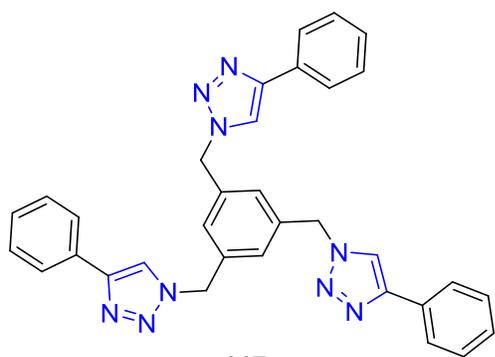
117u

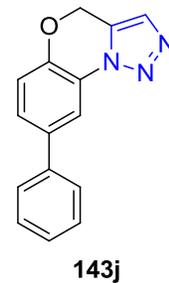
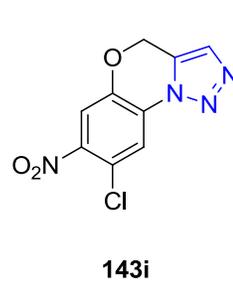
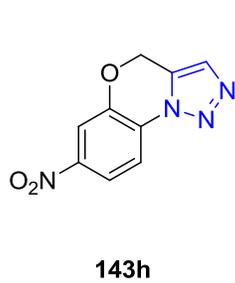
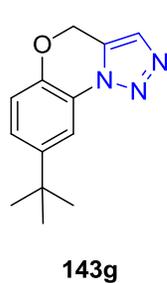
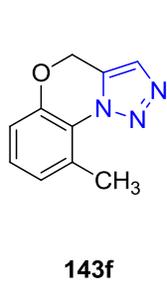
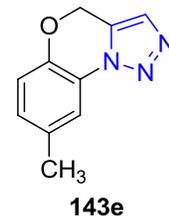
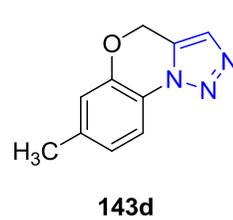
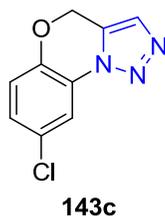
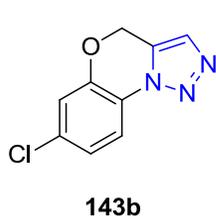
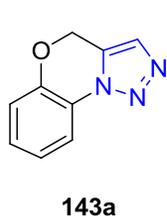
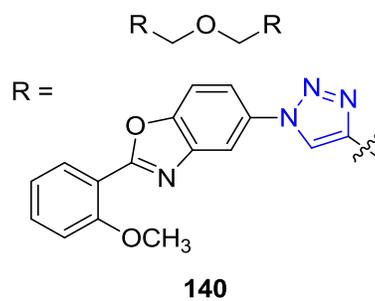
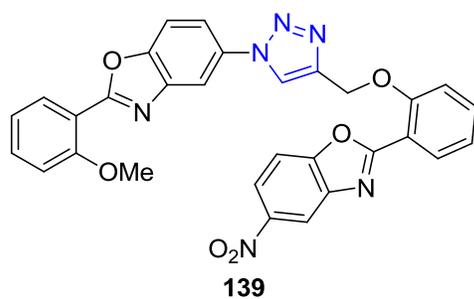
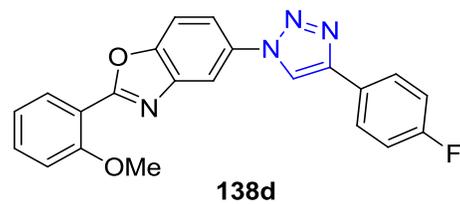
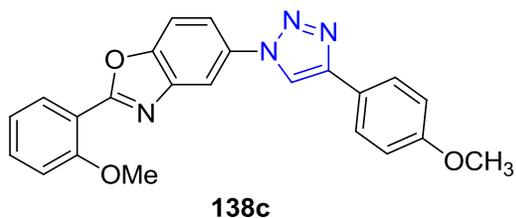
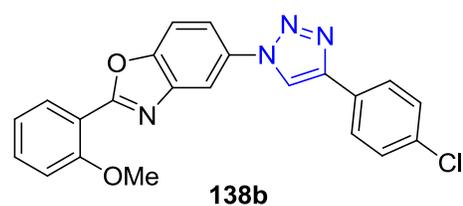
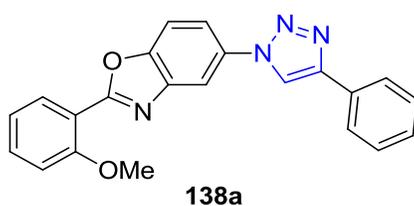
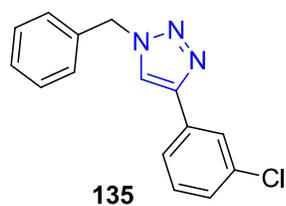


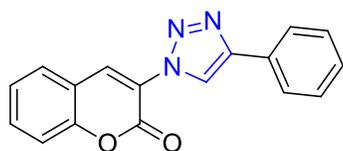
117v



117w



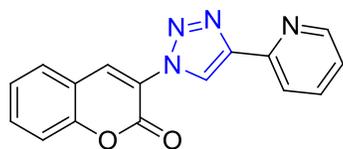




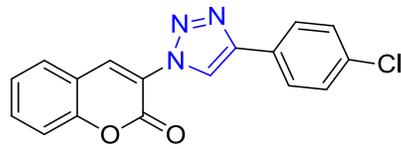
146a



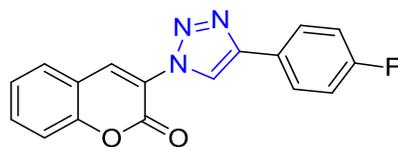
146b



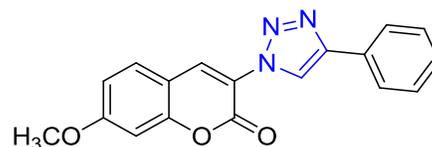
146c



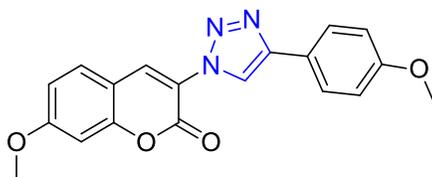
146d



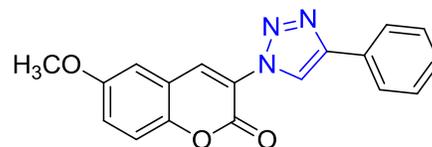
146e



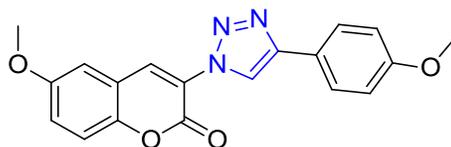
146f



146g



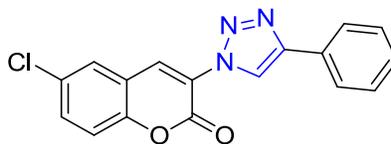
146h



146i



146j



146k

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo de la química orgánica se han sintetizado más de 20 millones de compuestos diferentes de los que aproximadamente dos terceras partes son compuestos heterocíclicos¹. Algunos de ellos juegan un papel importante en procesos biológicos y forman parte de los principales constituyentes de las células. Además de su importancia biológica, los heterociclos presentan aplicaciones de diferente naturaleza por ejemplo, la mayoría de los productos desarrollados por la industria farmacéutica son heterociclos cuyas estructuras son análogas o derivan de productos naturales.² Entre las aplicaciones químicas de estas sustancias podemos citar su uso como componentes y aditivos en la industria de los cosméticos, plásticos, agroquímicos, materiales, entre otros.

La búsqueda y el desarrollo de nuevos compuestos heterocíclicos es uno de los temas principales en química orgánica, debido a sus aplicaciones farmacológicas y por el significado industrial.

Esto hace que el descubrimiento y desarrollo de métodos sintéticos más simples y eficientes sean una tarea esencial, por esto surge una filosofía y disciplina llamada química “*click*”, la cual fue inspirada en la química combinatoria que realiza la propia naturaleza. Introducida por el profesor Sharpless en el 2001 y definiéndola como **“una metodología sintética que utiliza exclusivamente las transformaciones químicas más prácticas y fiables, y que permite la construcción de moléculas complejas mediante la unión entre sí de unidades estructurales de menor tamaño vía la formación de enlaces carbono-heteroátomo (C-X-C)”**.³

La reacción 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se ha establecido como la reacción prototipo de la química “*Click*”, esta es una reacción clásica en química orgánica, se utiliza ampliamente en la preparación de moléculas biológicamente activas, análogos de sustancias extraídas de fuentes naturales y constituye la ruta más eficiente para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

¹ Balabam, A. T.; Onicui, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2009**, *104*, 2777-2812.

² a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, N. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753. b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015-2050.

³ Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Hawker, C. J. *An. Quími.* **2008**, *3*, 173-180.

El potencial de esta reacción es muy alto, ya que los componentes de alquino y azida pueden ser incorporados en una amplia gama de sustituyentes. Aunque esta reacción se descubrió a principio del siglo XX, su verdadero potencial fue descrito por Huisgen en la década de 1960⁴. A pesar de que la cicloadición térmica de azidas y alquinos para formar 1,2,3-triazoles es un proceso altamente exotérmico ($-61 \text{ kcal mol}^{-1}$), éste tiene una barrera de activación de 26 kcal mol^{-1} ,⁵ por tanto se requiere de altas temperaturas o presiones elevadas para acelerar la reacción, lo que da lugar a una mezcla de 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5 disustituidos (**3**, **4**) (Esquema 1).

Estos inconvenientes fueron superados utilizando diferentes catalizadores de Cu(I). Esta reacción fue reportada por Meldal⁶ y Sharpless⁷ en 2002, observando que la velocidad de reacción aumenta hasta 10 millones de veces, pero más importante procede bajo condiciones suaves con alta regioselectividad, generando exclusivamente los 1,2,3-triazol-1,4-disustituidos **3**.

Por otro lado, Fokin⁸ en el 2010 reportó una metodología, para la preparación de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos (**4**) de forma altamente regioselectiva, obteniendo altos rendimientos químicos, utilizando dimetilsulfóxido como disolvente y cantidades catalíticas de hidróxido de tetrametilamonio.

Además, Sharpless y colaboradores⁹ describieron una metodología mediante la utilización de complejos de rutenio para obtener exclusivamente triazoles 1,5-disustituidos (**4**) a partir de azidas y alquinos. Esta reacción requiere de temperaturas en el rango de 60-80 °C y del uso de benceno como disolvente.

⁴ Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L.; Guenter, S.; Leander, M. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.

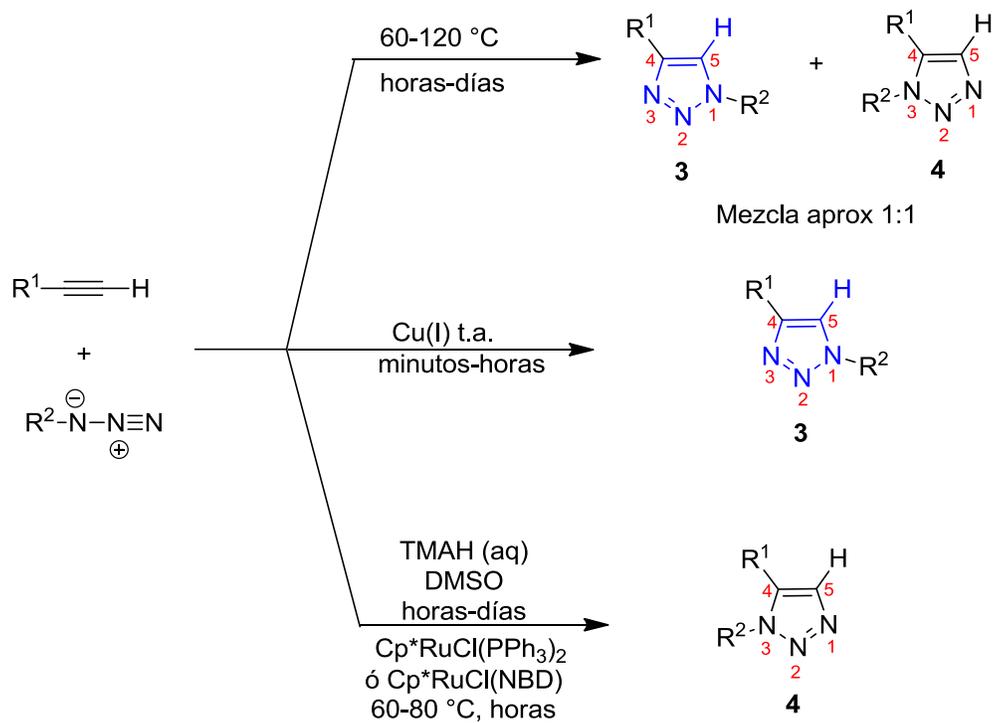
⁵ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostotsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

⁶ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Folkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *108*, 2596-2599

⁸ Kwok, A. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V.V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219.

⁹ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. Y.; Williams, D. I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.



Esquema 1. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales.

Los 1,2,3-triazoles son una clase de compuestos heterocíclicos que existen como productos naturales o se pueden obtener de forma sintética, este anillo heterocíclico de 5 miembros posee propiedades químicas únicas, que han sido aprovechadas en el descubrimiento de nuevos productos farmacéuticos.¹⁰ Entre estas resalta su rigidez, elevada estabilidad química (generalmente inerte a fuertes condiciones hidrolíticas, oxidantes y reductora, incluso a altas temperaturas), alto momento dipolar, carácter aromático así como su capacidad para formar asociaciones por puentes de hidrógeno. Tales propiedades facilitan las interacciones del anillo de triazol con moléculas biológicas, superficies y materiales orgánicos e inorgánicos. Estas propiedades han sido aprovechadas en la síntesis de diversos fármacos con propiedades anticancerígenas,¹¹ antifúngicas,¹² antibacteriales,¹³ antituberculosas,¹⁴ inhibidores de la proteasa VIH,¹⁵ inhibidores de HDAC,¹⁶ que hacen evidente la importancia farmacológica de este núcleo heterocíclico.

Otras aplicaciones que se les ha dado a los 1,2,3-triazoles ha sido como agroquímicos, inhibidores de corrosión, en la formación de polímeros con propiedades adhesivas,¹⁷ en la industria fotográfica y como abrillantadores ópticos.¹⁸

¹⁰ Aragao-Leoneti, V.; Campos, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9478-9492.

¹¹ Dhyania, M. V.; Satpatia, D.; Kordea, A.; Sarmab, H. D.; Kumara, C.; Banerjee, S. *Nucl. Med. Biol.* **2010**, *37*, 997-1004.

¹² Kategaonkar, A. H.; Shinde, P. V.; Pasale, S. K.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3142-3146.

¹³ a) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Deshpande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043-2047; b) Vatmurge, N. S.; Hazra, G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Kadreppa, S.; Chattopadhyay, S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3823-3830.

¹⁴ Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D.; Shiradkar, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6244-6247.

¹⁵ Mohapatra, D. K.; Maity, P. K.; Shabab, M.; Khan, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5241-5245.

¹⁶ Oyelere, A. K.; Chen, P. C.; Guerrant, W.; Mwakwari, S. C.; Hood, R.; Zhang, Y.; Fan, Y. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 456-468.

¹⁷ Díaz-Díaz, D.; Punna, S.; Holzer, P.; McPherson, P. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G.; *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2004**, *42*, 4392-4403.

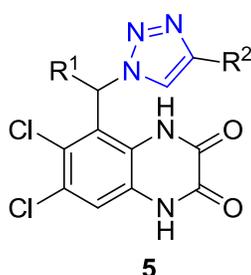
¹⁸ Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334-3340.

ANTECEDENTES

1. ESTRUCTURAS RELEVANTES DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.

1.1. Triazoles con propiedades anticancerígenas.

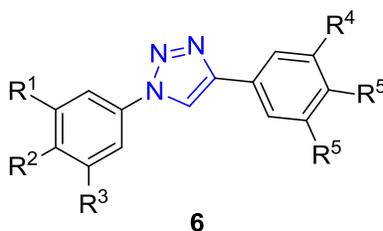
Las 6,7-dicloro-1,4-dihidro-(1*H*, 4*H*)quinoxalina-2,3-dionas **5** que contienen en su estructura un anillo de triazol son moléculas de considerable interés debido a las propiedades anticancerígenas que presentan este tipo de moléculas.¹⁹



$R^1 = \text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3$

$R^2 = \text{H}, n\text{-propil}, \text{CH}_2\text{NEt}_2,$
 $\text{CH}_2(1\text{-metilpiperazina})$

De forma similar un gran número de feniltriazoles **6** obtenidos mediante una reacción “Click” se encuentran en diferentes derivados del resveratrol, los cuales son productos sintéticos que exhiben actividad antiproliferativa contra células cancerosas.²⁰

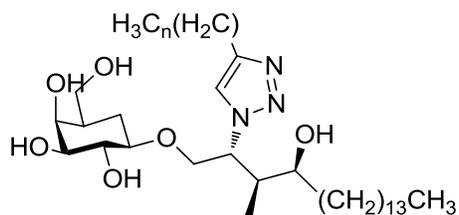


$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = \text{H}, \text{OH}, \text{OMe}$

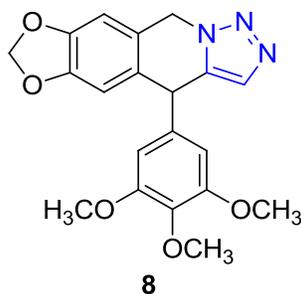
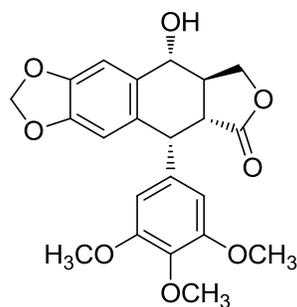
¹⁹ Fray, M. J.; Bull, D. J.; Carr, C. L.; Gautier, E. C. L.; Mowbray, E. C.; Stobie, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1951-1962.

²⁰ Pagliai, F.; Pirali, T.; Grosso, E. D.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467-470.

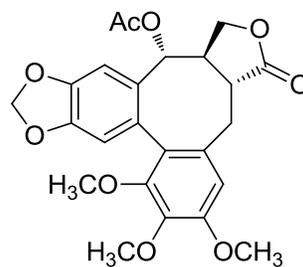
Los derivados triazólicos de la α -GalCer **7** son antígenos potentes, antagonistas de un receptor de células-T, fueron desarrollados como fármacos anticancerígenos, observando que los análogos de 1,2,3-triazol con cadenas alifáticas largas muestran un mejor efecto que su contraparte de cadena corta.²¹

**7** $n = 5, 6, 15, 22, 23, 24$

El compuesto **8** que contiene en su estructura un anillo de triazol, presenta un efecto citotóxico mayor con retención de la actividad antitubulínica, comparados con los derivados de la podofilotoxina y esteganacina.²²

**8**

(-) Podofilotoxina

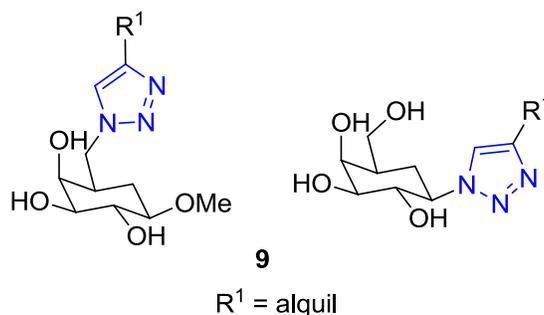


(-) Esteganacina

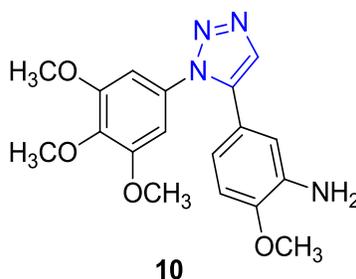
²¹ Pisaneschi, F.; Nguyen, Q. D.; Shamsaei, E.; Glaser, M.; Robins, E.; Kaliszczak, M.; Smith, G.; Spivey, A. C.; Aboagye, E. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6634-6645.

²² Imperio, D.; Pirali, T.; Galli, U.; Pagliai, F.; Cafici, L.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; Tron, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6748-6757.

Diferentes 1,2,3-triazoles derivados de galactosa **9** fueron sintetizados mediante reacciones tipo “Click”. Estos compuestos han demostrado ser inhibidores moderados de *Tri-panasoma cruzi-sialidasa* (TcTs), con actividad tripanócida y efecto antiparasitario.²³



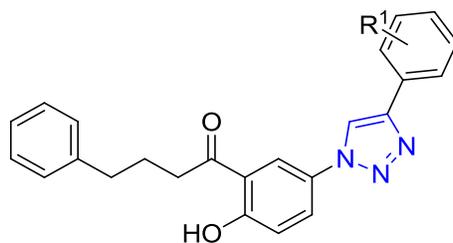
La 2-metoxi-5-[1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il] anilina (**10**), es un agente con actividad citotóxica contra varias líneas celulares de cáncer con valores de IC₅₀ en el rango nanomolar. Experimentos de modelado molecular mostraron los sitios de unión del triazol con la α,β -tubulina, por medio de enlaces de hidrógeno con varios aminoácidos.²⁴



²³ Carvalho, P.; Andrade, V. L.; Campo, P. M. M.; Guedes, R.; Si-Costa, J. S.; Silva, S.; Schenkman, S.; Dedola, L.; Hill, M.; Rejzek, S. A.; Nepogodiev, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2412-2427.

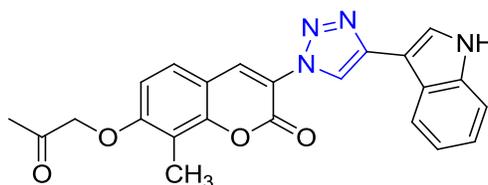
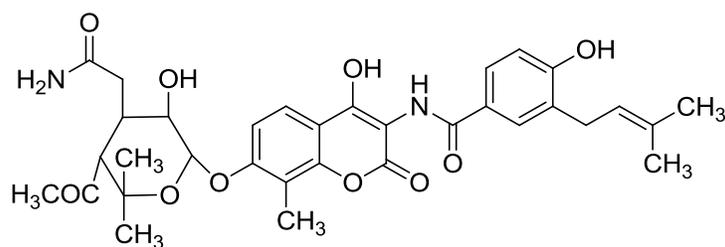
²⁴ Odlo, K.; Hentzen, J.; Chabert, J. r. m F. d. S.; Ducki, O. A. B.; Gani, S. M.; Sylte, I.; Skrede, M.; Flørenes, V. A.; Hansen, T. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4829-4838.

Los derivados del 1,2,3-triazol **11**,²⁵ son agentes con actividad citotóxica sobre la línea celular de leucemia CCRF-CEM, con un valor de actividad IC_{50} de 0.9 μ M.

**11**

$R^1 = \text{OH, OMe}$

Una serie de análogos de novobiocina **12** han sido diseñados y sintetizados por Peterson²⁶. Estos compuestos contienen un anillo de 1,2,3-triazol en lugar de la amida presente en el producto natural presentan actividad anti-proliferativa contra dos líneas de células cancerígenas (SKBr-3 y MCF-7).

**12**

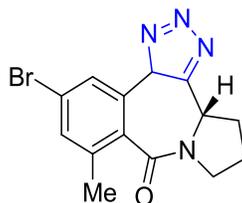
Novobiocina

²⁵ Yoon, J.; Ryu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3930-3935.

²⁶ Peterson, L. B.; Blagg, B. S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3957-3960.

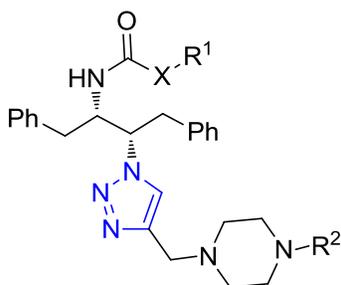
1.2 Triazoles como inhibidores de la proteasa del VIH.

Novedosos compuestos tetracíclicos **13** que contienen en su estructura un anillo de 1,2,3-triazol y una benzodiazepina fueron sintetizados mediante una reacción *one-pot*. Dichos compuestos mostraron buena actividad de inhibición de la proteasa de la serina.²⁷



13

Los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos quirales **14**, presentan una alta eficiencia contra el virus de inmunodeficiencia tipo 1-proteasa (VIH-1-Pr).²⁸



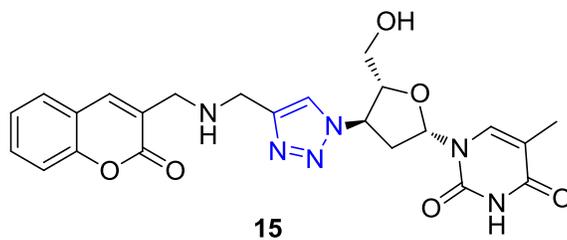
14

X = O, NH, CH, CH₂
 R¹ = alquilo, Ar
 R² = alquilo, Ar, alilo

²⁷ Mohapatra, D. K.; Maity, P. K.; Shabab, M.; Khan, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5241-5245.

²⁸ Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697-7710.

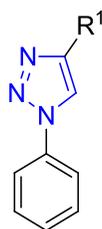
El derivado triazólico **15**, presenta una acción dual contra (VIH-1-Pr) y es usado como inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa.²⁹



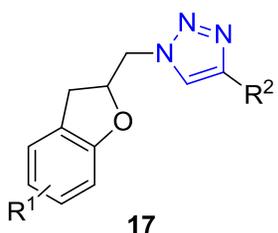
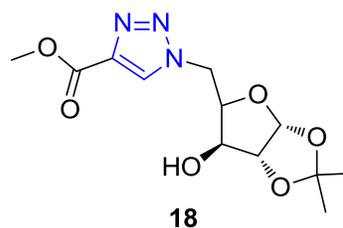
²⁹ Olomola, T. O.; Klein, R.; Lobb, K. A.; Sayed, Y.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6325-6328.

1.3 Triazoles con propiedades antituberculosas.

Los compuestos derivados de 1,2,3-triazoles **16** con perfil antimicobacteriano fueron reportados por Costa.³⁰ Los estudios de actividad *in vitro* de estos compuestos mostraron que los derivados de triazol-4-carbaldehído (**16a**) son más efectivos que los derivados de 4 difluorometilo (**16b**). Un estudio de la relación estructura-actividad (SAR) indicó la importancia del grupo formilo como subunidad aceptora de enlaces de hidrógeno.

**16****16a** R = CHO**16b** R = CHF₂

Los derivados de 1-(2,3-dihidrobenzofurano-2-il-metil)-1,2,3-triazol **17**³¹ y los compuestos derivados de la arabinofuranosa **18**³², presentan actividad antituberculosa contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv con valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) que van desde 12.5 hasta 3.12 µg/mL.

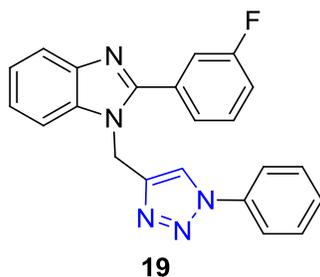
**17**R¹ = -4CHO, -2,5-Di-MeR² = -(CH₂)₄CH₃, -C₆H₅, -CH₂OH**18**

³⁰ Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; da Silva, F de C.; de Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenc, M. C. S.; Wardell, S. V.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644-8653.

³¹ Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 142-148.

³² Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anac, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 215-218.

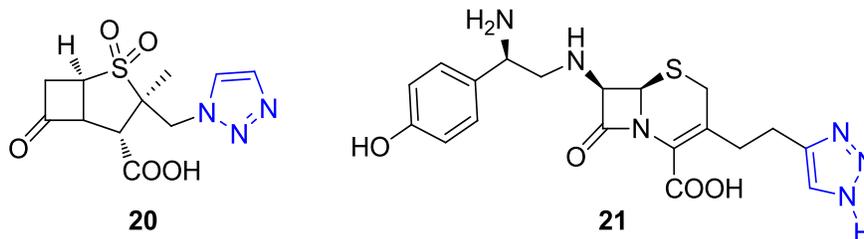
De forma similar el compuesto **19**, presenta actividad antituberculosa, éste contiene en su estructura un anillo de benzimidazol y es empleado para el tratamiento de la tuberculosis ya que es un inhibidor de la sepa H37Rv.³³



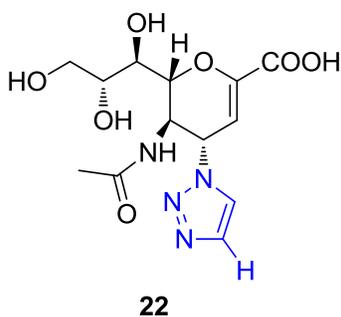
³³ Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D.; Shiradkar, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6244-6247.

1.4 Triazoles con propiedades antifúngicas y antibacteriales.

El Tazobactam (**20**) y la Cefatrizina (**21**) son utilizados como antibióticos y se encuentran distribuidos en el mercado.

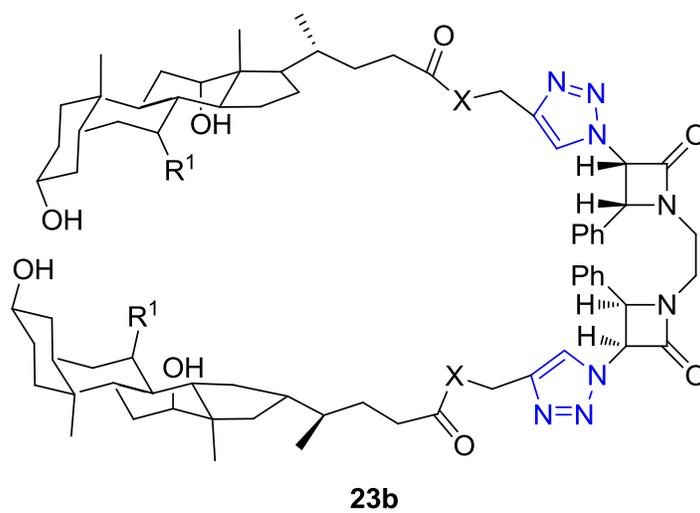
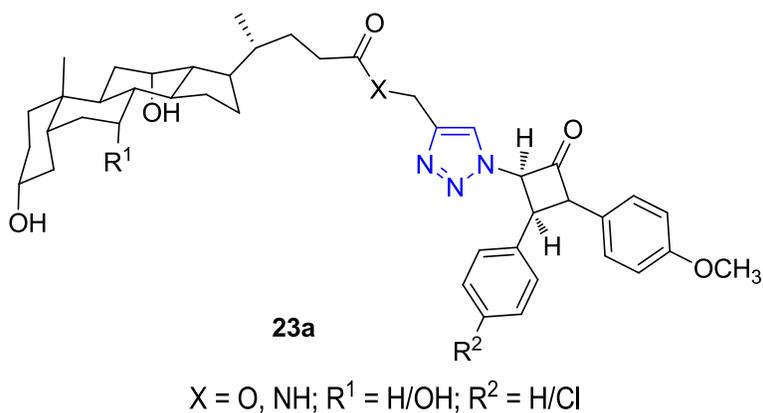


El Zanamivir³⁴ (**22**) es un inhibidor de la neuraminidasa, utilizado en el tratamiento de la gripe común y en la profilaxis del virus A y B. Asimismo ayuda a reducir la duración de los síntomas y evita la propagación de la enfermedad. Fue el primer inhibidor de la neuraminidasa distribuido comercialmente.



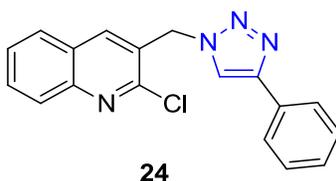
³⁴ Li, J.; Zheng, M.; Tang, W.; He P. L.; Zhu, W.; Li, T.; Zuo, J. P.; Liu, H.; Jiang, H. *Bioorg. Med Chem Lett* **2006**, *16*, 5009-5013.

1,2,3-triazoles unidos a ácidos β -lactámicos conjugados **23a** y algunos compuestos diméricos como **23b** exhiben actividad antifúngica significativa y actividad antibacteriana moderada contra las cepas *C. albicans* y *B. poitrasii*.³⁵

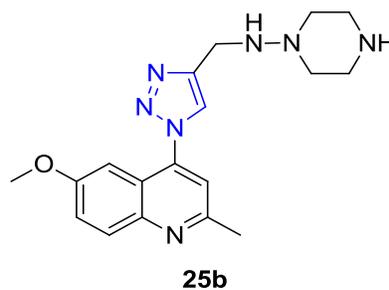
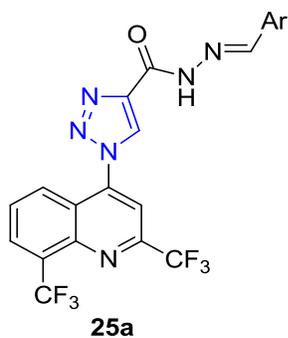


³⁵ a) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Deshpande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043-2047; b) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V., Kadreppa, S.; Chattopadhyay, S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3823-3830.

El esqueleto de triazol unido a quinolina se ha utilizado para el diseño de compuestos sintéticos con diversas propiedades farmacéuticas. Por ejemplo el 2-cloro-3-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-metil)quinolina (**24**) posee propiedades antimicrobianas contra un gran número de hongos y cepas bacterianas.³⁶



Las *N*-(1-arylmetileno)-1-[8-(trifluorometil)quinolin-4-il]-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazidas **25a** y **25b** mostraron buena actividad antimicrobiana contra una gran variedad bacterias.^{37,38}

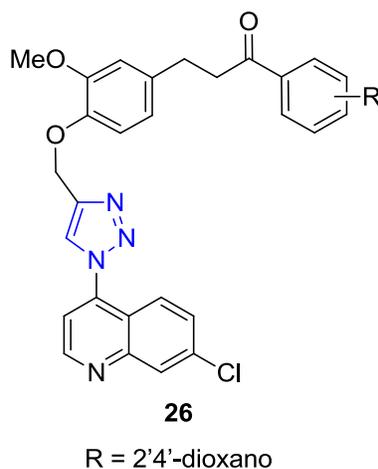


³⁶ Kategaonkar, C. H.; Shinde, P. V.; Pasale, S. K.; Shingate, B. B.; Shingare, M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3142-3146.

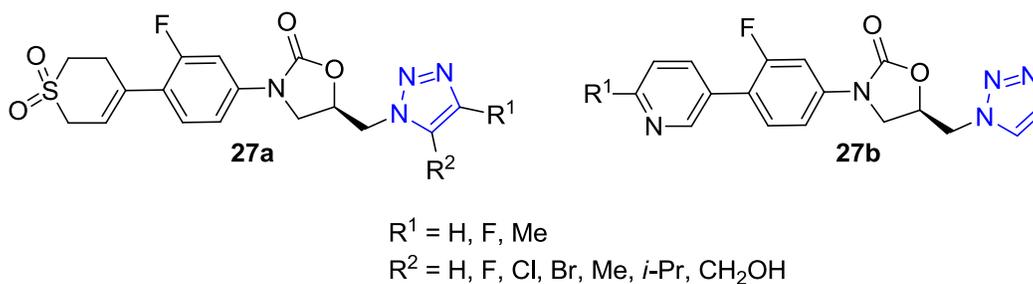
³⁷ Sumangala, V.; Poojary, B.; Chidananda, N.; Fernandes, J.; Kumari, N. S. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, *33*, 1911-1918.

³⁸ Thomas, K. D.; Adhikari, A. V.; Shetty, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3803-3810.

Otro ejemplo interesante que contiene al triazol unido a quinolina es 3-(4-(1-(7-cloroquinolin-4-il))1*H*-(1,2,3-triazol-4-il-metoxi)3-metoxifenil)-1-(2,4-dimetoxifenil)propenona (**26**), presenta actividad antimalaria contra las cepa D10, Dd2 y W2 extraídas de *plasmodium falciparum*³⁹



Algunos compuestos interesantes derivados de 1,2,3-triazoles unidos a oxazolidinonas son **27a** y **27b**. El compuesto **27a** es un agente contra bacterias Gram-positivas e inhibidor de la monoamina oxidasa A (MAO-A)⁴⁰. El compuesto **27b** exhibió una excelente actividad frente a patógenos Gram-positivos, incluyendo la línea-zolid resistente a *Streptococcus pneumoniae*.⁴¹

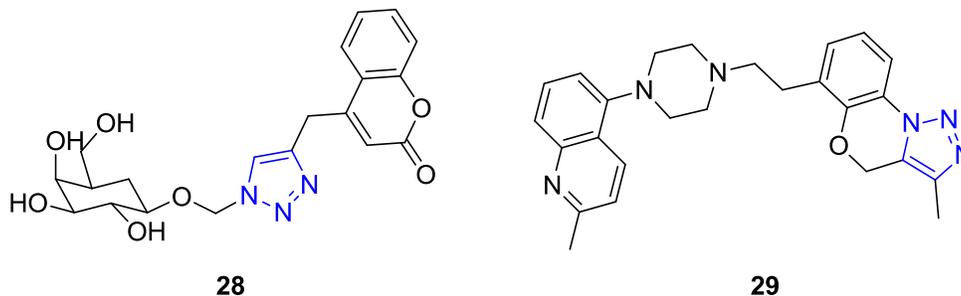


³⁹ Guantai, E. M.; Ncokaza, K.; Egan, T. J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8243-8256.

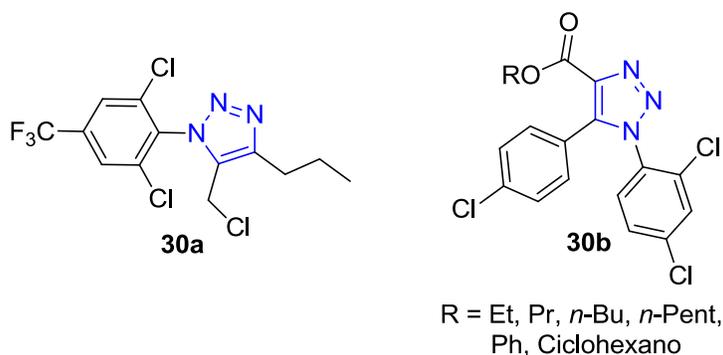
⁴⁰ Reck, F.; Zhou, F.; Girardot, M.; Kern, G.; Eyermann, C. J.; Hales, N. J.; Ramsay, R. R.; Gravestock, M. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499-506.

⁴¹ Reck, F.; Zhou, F.; Eyermann, C. J.; Kern, G.; Carcanague, D.; Ioannidis, G.; Illingworth, R.; Poon, G.; Gravestock, M. B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4868-4881.

Compuestos derivados de azúcares no protegidos que contienen en su estructura anillos de 1,2,3-triazol y cumarina (**28**), así como los derivados de benzoxazinas unidos a triazoles (**39**) mostraron ser compuestos viables para el desarrollo de medicamentos antifúngicos.⁴²



Los compuestos 4,5-disustituido derivados de 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazoles **30a** y **30b**, mostraron alta afinidad a los receptores B₃ humano y $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA, lo que los convierte en buenos candidatos a fármacos con propiedades antifúngicas.^{43,44}

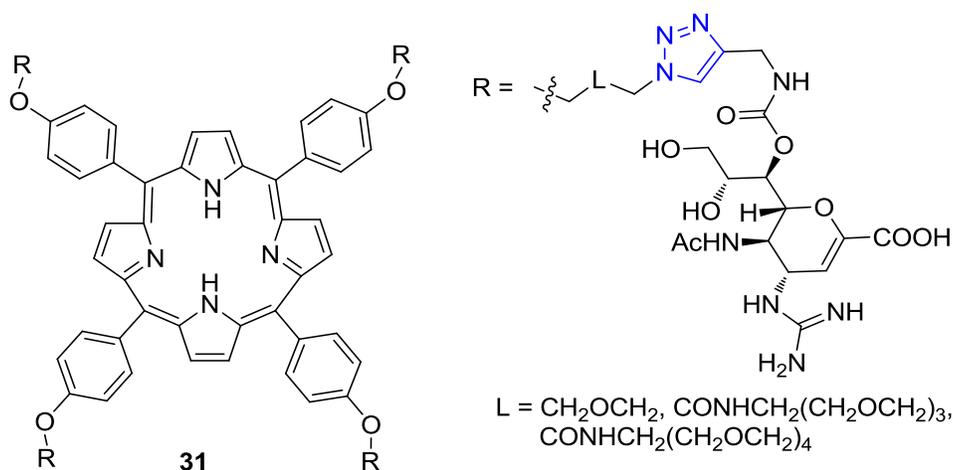


⁴² Bromidge, S. M.; Arban, R.; Bertani, B.; Bison, S.; Borriello, M.; Cavanni, P.; Dal Forno, G.; Di-Fabio, R.; Donati, D.; Fontana, S.; Gianotti, M.; Gordon, L. J.; Granci, E.; Leslie, C. P.; Moccia, L.; Pasquarello, A.; Sartori, I.; Sava, A.; Watson, J. M.; Worby, A.; Zonzini, L.; Zucchelli, V. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5827-5843.

⁴³ Alam, M. S.; Huang, J.; Ozoe, F.; Matsumura, F.; Ozoe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5090-5104.

⁴⁴ Shu, H.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 891-893.

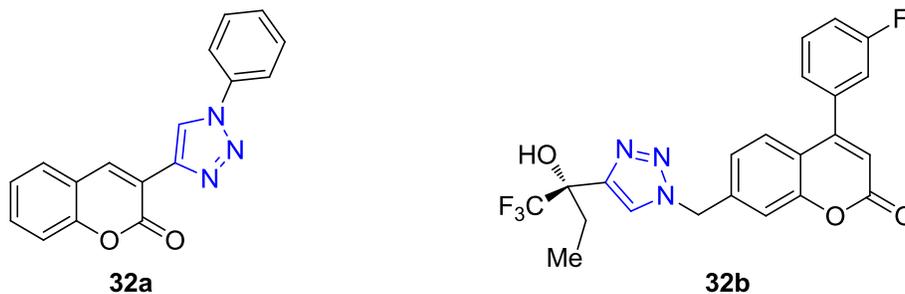
El efecto sinérgico del compuesto **31** en donde el zanamivir se encuentra unido a la porfirina por un anillo de triazol resultó ser de 10 a 100 veces más potente en la inhibición del virus de la gripe y en la inactivación del virus de la influenza con respecto al zanamivir monomérico, demostrando así que el anillo de triazol puede funcionar como enlace de diferentes compuestos activos para la generación de moléculas con mejores propiedades farmacológicas.⁴⁵



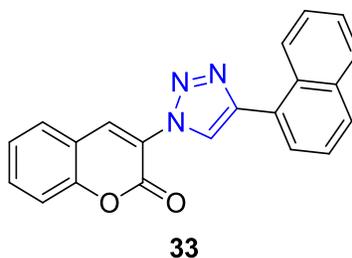
⁴⁵ Wen, W. H.; Lin, M.; Su, C. Y.; Wang, S. W.; Cheng, Y. E. S.; Fang, J. M.; Wong, C. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4903-4910.

1.5 Otras aplicaciones

La familia de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas **32a** y **32b** presenta actividad antiinflamatoria, el compuesto **32a** reduce los neutrófilos en el tejido subcutáneo cuando estos han sido estimulados con LPS-bacteriano⁴⁶ y **32b** inhibe a la 5-lipoxigenasa.⁴⁷



El derivado cumarínico **33**, el cual se encuentran sustituidos en la posición C-3 por un anillo de triazol, ha revelado una importante inhibición del amiloide- β , éste juega un papel patogénico en la progresión de la enfermedad de Alzheimer.⁴⁸



⁴⁶ Stefani, H. A.; Gueogjan, K.; Manarin, F.; Farsky, S. H. P.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Rodrigues, S. R. P.; Muscará, M. N.; Teixeira, S. A.; Santin, J. R.; Machado, I. D.; Bolonheis, S. M.; Curi, R.; Vinolo, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 117-127.

⁴⁷ Ouellet, S. G.; Gauvreau, D.; Cameron, M.; Dolman, S.; Campeau, L. C.; Hughes, G.; O'Shea, P. D.; Davies, I. W. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 214-221.

⁴⁸ Soto-Ortega, D. D.; Murphy, B. P.; Gonzalez-Velasquez, F. J.; Wilson, K. A.; Xie, F.; Wang, Q.; Moss, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2596-2602.

2. METODOLOGÍA SINTÉTICA

Desde los primeros estudios sobre la síntesis catalítica de 1,2,3-triazoles-1,4 funcionalizados ha resultado evidente que el catalizador se basa en una especie de cobre en estado de oxidación 1+. De esta forma se han descrito distintos métodos para generar la especie catalítica y en la actualidad es un tópico de química orgánica con amplio desarrollo. Estas se engloban en tres rutas sintéticas principales.⁴⁹

2.1 Adición directa de sales o complejos de Cu(I).

2.2 Reducción *in-situ* de Cu(II).

2.3 Oxidación de cobre metálico o disimulación del sistema Cu(0)/Cu(II).

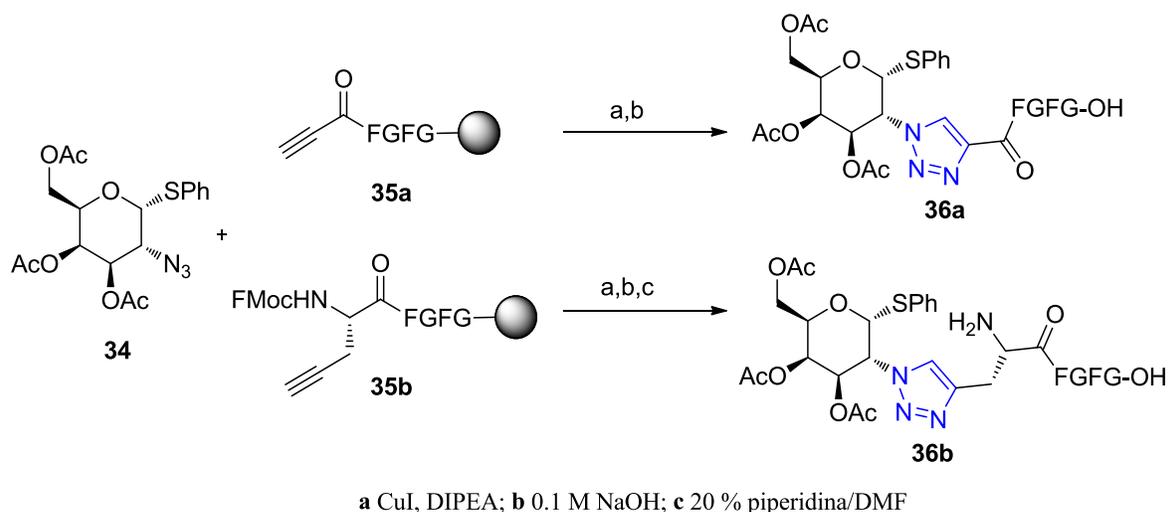
2.1 Adición directa de sales o complejos de Cu(I).

Meldal y colaboradores⁶ describieron el uso de CuI como catalizador en las reacciones de cicloadición de alquinos y azidas. Esta metodología presenta algunas limitantes debido a que el cobre en estado de oxidación 1+ es susceptible a sufrir degradaciones por oxidación o desproporción. El uso de un exceso molar de ciertas bases de nitrógeno (Et₃N, piridina, 2,2-bipiridina, 2,6-lutidina, DIPEA o PMDETA) o el uso de soportes sólidos favorece la reacción de cicloadición al reducir al mínimo la formación de subproductos.

La síntesis en fase sólida de los péptido-triazol-azúcares por reacción de 2-azidotrioglucosido **34** se realizó utilizando las dos resinas PEGA₈₀₀ alquiladas **35a** y **35b** en presencias de CuI y DIPEA. Los peptidotriazoles **36a** y **36b** se obtuvieron con rendimientos cuantitativos y purezas que van desde 74% a 95 %.

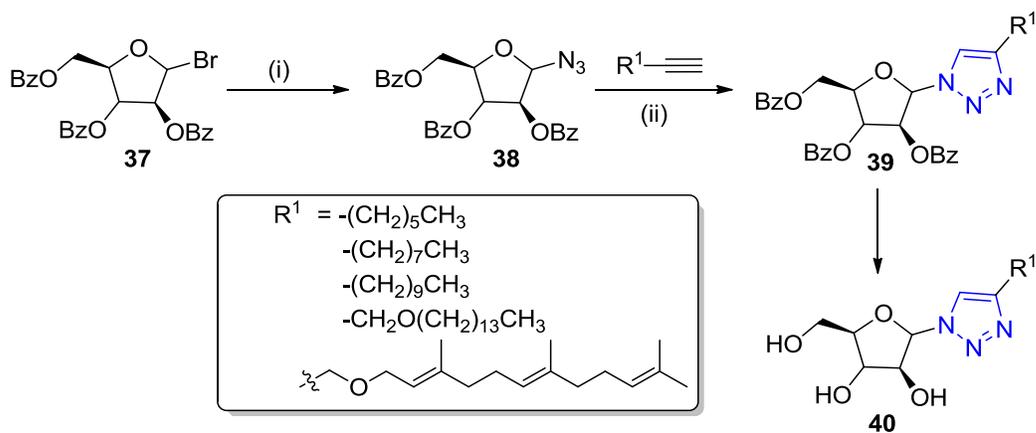
⁴⁹ Suarez A. J. *An. Quími.* **2012**, *4*, 306-313.

⁶ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.



Esquema 2. Síntesis de péptido-triazol-azúcares utilizando CuI.

Fairbanks y colaboradores⁵⁰ basándose en los resultados obtenidos por Meldal en la reacciones de cicloadición de azidas y alquinos catalizadas por Cu(I), aplicaron esta misma metodología en la síntesis de moléculas con propiedades biológicas **40** (Esquema 3). Estos compuestos presentaron actividad antimicótica y antibacteriana moderada contra *Mycobacterium bovis BCG*.

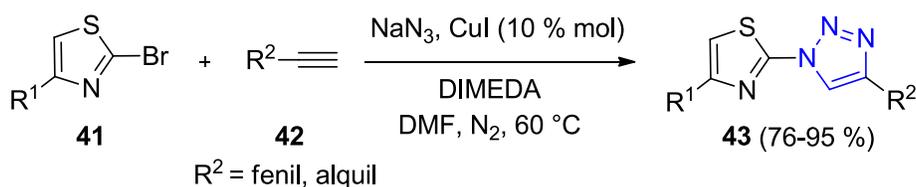


i) NaN₃ (5.0 equiv), BuNH₄SO₄ (1.0 equiv), 1:1 DCM-NaHCO₃ (ac), 43%; ii) CuI (1.0 equiv), DIPEA (1.0 equiv), 110 °C, 72–92%; iii) NaOCH₃ (0.4 equiv), CH₃OH-THF (2:1 v/v), 92–100%.

Esquema 3. Síntesis de 1,2,3-triazoles con actividad antimicótica y antibacteriana.

⁵⁰ Wilkinson, B. L.; Long, H.; Sim, E., Fairbanks, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6265–6267.

En 2011 Chen⁵¹, desarrolló una metodología para la síntesis de 1-tiazolil-1,2,3-triazoles **43**, mediante una reacción de tipo *one-pot* en cascada partiendo de distintos derivados de 2-bromo-4-arilazol **41**, que se hicieron reaccionar con azida de sodio y diferentes alquinos terminales en presencia de *N,N*-dimetiletilendiamina utilizando CuI como catalizador, llevando a cabo la reacción bajo atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 4 horas, obteniendo los 1-tiazolil-1,2,3-triazoles **43** con buenos rendimientos. Estos compuestos presentaron actividad anticancerígena (Esquema 4).



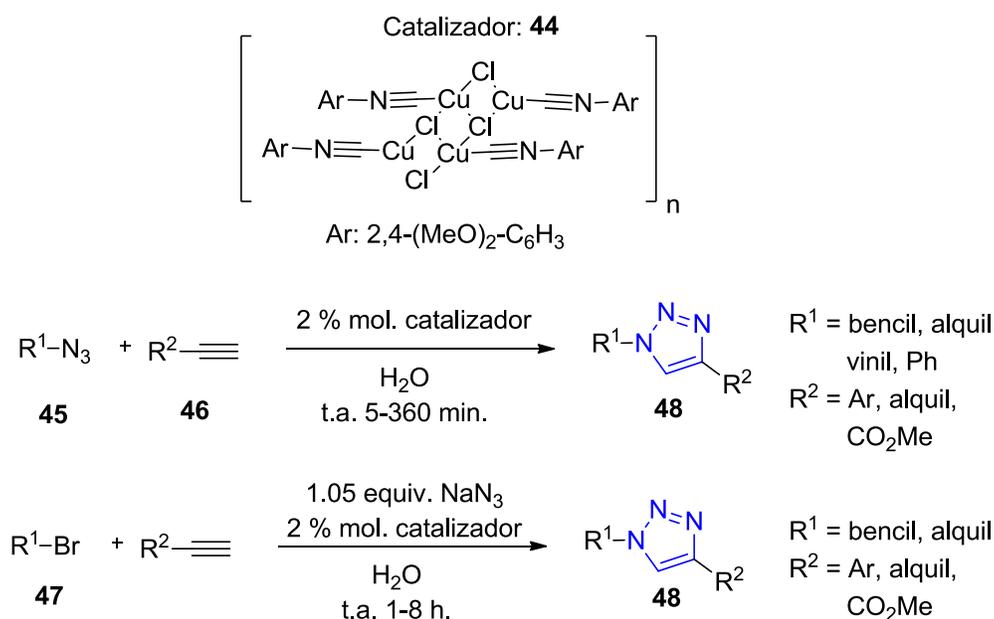
Esquema 4. Síntesis de 1-tiazolil-1,2,3-triazoles mediante una reacción *one-pot*.

El uso de un complejo de isonitrilos con Cu(I) (**44**) en la cicloadición de azida y alquino fue reportada por Reiser⁵², obteniendo los 1,2,3-triazoles correspondientes **48** en tiempos cortos de reacción y con buenos rendimientos químicos (Esquema 5). Este catalizador muestra considerables ventajas sintéticas sobre su contraparte homogénea ya que no requiere el uso de algún aditivo, tolera al oxígeno y al agua, su recuperación es mediante filtración y puede ser reutilizado sin la pérdida significativa de su actividad. El catalizador mostró también ser eficiente en reacciones multicomponentes (generación *in-situ* de alquilazida). La razón de la alta actividad que se confiere el complejo de isonitrilos con Cu(I), se debe a sus propiedades electrónicas que son similares a la de los carbenos nucleofílicos y han demostrado dar excelentes resultados en este tipo de reacciones.⁵³

⁵¹ Reddy, Y. S.; Pal, P. J.; Gupta, P.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5972-5984.

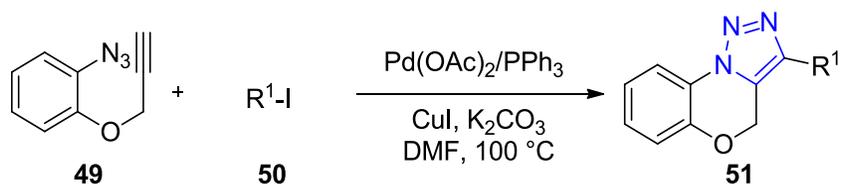
⁵² Liu, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1102-1105.

⁵³ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881-8884.



Esquema 5. Cicloadición de azida y alquino catalizada con un complejo de isonitrilos con cobre (I).

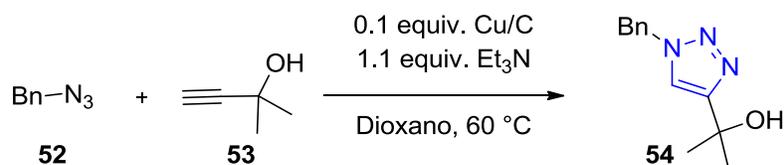
En 2009 Chowdhury⁵⁴ desarrolló una metodología para la obtención de triazoles fusionados a benzoxazinas, a partir de 1-azido-2-(propinilo)oxibenceno (**49**) con yoduros de arilo o vinilo, catalizadas por una mezcla de Pd y Cu en presencia de K₂CO₃ utilizando DMF como disolvente a 100 °C. Este método consta de dos pasos, en el primero se lleva a cabo la formación de un enlace C-C seguida por una cicloadición intramolecular entre la azida aromática y el alquino, obteniendo los benzo[*b*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]oxazina (**51**) con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de derivados de benzo[*b*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]oxazina.

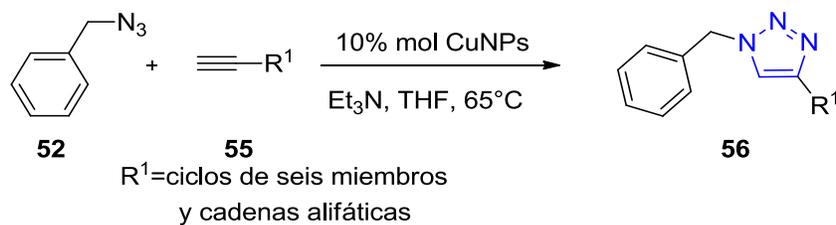
⁵⁴ Chowdhury, C.; Sasmal, A. K.; Dutta, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2678-2681.

Recientemente, catalizadores heterogéneos a base de nanopartículas de cobre o de algún soporte para la especie catalítica de Cu(I), han sido utilizados en la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos. Un ejemplo de ello es el descrito por Lipshutz y Taft⁵⁵ quienes desarrollaron un método para la síntesis del triazol **54** empleando Cu soportado en carbón activado utilizando cantidades estequiométricas de trietilamina para acelerar la reacción, obteniendo buenos rendimientos en tiempos de reacción cortos (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de triazoles utilizando Cu(I) soportado en carbón activo.

Alonso y col.⁵⁶ en el 2009 determinaron las condiciones de reacción para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos **56** en presencia de nanopartículas de Cu(I), a partir de bencilazida (**52**) y alquinos terminales obteniendo rendimientos del 90 al 98 % (Esquema 8).

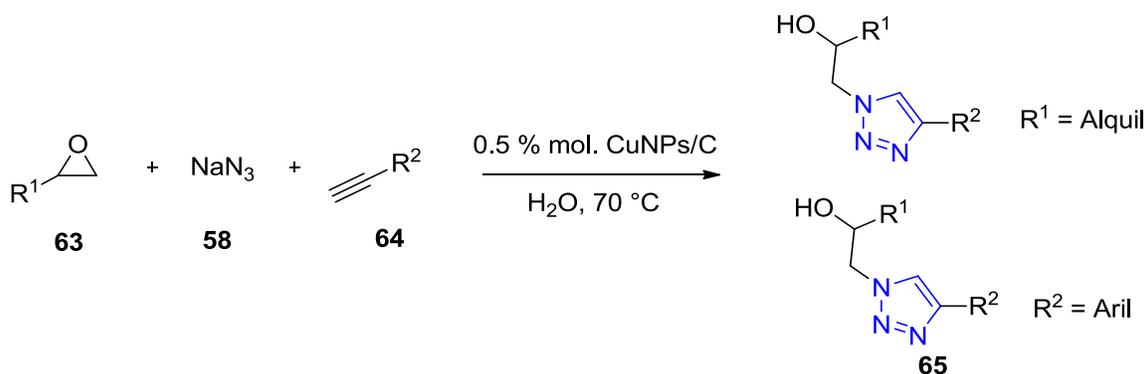


Esquema 8. Síntesis de triazoles utilizando CuNPs.

⁵⁵ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235-8238.

⁵⁶ Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358-2362.

Estas mismas nanopartículas fueron utilizadas para la síntesis de una amplia gama de β -hidroxitriazoles⁵⁹ **65** mediante la reacción entre diferentes derivados de epóxidos **63**, azida de sodio y alquinos terminales **64**, utilizando agua como disolvente obteniendo rendimientos químicos moderados (Esquema 12).



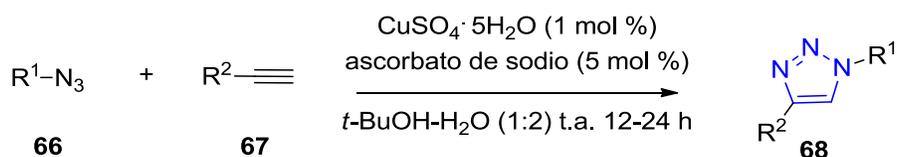
Esquema 12. Síntesis de β -hidroxitriazoles mediante una reacción multicomponente.

⁵⁹ Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy G.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8394-8405.

2.2 Reducción *in-situ* de Cu(II).

La ruta más utilizada en la actualidad para la generación de la especie catalítica de Cu(I) en la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos es la reducción *in-situ* de sales de Cu(II), ya que esta metodología no requiere atmósferas inertes a pesar de la inestabilidad del estado de oxidación 1+ del cobre en presencia de oxígeno. Este tipo de reacción se ha llevado a cabo utilizando diferentes agentes reductores en el medio de reacción entre los cuales destacan el ascorbato de sodio, glucosa en presencia del reactivo de Fehling o NaN_3 ⁶⁰, entre otros.

El primer ejemplo del uso de esta metodología en la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos fue reportada por Sharpless y colaboradores¹⁰, ellos llevaron a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre diferentes alquinos **67** y azidas primarias, secundarias, terciarias e incluso aromáticas, utilizando 1% mol de sulfato de cobre pentahidratado como fuente de cobre y 5% mol de ascorbato sódico como agente reductor a temperatura ambiente en una mezcla de *t*-BuOH- H_2O (1:2). La reducción *in-situ* de Cu(II) utilizando ascorbato de sodio procede con absoluta regioselectividad formándose exclusivamente el 1,2,3-triazol-1,4-disustituido **68**, en un tiempo de 12 a 24 horas, con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 13).

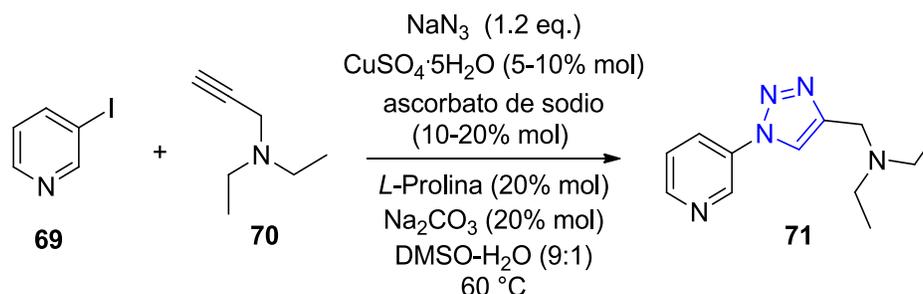


Esquema 13. Cicloadición catalizada por Cu(I), generado *in situ* por reducción de Cu(II).

⁶⁰ Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8156-8162.

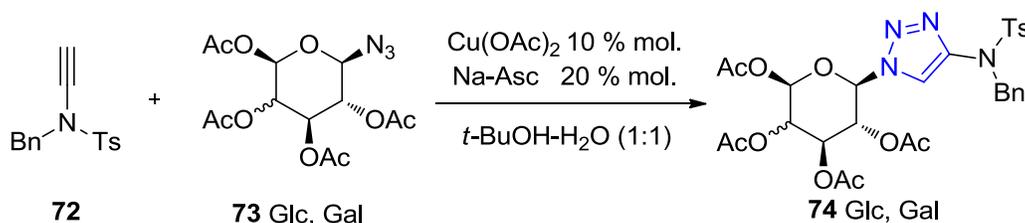
¹⁰ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Folkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *108*, 2596-2599

Del mismo modo Fokin⁶¹ desarrollo una estrategia para la preparación del 1,2,3-triazoles **71** a partir de una variedad de alquinos terminales **70**, haluros aromáticos **69** y azida de sodio. El procedimiento no requirió el aislamiento de las aril azidas. Como se puede observar en el esquema 14 se utilizó sulfato de cobre pentahidratado (5-10 % mol) en presencia de ascorbato de sodio (10-20 %) como agente reductor en una mezcla de DMSO-H₂O (9:1), utilizando *L*-prolina como aditivo, obteniendo los correspondientes 1,2,3-triazoles en excelentes rendimientos.



Esquema 14. Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de haluros aromáticos y alifáticos.

En su esfuerzo por expandir el concepto de química “Click”, Ijsselstijn y Cintrat⁶² describieron el uso de las inamidas *N*-protegidas **72** como dienófilos en reacciones de cicloadición catalizadas por Cu(I) con azidas, incluidas las glicopirasilazidas **73** (Esquema 15), dando como resultado 4-amino-1,2,3-triazoles-1-sustituidos con azúcares **74**. Esta metodología permitió el acceso a aminotriazoles que se encuentran en algunas moléculas bioactivas de interés en la química medicinal.

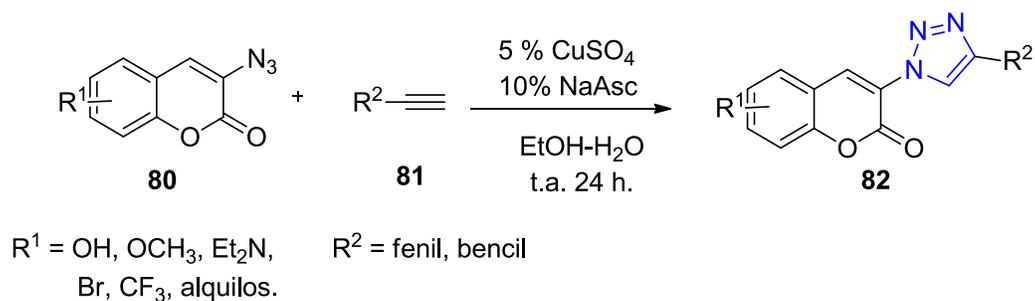


Esquema 15. Síntesis de 4-amino-1,2,3-triazoles-1-sustituidos unidos a azúcares **41**.

⁶¹ Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897-3899.

⁶² Ijsselstijn, M.; Cintrat, J. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3837-38462.

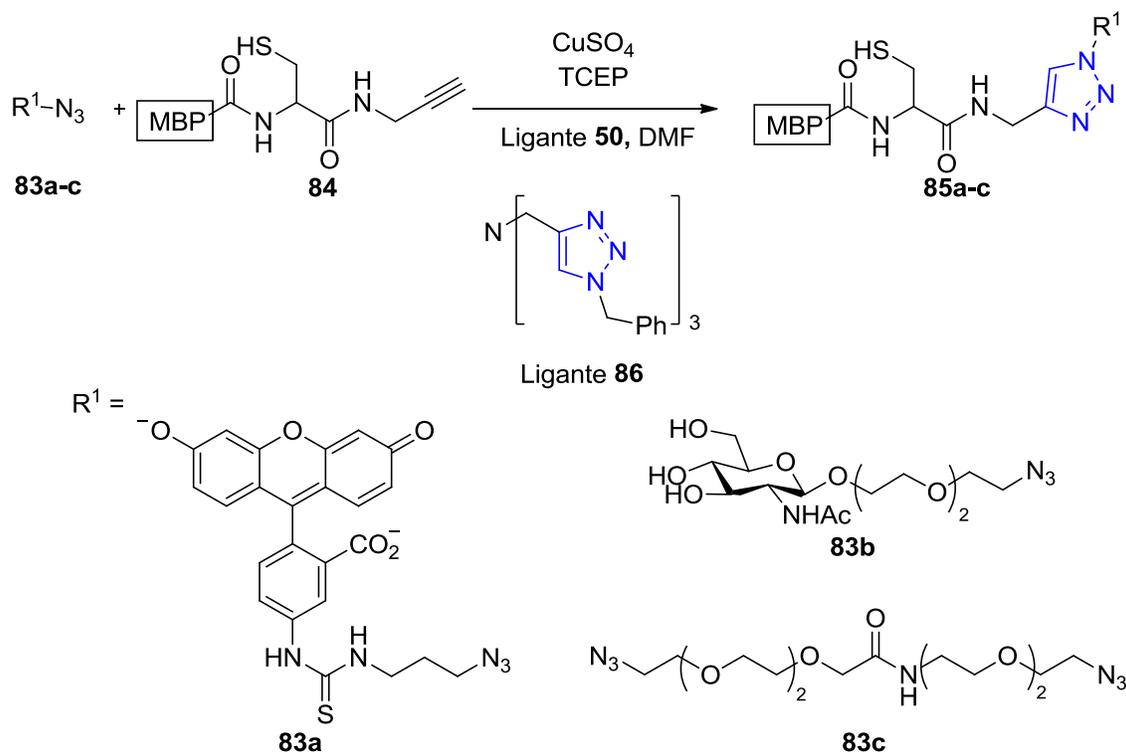
Wang y colaboradores⁶⁴ describieron la síntesis de diferentes derivados de triazoles fusionado a anillos de cumarinas a partir de 3-azidocumarinas **80**, las cuales se hicieron reaccionar con distintos alquinos terminales en presencia de CuSO₄ y ácido ascórbico como agente reductor, utilizando una mezcla de EtOH-H₂O como disolventes, obteniendo los derivados de triazol con rendimientos de moderados a buenos en un tiempo de 24 h. Estos compuestos sintetizados presentaron interesantes propiedades fluorescentes y podrían ser utilizados en aplicaciones biológicas como marcadores moleculares.



Esquema 17. Síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas.

⁶⁴ Sivakumar, K.; Xie, F.; Brandon M. C.; Long, S.; Barnhill, H. N.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4603-4606

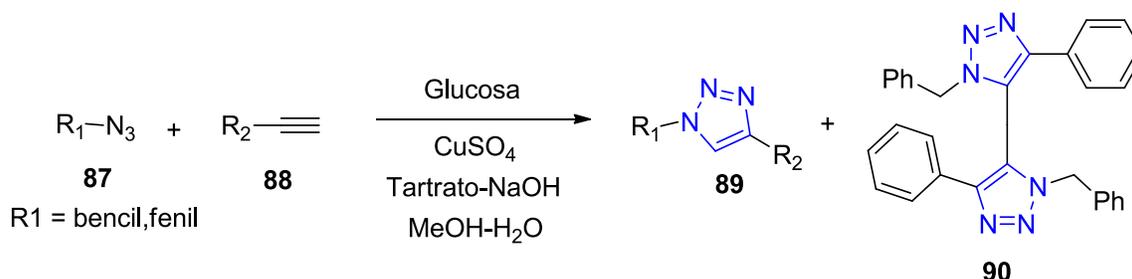
Lin y colaboradores⁶⁵ utilizaron la tris(carboxietil) fosfina (TCEP) como agente reductor de CuSO_4 en la cicloadición 1,3-dipolar de las azidas **83a-c** con el alquino **84** en una solución buffer de fosfatos (PBS, p.H. = 8, 0.1 M) en presencia del ligando **86** para obtener **85a-c** (Esquema 18).



Esquema 18. Unión de las 2 moléculas mediante la formación de 1,2,3-triazol.

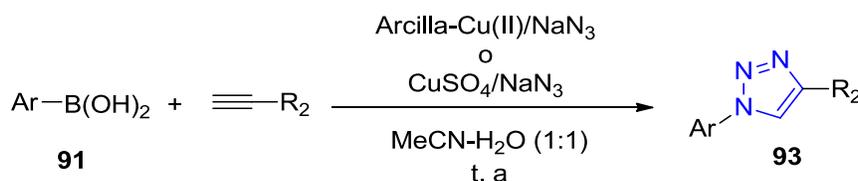
⁶⁵Po-Chiao, L.; Shau-Hua, U.; Mei-Chun, T.; Jia-Ling, K.; Kuo-Ting, H.; Sheng-Chieh, Y.; Avijit, K. A.; Yu-Ju, C.; Chun-Cheng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4286-4290.

Cuevas-Yáñez y colaboradores⁶⁶ sintetizaron 1,2,3-triazoles **89** a partir de la bencilazida o fenilazida **87**, que se hicieron reaccionar con los alquinos **88** utilizando CuSO₄ el cual se trató con azúcares reductores como la glucosa en presencia de cantidades catalíticas del reactivo de Fehling (Tartrato-NaOH) para generar la especie de Cu(I) necesaria para catalizar la reacción, obteniendo rendimientos químicos moderados; en algunos casos se observó la formación del bis-triazol **90** como subproducto de reacción (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de 1,2,3-triazoles utilizando CuSO₄/glucosa/ reactivo de Fehling.

Recientemente Mohammed y colaboradores³⁰ describieron la síntesis 1-aryl-1,2,3-triazoles **93** mediante una reacción *one-pot* (Esquema 20), utilizando derivados de ácido fenilborónicos **91** y alquinos terminales en presencia de azida de sodio y CuSO₄ o Cu(II) soportado en arcilla como fuente de cobre. La azida de sodio además de su papel como un reactivo para la azidación, también actúa como agente reductor generando *in-situ* la especie catalítica de Cu(I), obteniendo rendimientos buenos sin la necesidad de utilizar algún aditivo.

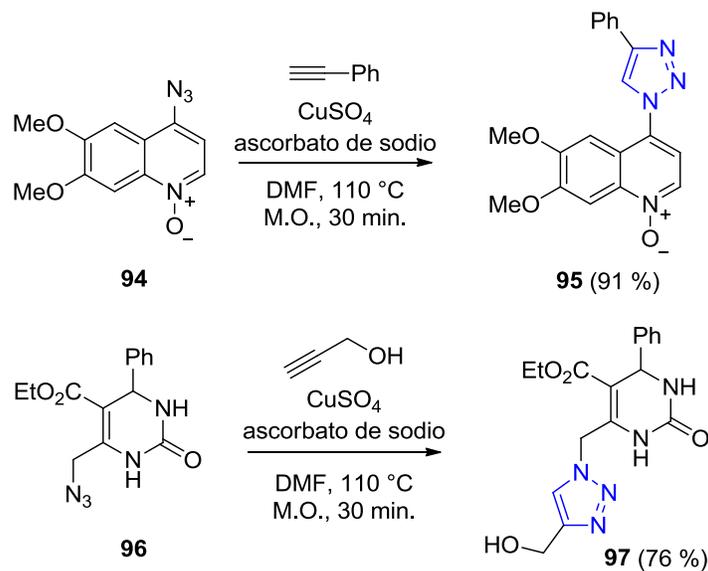


Esquema 20. Sistema Arcilla-Cu(II)/NaN₃ y CuSO₄/NaN₃.

⁶⁶ García, M. A.; Rios, Z. G.; González, J.; Pérez, V. M.; Lara, N.; Fuentes, A.; González, C.; Cuevas-Yáñez, E. *Letters in Organic Chemistry*, **2011**, 8, 701-706.

³⁰ Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8156-8162.

Kappe y colaboradores⁶⁷ llevaron a cabo la síntesis de heterociclos con propiedades biológicas importantes **95** y **97** mediante la cicloadición de azidas y alquinos terminales utilizando CuSO_4 y ascorbato de sodio bajo irradiación de microondas disminuyendo los tiempos de reacción de forma considerable (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de compuestos heterocíclicos mediante irradiación de M.O.

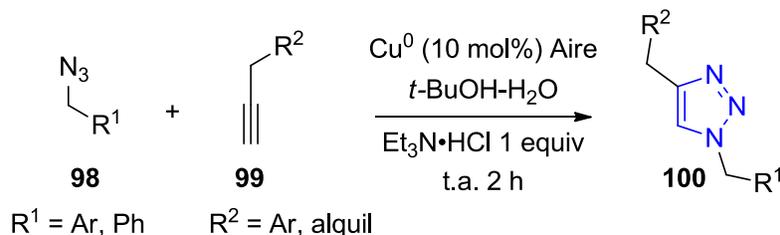
⁶⁷ (a) Kappe, C. O.; Glasnov, T. N.; *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1261-1265. (b) Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884-892.

2.3 Oxidación de cobre metálico con un oxidante suave o disimulación del sistema Cu(0)/Cu(II).

Además de los 2 métodos mencionados anteriormente, hay que incluir la posibilidad de catalizar la reacción mediante la adición de cobre metálico, para generar la especie activa de Cu(I) a partir de la conmutación de una mezcla de especies de Cu(II) y Cu(0).

Dentro de esta metodología, puede incluirse también la posibilidad de llevar a cabo las reacciones simplemente añadiendo limaduras de Cu(0), pero la reacción avanza lentamente y requiere de cantidades de cobre superiores a las estequiométricas. Se sabe que clúster manométricos de Cu(0) son capaces de catalizar la reacción eficientemente sin la inclusión de especies oxidantes. Este tipo de catálisis, se ha estudiado en otras reacciones, en donde la catálisis ocurre en la superficie de las nanopartículas, en vez de en disolución, pero se cree que la especie activa en estas condiciones de reacción sigue siendo Cu(I).

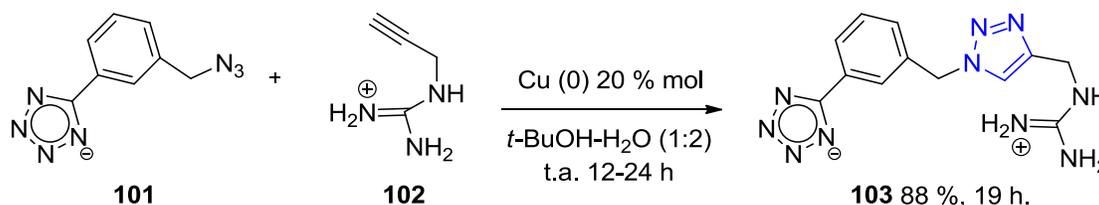
Por ejemplo, en 2005 Orgueira y colaboradores⁶⁸ sintetizaron 1,2,3-triazoles 1,4 disustituidos **100** a partir de nanopartículas de cobre en polvo (10% mol) con diferentes azidas **98** y alquinos terminales **99** en una mezcla de *t*-BuOH-H₂O como disolvente y 1 equivalente de una sal de Et₃N•HCl, obteniendo buenos rendimientos químicos y alta regioselectividades (Esquema 22).



Esquema 22. Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(0).

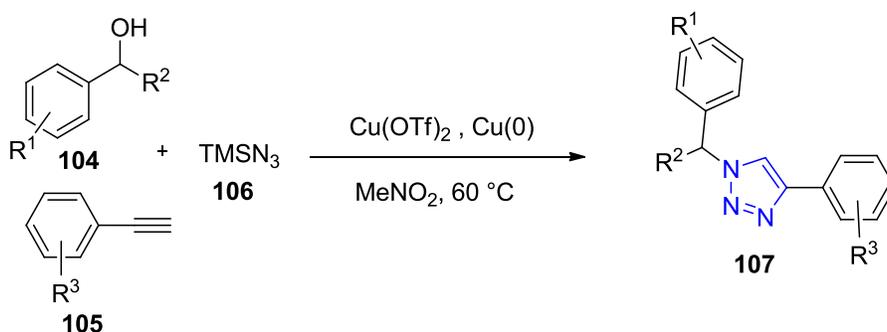
⁶⁸ Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911-2914.

En ese mismo año Fokin⁹ llevo a cabo la preparación del triazol **103** mediante conmutación de Cu(II) y Cu(0) utilizando cobre metálico como catalizador (Esquema 23) en una mezcla de *t*-BuOH-H₂O (1:2), observando la formación del regioisómero 1,4 de forma exclusiva en un tiempo de 12 a 24 h con rendimientos de moderados a buenos. Este procedimiento es especialmente conveniente en aplicaciones sintéticas, ya que tanto el sustrato **101** como **102** no toleran el ascorbato de sodio o a sus productos de oxidación.



Esquema 23. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante conmutación de Cu (II) y Cu (0).

Sreedhar y colaboradores⁶⁹ llevaron a cabo la síntesis 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos **107**, a partir de diferentes alcoholes secundarios **104** los cuales se hicieron reaccionar con trimetilsililazida (**106**) y alquinos terminales mediante una reacción de multicomponentes, en presencia de Cu(OTf)₂ y Cu en polvo como catalizadores (Esquema 24). Esta reacción se produce a través de la generación *in-situ* de una azida a partir del alcohol y TMSN₃, seguido de la cicloadición 1,3-dipolar generando el correspondiente triazol. El catalizador de Cu(II) es responsable de la sustitución nucleófila del alcohol con la azida y el Cu(0) facilita la generación in situ de una especie de Cu(I) para la formación regioselectiva de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos, obteniendo rendimientos de moderados a buenos.

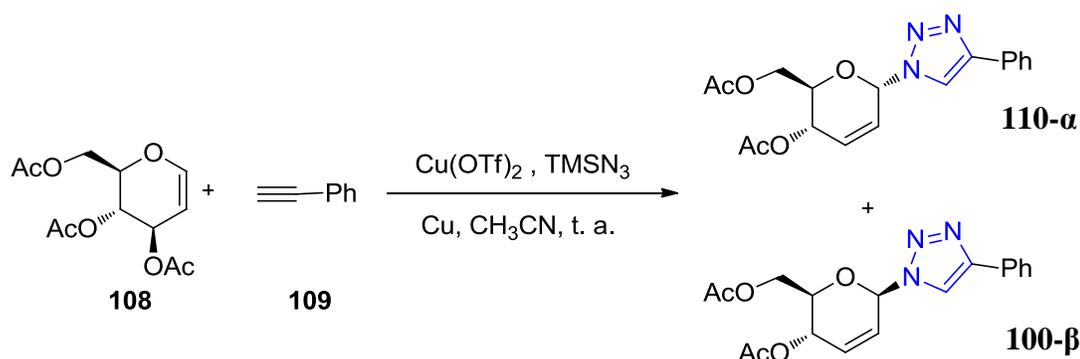


Esquema 24. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante conmutación de Cu(II) y Cu(0).

⁹ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostotsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216

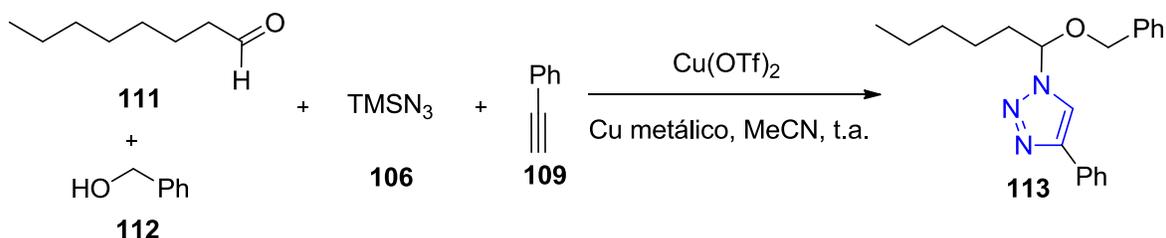
⁶⁹ Sreedhar, B.; Seddy, P. S.; Krishna, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5831-5834.

Así mismo Yadav⁷⁰ reportó la preparación de glicoconjugados unidos a 1,2,3-triazoles **110** mediante una reacción multicomponentes, utilizando gluclal (**108**), trimetilsililazida (**106**) y diferentes derivados de alquinos, en un proceso de dos etapas que comprende un reordenamiento de Ferrier y posteriormente una cicloadición en presencia de 5% mol de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y 10% mol de cobre metálico en acetonitrilo a temperatura ambiente. Obteniendo rendimientos altos y estereoselectividad moderada favoreciendo el isómero α (3:2). Este método proporciona un fácil acceso a diversos glicoconjugados y se puede utilizar como una nueva estrategia para la bioconjugación de hidratos de carbono (Esquema 25).



Esquema 25. Reacción de gluclal, TMSN_3 , y fenilacetileno.

En 2009 se reportó la síntesis de diferentes α -alcohoxitriazoles⁷¹ **113** mediante una reacción multicomponentes entre aldehídos, alcoholes, azidas y alquinos, a través de la formación primeramente de un hemiacetal seguido por azidación y por último una cicloadición [3+2], en presencia de 5% mol de triflato de cobre (II) y 1 equivalente de cobre metálico como catalizadores utilizando acetonitrilo como disolvente, obteniendo rendimientos de buenos a excelentes en tiempos de 12-16 h (Esquema 26).



Esquema 26. Preparación de α -alcohoxitriazoles 73.

⁷⁰ Yadav, J. S.; Reddy, B. V.; Chary, D. N.; Reddy, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2649-2652.

⁷¹ Yadav J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, G. M. Anjum, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6029-6031.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Desarrollar un método práctico y eficiente para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando diferentes especies catalíticas, azidas, alquinos terminales y aplicar la metodología en la formación de productos que presenten actividad biológica.

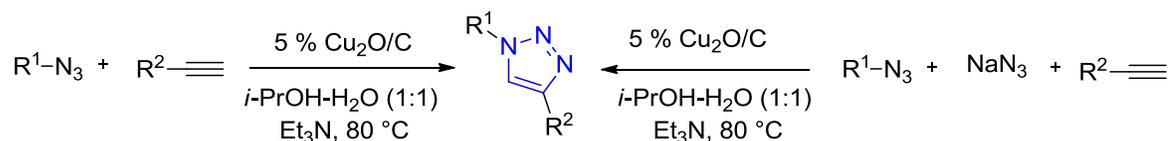
Objetivos específicos:

1. Sintetizar 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de un catalizador de óxido cuproso soportado en carbón activado.
2. Sintetizar 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos mediante la generación *in-situ* de CuCN a partir de CuSO₄ en presencia de NaCN como agente reductor.
3. Sintetizar 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de CuSO₄ como fuente de cobre en presencia de ácido fenilborónico como agente reductor bajo calentamiento convencional y radiación de microondas.
4. Desarrollar una metodología para la síntesis anillos de triazol fusionados a benzoxazinas mediante una metodología libre de cobre.
5. Determinar las condiciones óptimas para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos fusionados a cumarinas mediante una reacción multicomponente.
6. Efectuar la caracterización estructural de los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos (RMN de ¹H, ¹³C e IR), espectrometría de masas y difracción de rayos X de monocristal.

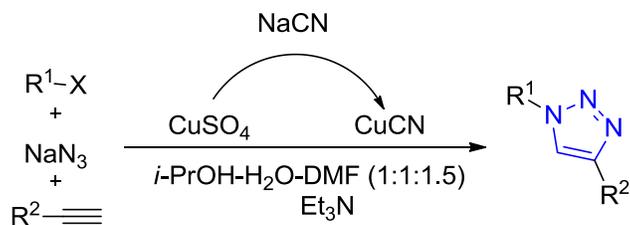
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta sección se divide en 6 partes, a saber:

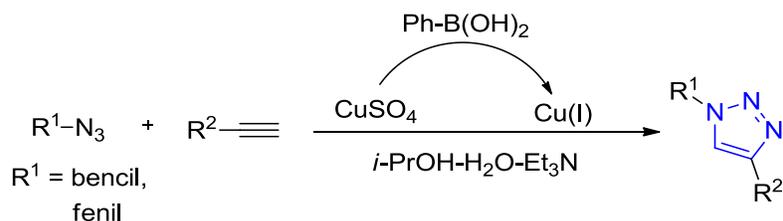
1. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de un catalizador de óxido cuproso soportado en carbón activado.



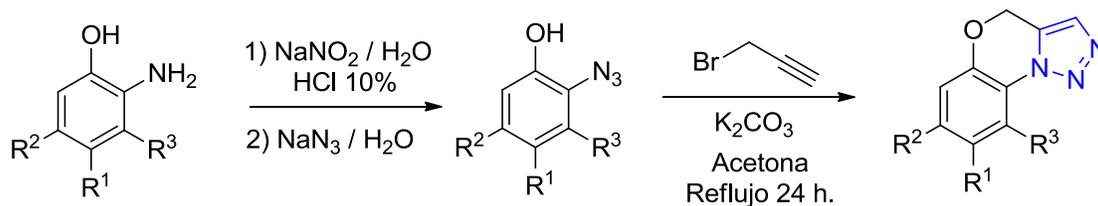
2. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos mediante una reducción *in-situ* utilizando CuSO_4 en presencia de NaCN como agente reductor.



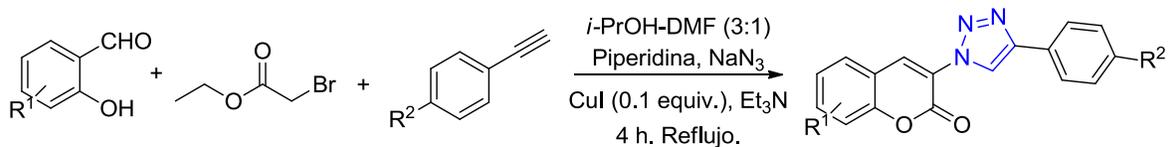
3. Síntesis y caracterización de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de CuSO_4 como fuente de cobre en presencia de ácido fenilborónico como agente reductor.



- Propuesta mecanística para la formación de los 1,2,3-triazoles -1,4-disustituidos de forma regioselectiva.
- Síntesis de 4*H*-benzo[*b*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]oxazina mediante un proceso libre de cobre.



- Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos fusionados a cumarinas mediante una reacción multicomponente.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 1

1.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de un catalizador de óxido cuproso soportado en carbón activado.

En 2005, se descubrió que las virutas de cobre metálico o polvo de cobre en cantidad estequiométrica puede ser una fuente importante de las especies catalíticas implicadas en las reacciones de tipo “Click”.⁵ Desde entonces, el uso de nanopartículas de cobre (CuNPs), en lugar de cobre a granel, se ha explorado cada vez más como catalizadores.⁷³ Aunque el uso de CuNPs ha demostrado ser eficiente en este tipo de reacciones existen algunos problemas que pueden limitar su aplicación; por ejemplo, a) en algunas reacciones es imprescindible la presencia de agentes estabilizantes o soportes sólidos para prevenir aglomeración, b) la presencia de un aditivo para crear un medio ácido que induce la disolución de cobre, c) la purificación cromatográfica de los productos obtenidos, d) la mayoría de los métodos de preparación de CuNPs son bastante tedioso debido a las múltiples pasos implicados, altas temperaturas o uso de reactivos no disponibles comercialmente.

Debido a estas limitaciones y problemas que presentan este tipo de reacciones, se buscan novedosas estrategias a fin de maximizar la eficiencia general del proceso. Por ejemplo, el reducir la cantidad de cobre en solución debe ser una prioridad, especialmente en aplicaciones biológicas, debido a su toxicidad potencial, en este sentido catalizadores heterogéneos ofrecen varias ventajas sobre las contrapartes homogéneas,⁷⁴ otro punto importante e imprescindible sería la fácil preparación de catalizadores. En este contexto, en la primera parte de este trabajo se llevó a cabo la preparación de un catalizador cobre inmovilizado sobre carbón vegetal el cual se sintetizó de forma fácil y sencilla y fue utilizado en la síntesis de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos, cumpliendo con todos los requisitos para ser considerada una reacción tipo “Click”.

⁵ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostotsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216

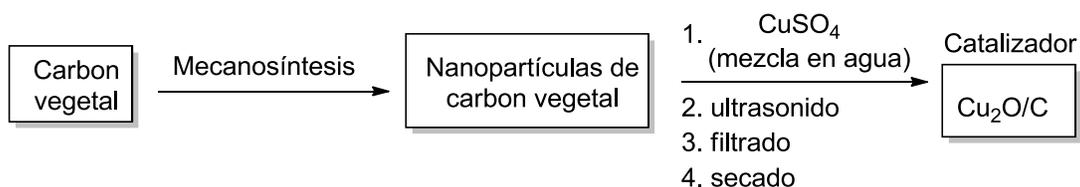
⁷³ a) Pachon, L. D.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811-815. b) Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 207-218. c) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497-500. d) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358-3362.

⁷⁴ Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3208-3214.

1.1.1 Síntesis y caracterización del catalizador de Cobre soportado sobre carbón vegetal.

El catalizador de cobre se sintetizó fácilmente mediante un proceso de 2 pasos (Esquema 28): En el primer paso se realizó la preparación del carbón vegetal en donde se utilizó 1.0 g de grafito (99,999%, malla 325) el cual se colocó en un contenedor de acero cementado, junto con 10 balines de acero (1,04 g cada uno); el contenedor se colocó en un molino mezclador Spex-8000D y se hizo funcionar el equipo durante 40 minutos bajo una atmósfera de aire estático, obteniendo las nanopartículas de carbón vegetal a través de un proceso de mecanosíntesis.

El segundo paso consistió en la impregnación de carbón vegetal con partículas de Cu_2O , ésta se hizo utilizando 0.3062 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como fuente de cobre el cual fue disuelto en 5.68 mL de agua desionizada y posteriormente se añadió 1.0 g de grafito molido a esta solución. El vaso de precipitado (50 mL) que contenía esta mezcla se colocó en un baño de ultrasonidos durante 60 minutos. Finalmente, la suspensión resultante se filtró y se secó en un horno durante 4 horas a 110°C , para obtener nanopartículas de $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$.



Esquema 28. Preparación del catalizador.

El catalizador obtenido fue caracterizado utilizando microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM), difracción de rayos X de polvos (XRD) y para la determinación de la concentración de Cu en el catalizador se empleó espectrofotometría de absorción atómica de llama.

Al analizar el catalizador por medio de Microscopía Electrónica de barrido (SEM), se observa que la muestra está constituida por agregados de materia con morfología irregular, estos agregados están conformados por partículas de tamaño micrométrico y sub-micrométrico de alrededor de hasta $5\ \mu\text{m}$ (Figura 2), cada uno de estos agregado está formado por plaquetas con tamaños de alrededor de 200 nm.

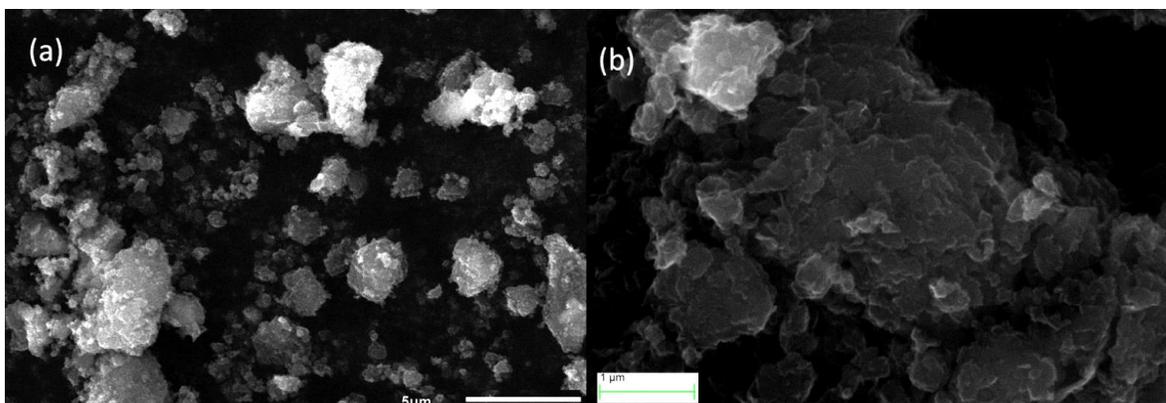


Figura 2. Imagen SEM obtenida con electrones secundarios del carbón vegetal después de ser molido por 40 minutos.

El análisis por microscopía electrónica de transmisión permite obtener mayor información sobre la morfología de partícula (Figura 3), observando que cada uno de estos agregados está formada por nanocristales con tamaños inferiores a 10 nm. Por otra parte, el patrón de difracción de área seleccionada **5b**, establece la presencia de Cu_2O en la superficie del carbón vegetal y coincide con el patrón de difracción de rayos X (Figura 5).

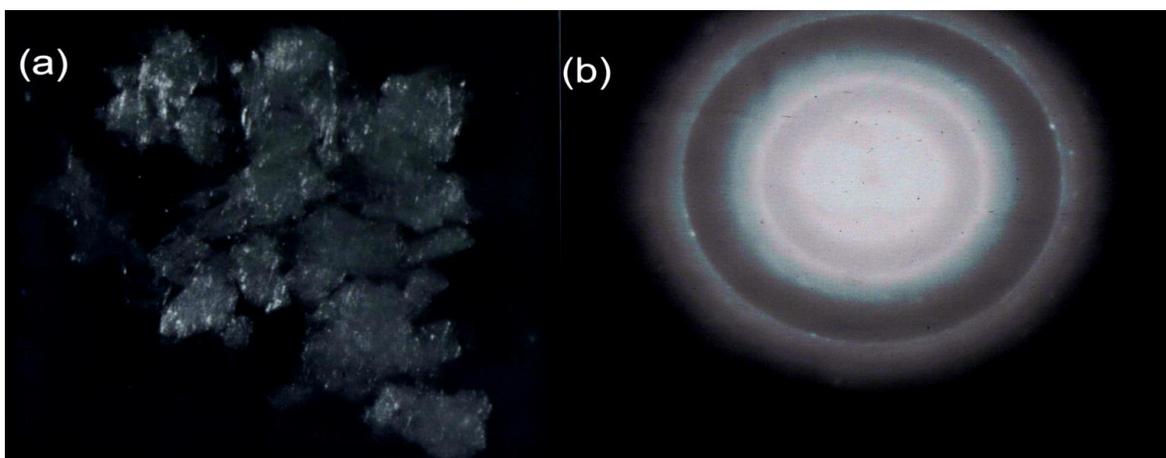


Figura 3. (a) Imagen de TEM de campo oscuro del grafito molido, y (b) área seleccionada correspondiente patrón de difracción de electrones

La presencia Cu_2O se confirmó mediante una imagen de electrones retrodispersados (Figura 4), en donde se puede observar al Cu_2O (puntos más brillantes) el cual se encuentra inmovilizado en la superficie del carbón vegetal con un tamaño de alrededor de $1 \mu\text{m}$, con variaciones específicas de tamaño y morfología.

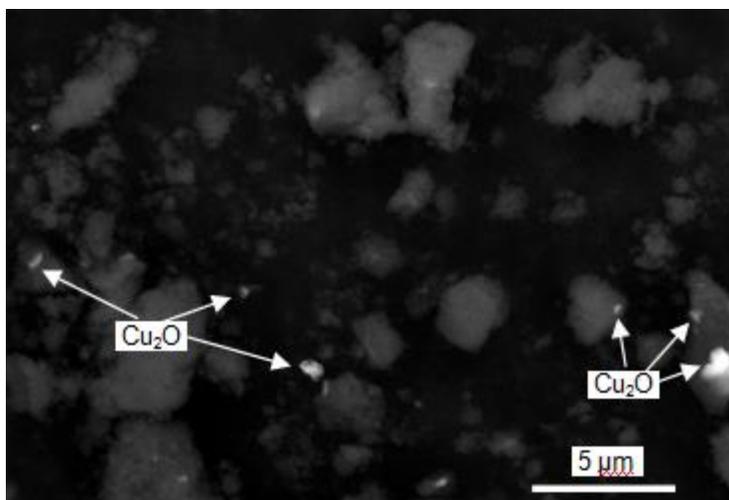


Figura 4. Imagen SEM de las partículas de Cu_2O sobre la superficie del carbón vegetal. La figura 5 muestra los patrones de difracción de rayos X **a)** el grafito sin moler, **b)** el grafito molido durante 40 minutos y **c)** el grafito molido, después del tratamiento en un baño de ultrasonido. En el patrón **a** se observan los picos correspondientes al grafito sin moler los cuales coinciden con los reportados en las tarjetas JCPDS 23-64, en la figura **5b** se observa el patrón de difracción del grafito molido durante 40 minutos donde se aprecia un ensanchamiento de los picos del grafito debido al tamaño de partícula que es menor a 100 nm⁷⁵; el ensanchamiento más notable se produjo en la dirección perpendicular a los planos (002) como era de esperar para la unión débil entre planos basales en grafito. Para el patrón de difracción de **5c** se aprecian únicamente 4 picos adicionales a los del carbón vegetal característicos del Cu_2O (JCPDS 1-1142), lo que demuestra que la única especie de cobre presente en el catalizador es el óxido cúprico. Estos picos tienen una forma aguda indicando la naturaleza cristalina del cobre, el cual se formó durante la inmersión en el baño de ultrasonido de la solución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ que contiene nanopartículas de carbón vegetal (después de secar a 120 °C durante la noche), atribuyendo que el grafito es el responsable de la reducción de Cu(II) a Cu(I) , según lo descrito por Lipshutz.⁷⁶

⁷⁵ Klug, H. P.; Alexander, L. E. *X-Ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials*, John Wiley and Sons, 1974, pp. 643.

⁷⁶ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235-8238.

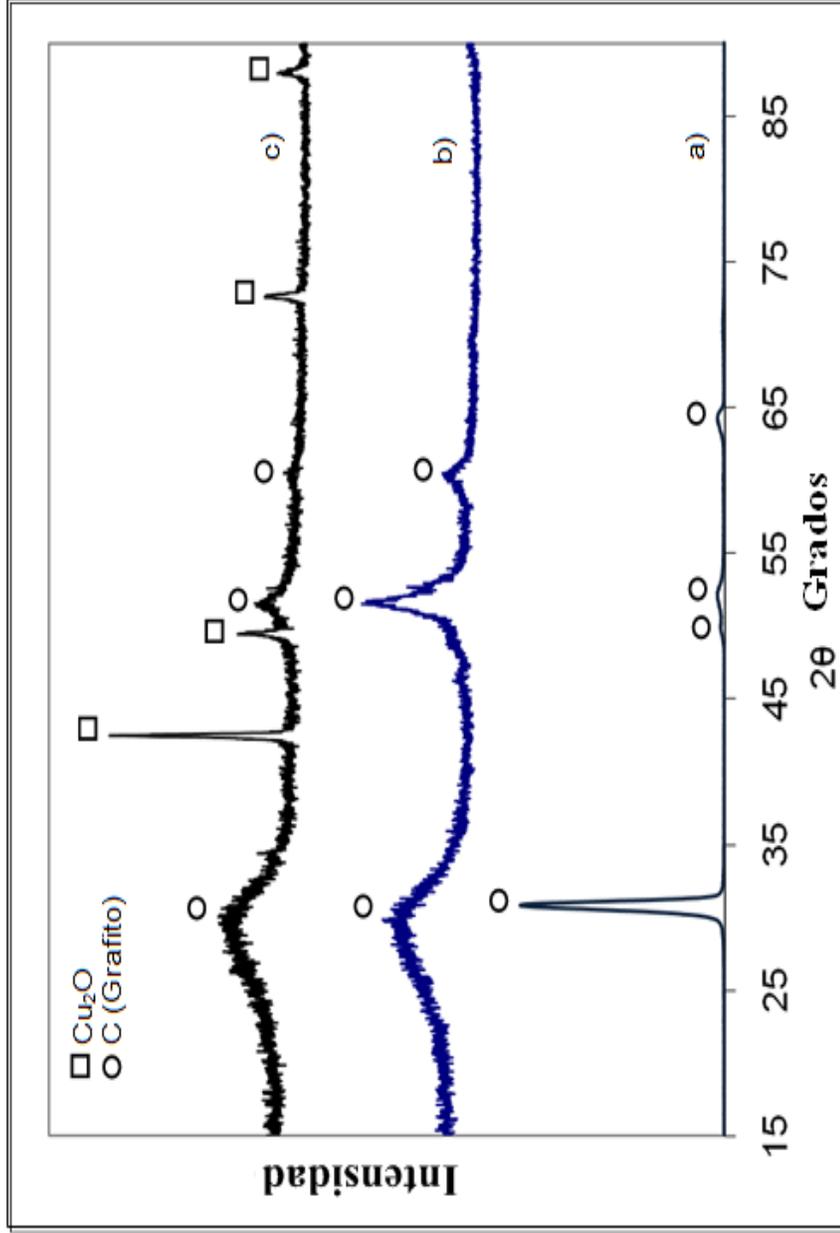


Figura 5. Patrones de difracción de rayos X de a) el grafito sin moler, b) el grafito molido durante 40 minutos y c) el grafito molido, después del tratamiento en un baño de ultrasonido.

1.1.2 Cuantificación de porcentaje cobre en el catalizador.

La cuantificación de porcentaje cobre en el catalizador se determinó mediante espectrofotometría de absorción atómica de flama a dos muestras del catalizador, utilizando una solución estándar de Cu(II) al 2% en HNO₃. Como primer paso se hizo lectura del blanco y los estándares para la obtención de la curva de calibración observando que cumple con la linealidad requerida para una lectura adecuada de las muestras con un coeficiente de correlación de 0.9929, valor indicativo de la confiabilidad del método utilizado.

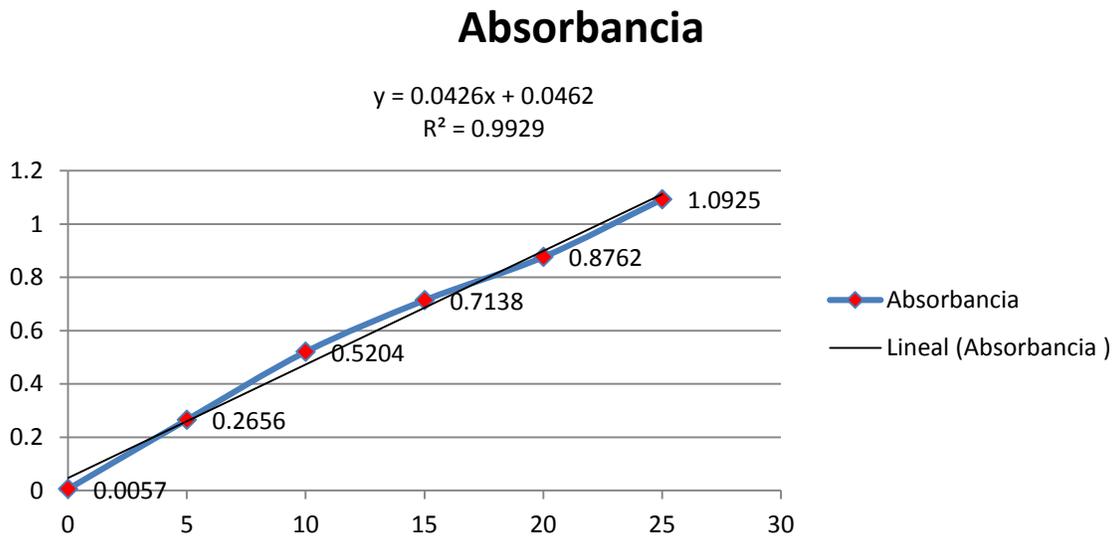


Figura 6. Curva de calibración.

Una vez obtenida la curva de calibración, se procedió a leer las muestras del catalizador obteniendo para la muestra 1 una absorbancia de 0.6173 y para la muestra 2 de 0.5793, una vez obtenidas las absorbancias y utilizando la fórmula de la pendiente se despejando el valor de x para obtener la concentración de Cu en mg/L (Ecuación 1).

$$x = \frac{y - 0.0462}{0.0426} = \text{Concentración de Cu (mg/L)}$$

y = Absorbancia

Ecuación 1. Ecuación de la linealidad.

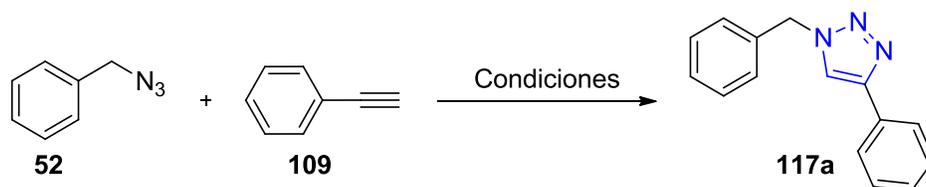
Determinadas la concentración de Cu (mg/L), se calculó la cantidad de cobre en peso presentes en el catalizador estableciendo que el contenido de cobre en la muestra es de 0.8955 \pm 0.079 % peso/peso (Tabla 1).

Tabla 1. Determinación de la Concentración de Cu en el catalizador.

	Concentración Cu mg/L	Volumen (L)	mg Muestra pesado	mg Cu	mg CuO ₂	% Cu (p/p)
Muestra 1	14.38	0.01	15.1	0.1438	0.1619	0.952
Muestra 2	12.51	0.01	14.9	0.1251	0.1408	0.839

1.1.3 Aplicación del catalizador $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$ en la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

La actividad catalítica del $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$, fue evaluado en la reacción de cicloadición de Huisgen usando la bencilazida (**52**) y el fenilacetileno (**81**) como sustratos modelo (Esquema 29).



Esquema 29. Búsqueda de condiciones para la generación de los 1,2,3-triazoles.

Para determinar la proporción ideal de reactivos en esta reacción, se hizo reaccionar la bencilazida (**52**) y el fenilacetileno (**109**) en cantidades equimolares utilizando $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$ como catalizador. Se inició con la búsqueda del disolvente adecuado para la síntesis de los 1,2,3-triazoles, por lo que se emplearon diferentes disolventes (H_2O , isopropanol, acetonitrilo y una mezcla isopropanol-agua (1:1), utilizando como condiciones iniciales de reacción 5 % del catalizador en presencia de Et_3N como aditivo (Tabla 2), los primeros resultados mostraron que al utilizar agua o isopropanol por separado solo se obtienen trazas del compuesto **117a**, esto se puede explicar debido a la baja solubilidad de la azida **52** en estos disolventes lo que impide que se lleve a cabo la reacción. Por lo que se optó por utilizar acetonitrilo como disolvente obteniendo **117a** con un rendimiento del 79 % en un tiempo de 24 h (Experimento 3); sin embargo, al utilizar este disolvente no se pudo recuperar el catalizador ya que en el medio de reacción se formó una pasta color negra insoluble en disolventes orgánicos, debido a la interacción entre el acetonitrilo y el catalizador. Diversos grupos han reportado el uso de diferentes mezcla de disolventes en la preparación de los 1,2,3-triazoles, por lo que decidimos utilizar una mezcla de isopropanol-agua (1:1) como sistema de disolventes, bajo estas condiciones se observa la formación de un precipitado color blanco en un lapso de 2 h, el cual se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio, obteniendo el compuesto **117a** con un rendimiento del 82 % como un sólido blanco, una ventaja adicional al utilizar esta mezcla de disolvente fue que el catalizador se pudo recuperar por simple filtración y puede ser reutilizado para subsecuentes reacciones (Tabla 2, Experimento 4), encontrando que el sistema de disolventes juega un papel muy

importante en términos de velocidad de reacción, rendimientos aislados, y regioselectividad. Otra ventaja del uso de una mezcla isopropanol-agua es la solubilidad de compuestos lipofílicos a la vez que conserva las propiedades aportadas por el agua.

Tabla 2. Efecto del disolvente en la reacción de bencilazida y fenilacetileno.

Experimento ^a	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	H ₂ O	24	12
2	<i>i</i> -PrOH	24	Trazas
3	acetonitrilo	24	79
4	<i>i</i>-PrOH-H₂O	2	82
5	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	24	83

^a Condiciones de reacción: 1 equiv. de bencilazida, 1 equiv. de fenilacetileno, 5 % de Cu₂O/C, 1.1 mL. de Et₃N. ^b rendimiento después de ser purificado por recristalización.

Una vez establecido el disolvente de la reacción (isopropanol-agua), el siguiente paso fue encontrar el porcentaje de catalizador (Tabla 3); se llevaron a cabo diferentes experimentos utilizando 5, 10, 15 y 20 % mol del catalizador, observando que al utilizar 5 % del catalizador se obtuvieron mejores rendimientos. Aunque la Et₃N es una de las bases más empleadas en este tipo de síntesis, su elección no fue al azar, puesto que, otro tipo de bases como K₂CO₃ y 2,6-lutidina fueron utilizados, obteniendo menores rendimientos con el K₂CO₃ (64 %) y en el caso de la 2,6-lutidina la reacción no procede (aun incrementando los equivalentes). El uso de una base es crucial para que la reacción proceda bajo estas condiciones ya que previene la degradación del Cu(I) por oxidación o conmutación y ayuda solubilizar el cobre en el medio de reacción ya que al prescindir del aditivo la reacción no procede (Tabla 3, Experimento 1).

Tabla 3. Efecto del porcentaje de catalizador y aditivo en el rendimiento químico.

Experimento ^a	% (p/p) de Cu ₂ O/C	Base	Rendimiento (%) ^b
1	5	-----	0
2	5	Et₃N	82
3	10	Et ₃ N	83
4	15	Et ₃ N	77
5	20	Et ₃ N	85
6	5	K ₂ CO ₃	64
7	10	K ₂ CO ₃	57
8	15	K ₂ CO ₃	66
9	20	K ₂ CO ₃	65
10 ^c	5	2,6-lutidina	0

^aCondiciones de reacción: 1 equiv. de bencilazida, 1 equiv. de fenilacetileno, isopropanol-agua (1:1). ^brendimiento después de ser purificado por recristalización. ^c 2.2 mL. de 2,6-lutidina.

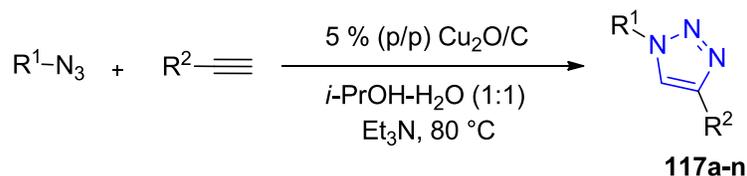
Siguiendo con la búsqueda de las condiciones se estudió el efecto de la temperatura en la síntesis de los 1,2,3-triazoles, partiendo de los resultados obtenidos a temperatura ambiente, se llevó a cabo un estudio a 50, 70 y 80 °C, siguiendo el progreso de las mismas mediante cromatografía en capa fina hasta observar la desaparición de la materia prima. Con base en estos experimentos se puede concluir que un incremento en la temperatura no afecta considerablemente el rendimiento de la reacción; sin embargo, el tiempo de reacción fue mucho menor cuando las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto de la Temperatura.

Experimento ^a	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	25	2	82
2	50	1	81
3	70	1	78
4	80	1	84
5	80	4	83

^aCondiciones de reacción: 1 equiv. de bencilazida, 1 equiv. de fenilacetileno, 5 % (p/p) de Cu₂O/C, 1.1 mL. de Et₃N. ^b rendimiento después de ser purificado por recristalización

Una vez optimizadas las condiciones de reacción y con la intención de conocer la generalidad de la reacción, se sintetizaron nuevos 1,2,3-triazoles partiendo de diversas azidas y alquinos terminales, obteniendo los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos **117a-117n** como sólidos blancos los cuales se purificaron mediante recristalización o simple lavados con acetato de etilo en la mayoría de los casos. Los resultados se muestran en la tabla 5.



Esquema 30. Condiciones óptimas para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos.

Tabla 5. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos **117a-117n**.

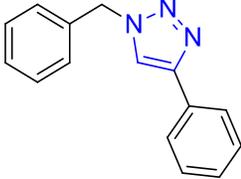
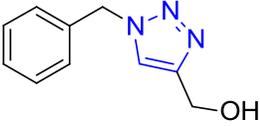
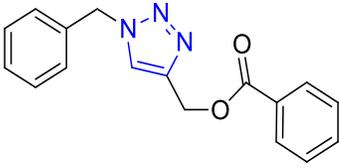
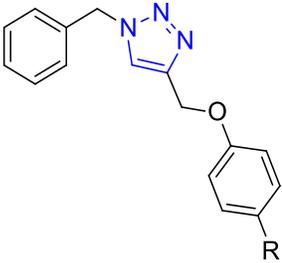
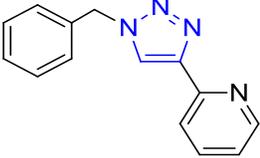
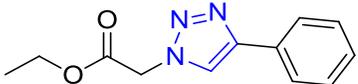
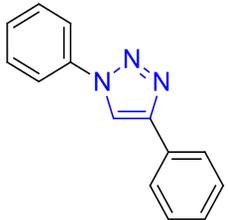
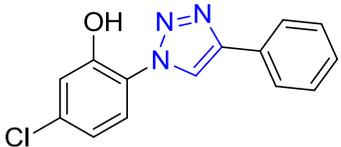
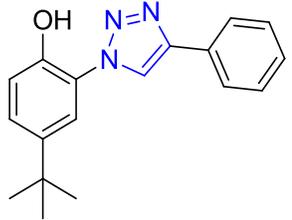
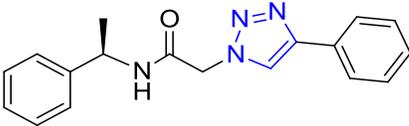
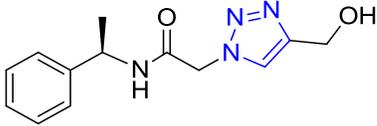
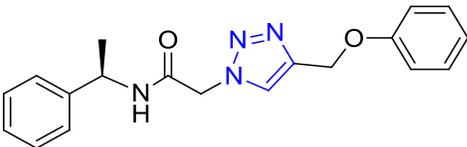
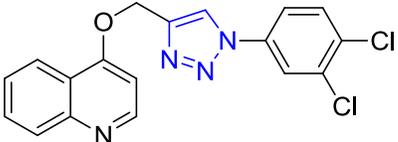
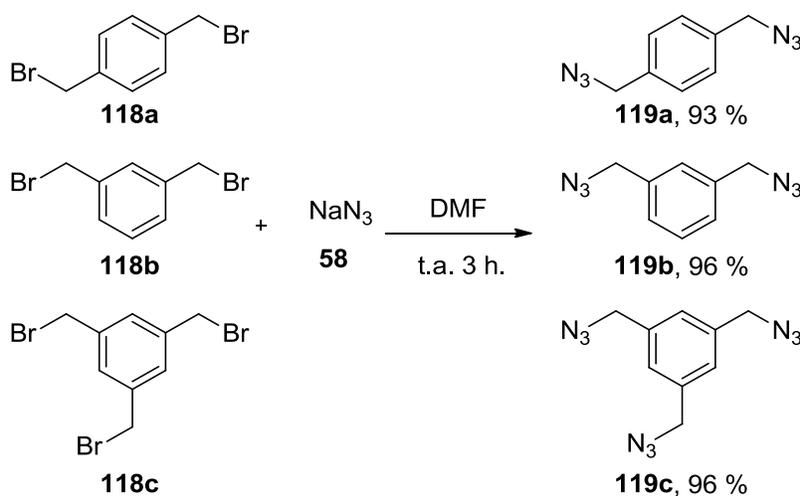
Compuesto	Producto	Rendimiento ^a (%)	Tiempo (h)	p.f. (°C)
117a		84	1	131-133
117b		69	2.5	77-79
117c		84	1	106-109
117d R = H		83	1	126-128
117e R = Br		80	1	132-134
117f		78	1	118-119

Tabla 5.(Continuación)

117g		77	3	94-95
117h		84	1	183-185
117i		80	1	276-278
117j		79	1	187-189
117k		89	2	244-245
117l		79	2	92-94
117m		77	2	133-135
117n		78 ^b	4	144-146

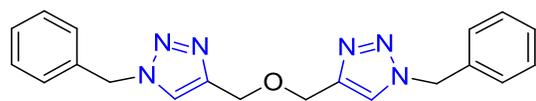
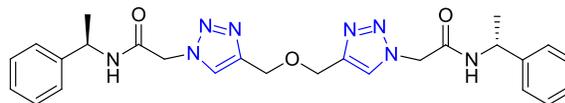
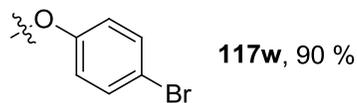
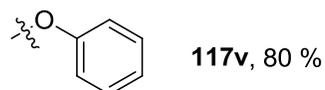
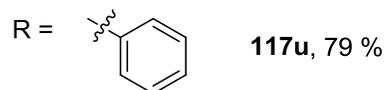
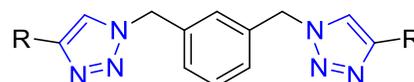
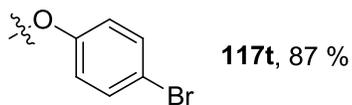
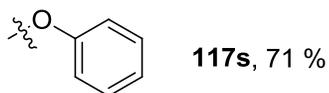
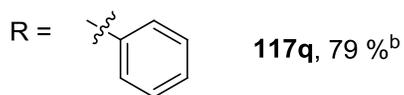
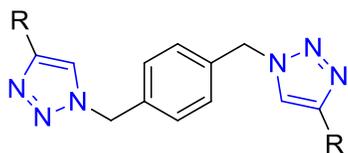
^a Rendimientos obtenidos después de la purificación. ^b Rendimiento obtenido después de ser purificado por columna cromatográfica.

Las reacciones mostraron considerable tolerancia hacia diferentes sustituyentes en la unidad 1,3-dipolar (azida) y en el dipolarófilo obteniendo rendimientos que van de buenos a excelentes en tiempos de reacción cortos, la presencia tanto de grupos electrodonadores como electroattractores en la parte del dipolarófilo no afecta el rendimiento ni el tiempo de reacción. Para el compuesto **117n** se observa un incremento en el tiempo de reacción esto se debe a la baja solubilidad de las materias primas lo que ocasiona que el tiempo de reacción aumente. Una vez comprobado que es eficiente este método para la preparación de una gama de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos, se planteó la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de diferentes derivados de triazoles con simetría C_2 y C_3 . El primer paso consistió en la obtención de las bis o tris azidas (**119a-c**), para ello se hizo reaccionar a los diferentes derivados bromados con azida de sodio utilizando DMF como disolvente, obteniendo los productos deseados como aceites amarillos con buenos rendimientos (88-95 %) en un tiempo de 3 h (Esquema 31).



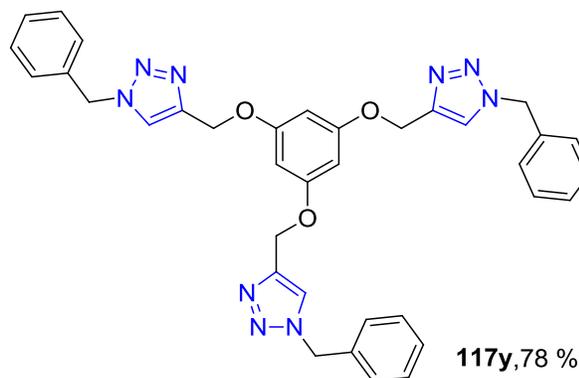
Esquema 31 Síntesis de Azidas con simetría C_2 y C_3 .

Una vez obtenidas las azidas (**119a-c**) estas se hicieron reaccionar con diferentes dipolarófilos bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente, obteniendo los correspondientes 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos (**117o-y**) como sólidos blancos con rendimientos mayores al 78 %, en todos los casos los compuestos fueron purificados por simple filtración o lavados con acetato de etilo o diclorometano (Tabla 6).

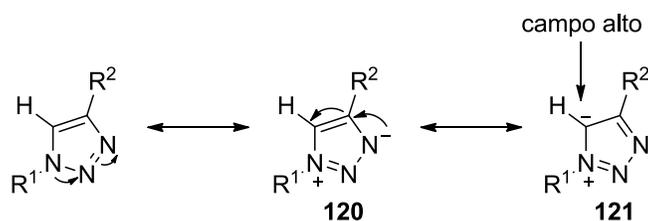
Tabla 6. 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos con simetría C_2 **117o**, 98 %**117p**, 83 %^a

^a Purificación mediante cromatografía en columna cromatográfica.

1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos con simetría C_3

**117x**, 79 %**117y**, 78 %

La caracterización de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos se realizó por métodos espectroscópicos (ver parte experimental). En los espectros de IR se muestran diferentes bandas de absorción que permiten constatar preliminarmente la formación efectiva de los productos deseados. En la región comprendida entre 1652 y 1585 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la banda de tensión característica de enlace C=C del triazol (Tabla 7). Los resultados de RMN de ^1H para los productos obtenidos evidenciaron la formación del heterociclo de 5 miembros, correspondiente al triazol, en la Tabla 7 se muestran los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C más relevantes. En los espectros de RMN ^1H se puede observar una señal simple desplazada a frecuencias altas (8.62–7.41 ppm) asignada al protón del anillo de triazol. Esta señal se encuentra desplazada a frecuencias altas debido a la naturaleza aromática del derivado triazol y a la naturaleza electroatrayente de los tres átomos de nitrógeno del anillo. Para los compuestos **117h**, **117i**, **117h** y **117n** se observa un desplazamiento de la señal simple a frecuencias más altas (9.28-8.86ppm), esto se puede explicar debido a la presencia del grupo fenilo unido directamente al anillo del triazol que por efectos inductivos desplaza este protón a campos más bajos con respecto a los derivados que tiene un grupo bencilo unido al anillo del triazol. Los resultados de RMN de ^{13}C muestran dos señales características de los anillo de triazol⁷⁷ una entre 148.7 y 143.1 ppm asignada al C-4 y la segunda señal correspondiente al carbono en la posición 5 del anillo de cinco eslabones la cual se encuentra alrededor de 128.3-117.3 ppm (Tabla 7), este desplazamiento se atribuye al efecto por resonancia del N1 del anillo que coloca la carga formal negativa sobre el N3 (**120**) y en consecuencia sobre el C5 (**121**), protegiendo esta posición lo cual hace que se desplace a campos altos (Esquema 32), las 2 señales evidencian la formación del anillo de triazol así como la generación exclusiva del isómero 1,4.



Esquema 32. Estructuras resonantes de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos.

⁷⁷ Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8756-8761.

Tabla 7. Datos más importantes de RMN ^1H y ^{13}C e IR para **117a-117y**

Compuesto	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C	IR (C=C triazol)
	H-5 (ppm)	C-4 (ppm)	C-5 (ppm)	(cm^{-1})
117a	7.65	148.2	119.6	1608
117b	7.41	148.2	122.0	1625
117c	7.54	143.3	123.8	1603
117d	7.51	144.6	121.3	1599
117e	7.44	14401	122.7	1585
117f	8.02	148.7	121.9	1595
117g	7.84	148.1	121.0	1605
117h^a	9.28	147.8	120.1	1598
117i^a	8.86	146.7	123.5	1601
117j^a	8.86	146.5	123.6	1601
117k^a	8.47	146.4	123.4	1599
117l^a	7.88	147.6	124.2	1603
117m	7.76	144.6	124.6	1599
117n	8.90	140.1	117.3	1631
117o^a	8.12	144.3	124.6	---
117p^a	9.01	144.5	126.1	1585
117q^a	8.62	147.6	122.9	1593
117r^a	8.04	149.4	128.3	1652
117s	7.53	144.8	122.7	1595
117t^a	8.23	143.1	125.2	1590
117u	7.68	148.3	119.6	1601
117v	7.54	144.8	122.8	1601
117w^a	8.25	143.1	125.3	1592
117x^a	8.60	147.2	122.0	1630
117y^a	8.24	143.3	125.2	1610

^a La espectroscopia fue adquirida en DMSO- d_6

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **117w**. La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 7) para el compuesto **117w** se inició considerando que la molécula presenta un plano de simetría por lo que solo se logró observar la mitad de las señales correspondientes. Tomando en cuenta el desplazamiento químico para los H-5 en triazoles 1,4-disustituídos el cual se observa a frecuencias mayores que para el resto de los protones aromáticos, la señal simple en 8.25 ppm se asignó al hidrógeno del anillo triazólico etiquetado como H-5. En 7.42 ppm se observa la señal de H-16, la cual se desplaza a frecuencias más altas con respecto a los protones H-15 (6.97 ppm), esto debido a la presencia del sustituyente bromo que por efecto inductivo desprotege las posiciones *-orto* y *-para*, más que las posiciones *-meta*, ocasionando que los H-16 aparezcan a campos bajos. En 7.42 ppm y 7.35 ppm aparecen dos señales correspondientes a los H-9, y H-12 respectivamente. La señal doble de doble ($J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$) que aparece en 7.22 ppm y que integra para dos protones se asignó a los H-8 y H-10, la multiplicidad de esta señal se debe a que presenta un acoplamiento *-orto* con el protón H-9 y un segundo acoplamiento *-meta* con H-12. Alrededor de 5.57 ppm aparece una señal simple la cual fue asignada a los protones etiquetados como H-6 y a campos altos aparece la señal para los hidrógenos 13 (5.09 ppm).

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, con ayuda del diagrama HSQC (Figura 9). Así, en la figura 9 se puede observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C-16 en 132.5 ppm, C-9 en 129.8 ppm, C-8 y C-10 en 128.2 ppm, C-12 en 128.0 ppm, C-5 perteneciente al anillo del triazol en 125.3 ppm, C-15 en 117.5 ppm, C-17 en 112.7 ppm, el carbono del grupo metileno unido a oxígeno en 61.7 ppm y en 53.0 ppm el C-6.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 10). La señal en 157.7 se asignó al carbono *ipso* unido al oxígeno ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.42 y 5.09 ppm debidas a los protones etiquetados como H-15 y al grupo metileno unido a oxígeno. La señal en 143.1 ppm se asignó al C-4 del anillo de triazol ya que muestra correlaciones a dos enlaces con las señales en 8.25 y 5.09 ppm debido al hidrógeno en posición 5 del triazol y los hidrógenos etiquetados como H-13. La señal en 130.7 ppm se asignó a los C-7 y C-11 los cuales son equivalentes debido a la simetría que presenta la molécula ya que presentan una correlación

a dos enlaces con la señal en 5.57 ppm asignada a los H-6 y a tres enlaces con la señal en 7.35 ppm del H-9. La señal en 112.7 ppm se asignó a C-17 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 6.97 ppm debido a los H-15 y a tres enlaces con los H-16 (7.42 ppm).

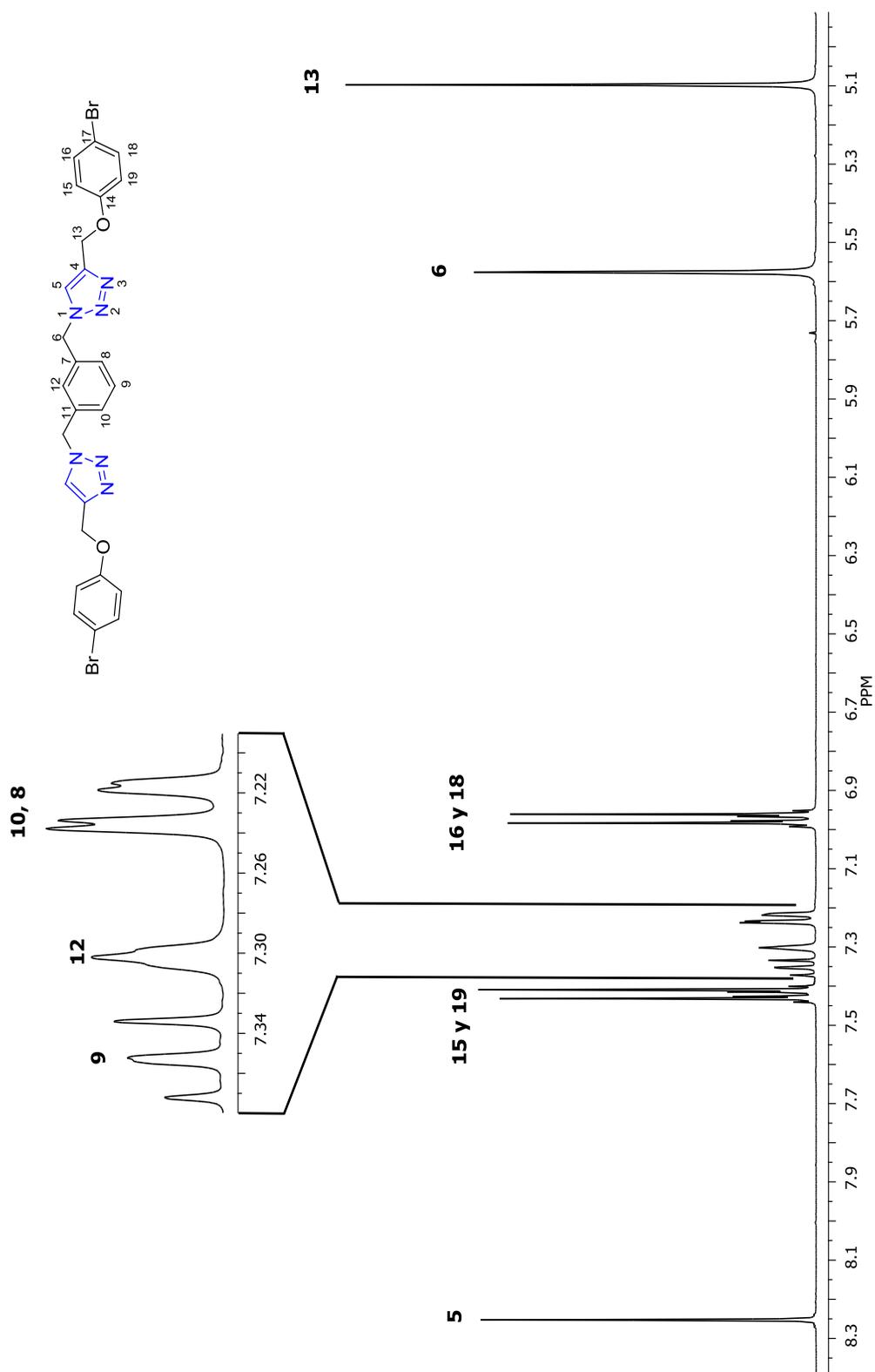


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H de **117w** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

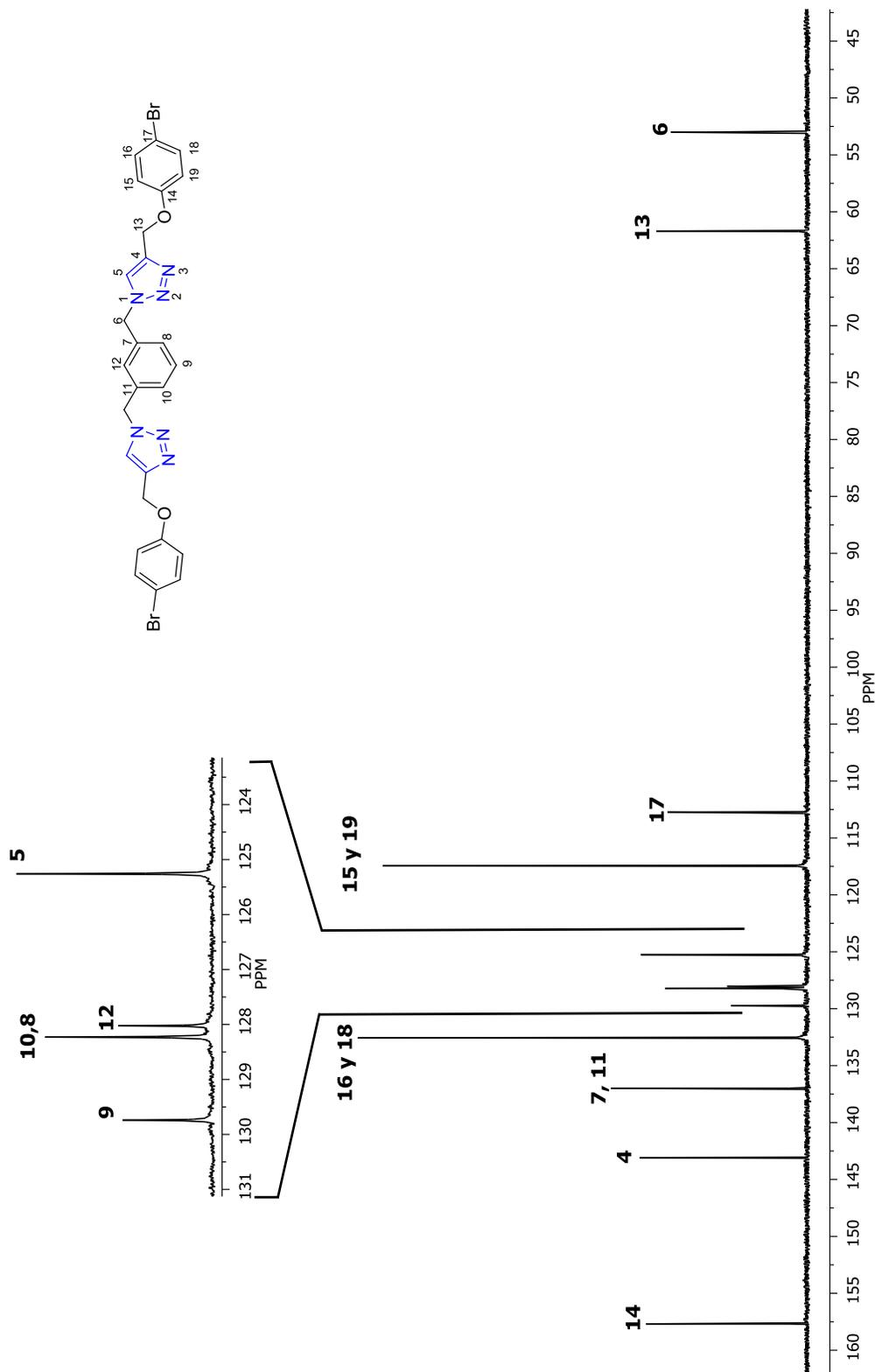


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C de **117w** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

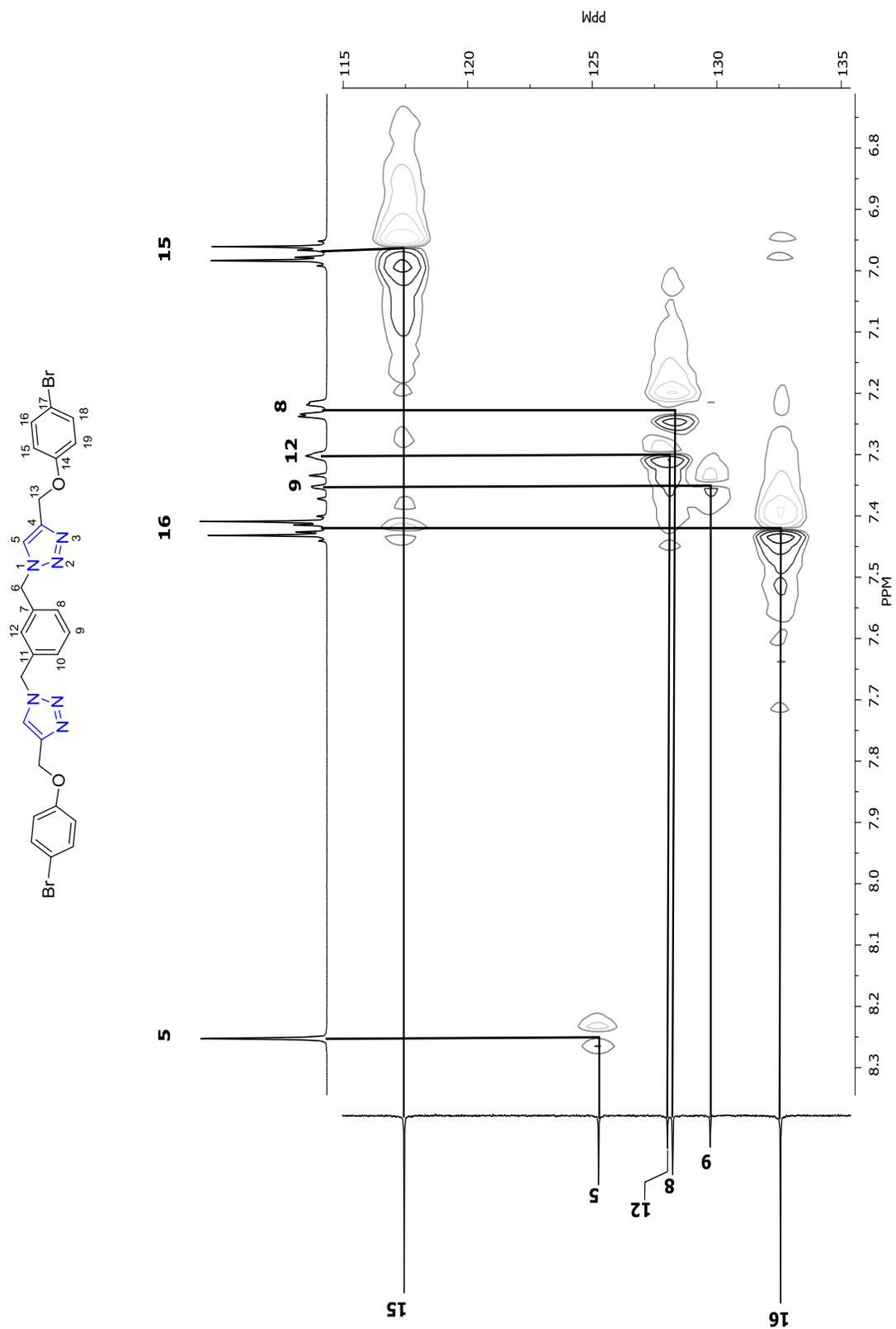


Figura 9. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de 117w en $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

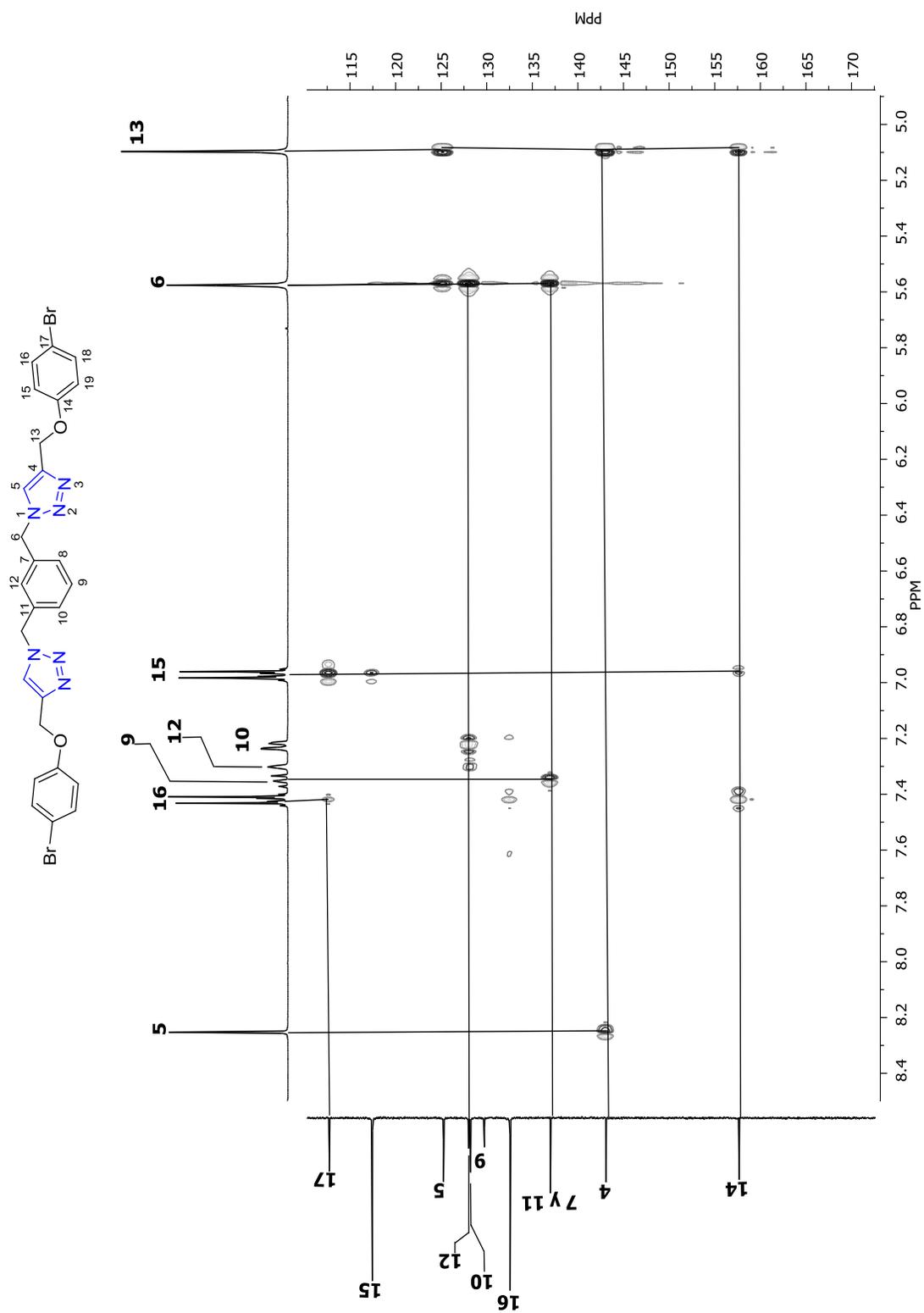


Figura 10. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC ^1H - ^{13}C de 117w en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Para los compuestos **117b**, **117d**, **117e** y **117f** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió complementar su caracterización estructural y se confirmó la formación exclusiva del regioisómero 1,4 (Figuras 11 y 12). Los cristales se obtuvieron mediante evaporación lenta de una mezcla hexano-acetato de etilo. En la tabla 8 se muestran los principales datos, los parámetros de barrido y los parámetros obtenidos después del último ciclo de refinamiento.

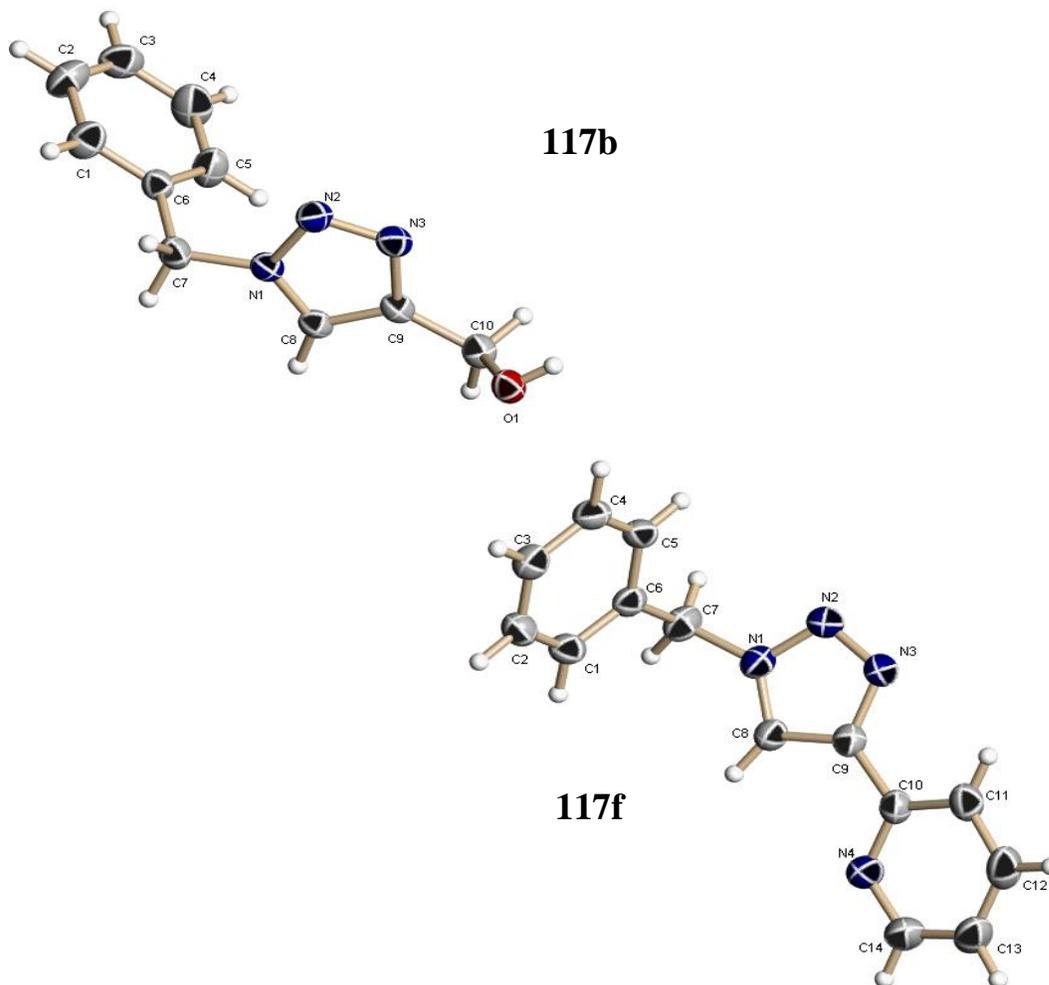


Figura 11. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **117b** y **117f**.

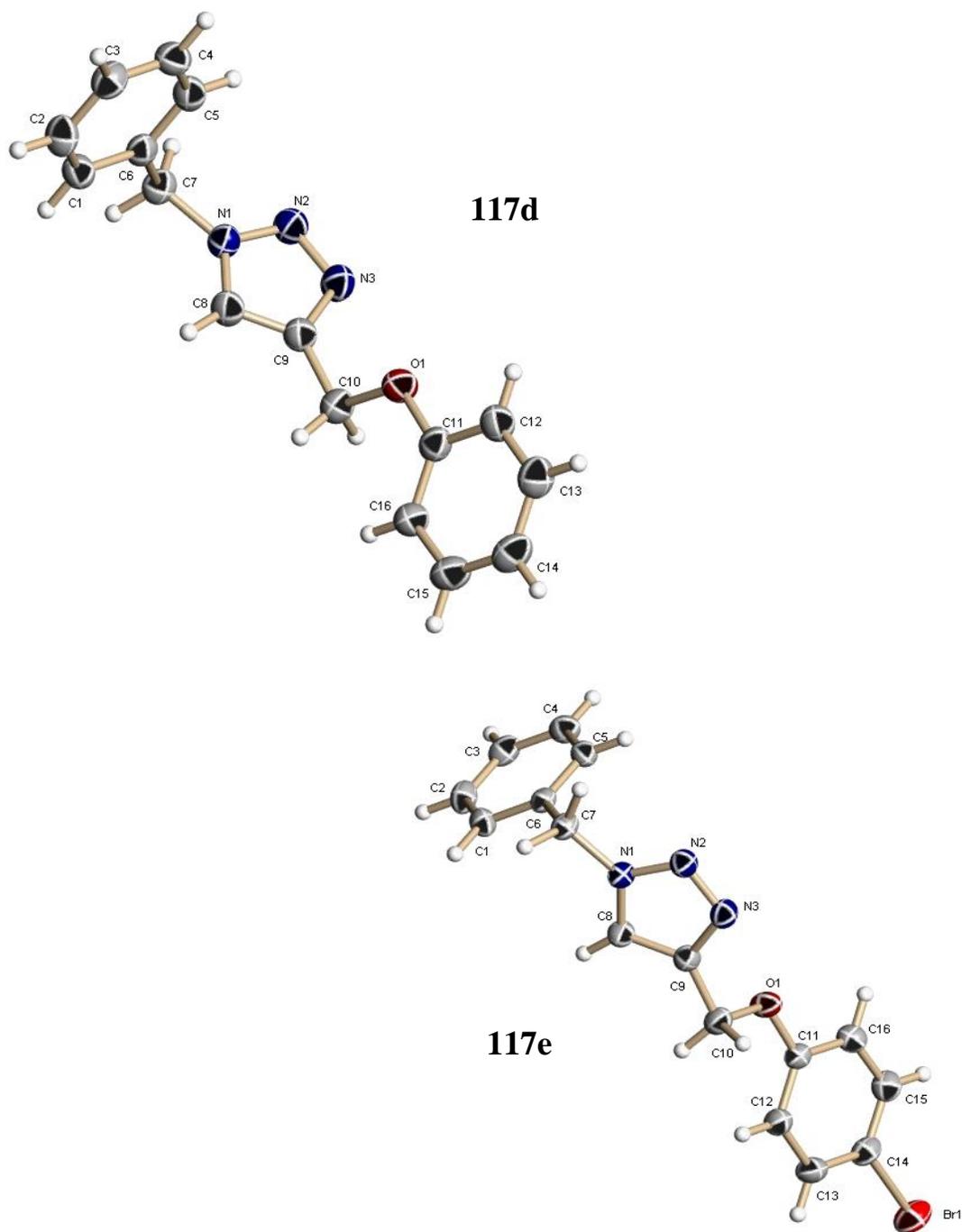


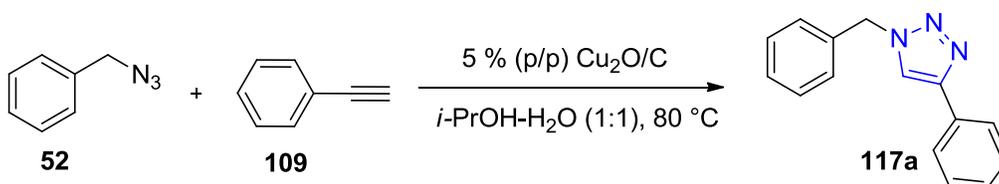
Figura 12. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **117e** y **117d**.

Tabla 8. Datos cristalográficos y de refinamiento para 117b, 117d, 117e y 117f.

	117b	117d	117e	117f
Fórmula empírica	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₁	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₁	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₁ Br ₁	C ₁₄ H ₁₂ N ₄
Peso molecular	189.22	265.31	344.21	236.28
Temperatura (K)	298 (2)	293(2)	293(2)	293(2)
Tamaño del cristal (mm ³)	0.5725 × 0.2995 × 0.2808	0.5056 × 0.2407 × 0.2060	0.4032 × 0.2823 × 0.1897	0.5353 × 0.3667 × 0.1916
Sistema cristalino	Triclinico	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P-1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	Fdd2
a (Å)	8.2516(4)	5.7388(4)	5.6644(4)	29.1797(14)
b (Å)	11.1000(6)	8.1362(6)	.1333(4)	28.7731(14)
c (Å)	11.3310(7)	29.4568(18)	32.7009(13)	5.8098(3)
α(°)	93.241(5)	90	90	90
β(°)	106.093(5)	90	90	90
γ(°)	105.255(3)	90	90	90
V (Å ³)	952.60(9)	1375.39(7)	1506.31(13)	4877.9(4)
Z	4	4	4	16
Longitud de onda (Å)	1.54180	1.54180	1.54180	1.54180
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.726	0.661	3.736	0.542
F(000)	400.0	560.0	696.0	1984.0
Rango de θ para los datos colectados (°)	8.20 a 134.16°	6.016 a 134.149°	10.32 a 134.161°	8.640 a 134.120°
Complejidad para θ	99.97	99.93	99.88	98.81
Datos/ restricciones/ parámetros	3483/0/255	2430/0/181	2647/0/190	1751/1/163
Bondad de ajuste en F ²	1.055	1.032	1.047	1.065
Índice final de R [I>2(I)]	R ₁ = 0.0457 wR ₂ = 0.1286	R ₁ = 0.0499 wR ₂ = 0.1243	R ₁ = 0.0332 wR ₂ = 0.0781	R ₁ = 0.0444 wR ₂ = 0.1269
Índices R (para todos los datos)	R ₁ = 0.0627 wR ₂ = 0.1453	wR ₂ = 0.1243 wR ₂ = 0.1391	R ₁ = 0.0398 wR ₂ = 0.0826	R ₁ = 0.0502 wR ₂ = 0.1337
Máximos y mínimos de densidad electrónica (e(Å) ⁻³)	0.20/-0.20	0.15/-0.18	0.22/-0.31	0.22/-0.16

1.1.4 Reciclaje del catalizador.

Cuando se utiliza un catalizador heterogéneo, un punto importante es la desactivación y la reciclabilidad del catalizador. Bajo este principio, se examinó la reciclabilidad de $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$ para la reacción “Click” entre la bencilazida (**52**) con fenilacetileno (**109**) (Esquema 33) bajo las condiciones descritas anteriormente. Los resultados se muestra en el figura 13 observando que no existe un cambio significativo en la actividad catalítica hasta la tercera corrida, sin embargo, en la cuarta corrida se observó una ligera disminución de la actividad (81 % de la actividad original fue demostrada), obteniendo un 61% de 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**117a**). El catalizador se recuperó mediante filtración, se lavó con agua, se secó bajo vacío. Demostrando así que el $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$ puede ser utilizado en varias ocasiones en la síntesis de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos sin que el rendimiento se vea afectado considerablemente, lo que hace todavía más rentable este proceso.



Esquema 33. Reciclabilidad del catalizador

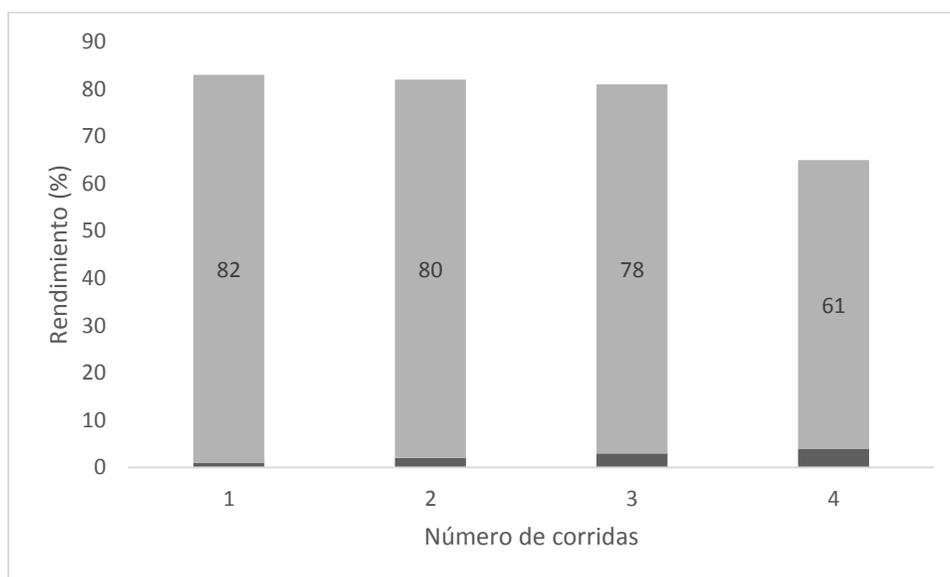
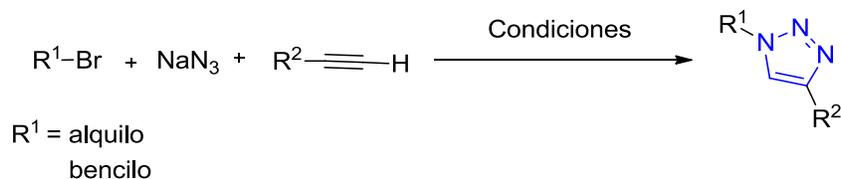


Figura 13. Reciclabilidad de $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$ en la síntesis de 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles (**117a**).

1.1.5 Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante una reacción multicomponente.

En un intento de eludir el riesgo de trabajar con azidas orgánicas potencialmente explosivas, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la preparación de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos mediante una reacción multicomponente del tipo “Click”, utilizando como materiales de partida bromuros de bencilo o bromuros de alquilo, azida de sodio y alquinos terminales (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante una reacción multicomponente.

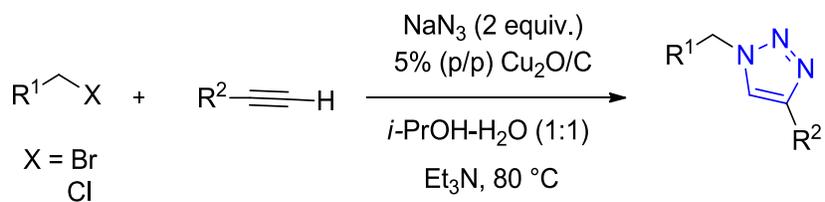
Para establecer las condiciones óptimas de reacción en la síntesis de 1,2,3-triazoles se empleó una reacción modelo a partir de fenilacetileno (**109**), azida de sodio (**58**) y bromuro de bencilo (**122**), la reacción se llevó a cabo cambiando el disolvente, la cantidad de Cu₂O/C, temperatura de reacción así como en los tiempos de reacción. Los resultados se muestran en la tabla 9, observando una vez más que la mezcla isopropanol-agua (1:1) es claramente el sistema de disolvente óptimo para llevar a cabo la reacción ya que proporciona mejores resultados, como altos rendimientos y buenas selectividades al utilizar únicamente 5 % (p/p) del catalizador, empleando como base a la trietilamina.

Tabla 9. Búsqueda de condiciones óptimas de reacción.

Experimento	Disolvente (1:1)	Catalizador (% p/p)	Aditivo	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento ^a (%)
1	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	5	Lutidina	25	24	Trazas
2	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	5	K ₂ CO ₃	25	24	64
3	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	5	Et ₃ N	25	6	84
4	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	5	Et ₃ N	50	4	85
5	<i>i</i>-PrOH-H₂O	5	Et₃N	80	2.5	88
7	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	5	Et ₃ N	80	24	82
8	acetonitrilo	5	Et ₃ N	80	2.5	75 ^b
9	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	10	Et ₃ N	50	3	85
10	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	15	Et ₃ N	50	3	83
11	<i>i</i> -PrOH-H ₂ O	20	Et ₃ N	50	3	81

^a Rendimientos después de ser purificados. ^b purificación por columna cromatográfica, el catalizador no se pudo recuperar.

Con las condiciones optimizadas (Tabla 9, Experimento 5), se estudió el alcance de la reacción utilizando bromuros de bencilo o bromuros de alquilo, azida de sodio y alquinos terminales, la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina observando la formación de los compuestos los cuales se purificaron por filtración. Como se puede observar en la tabla 10 los tiempos de reacción fueron relativamente cortos (aproximadamente de 3-5 h), obteniendo rendimientos de reacción de buenos a excelentes (71-84%) a pesar de la naturaleza electrónica de la sustitución en la unidad 1,3-dipolar y en el dipolarófilo. Los mejores resultados en términos de rendimientos se obtuvieron cuando se utilizó la (*R*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida y fenilacetileno (compuesto **117k**, 89 % de rendimiento). La caracterización de los nuevos triazoles se llevó mediante espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C a 400 y 100 MHz, respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ a un enlace (HSQC) y a 2 y 3 enlaces (HMBC) (ver parte experimental).



Esquema 35. Reacción de multicomponentes.

Tabla 10. 1,2,3-triazoles sintetizados mediante una reacción de multicomponentes.

Compuesto	Producto	Rendimiento ^a (%)	Tiempo (h)
117a		88	2.5
117b		80	4
117c		83	2.5
117k		89	2
117q		77	3
117o		75	2.5
117r		71	2.5

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

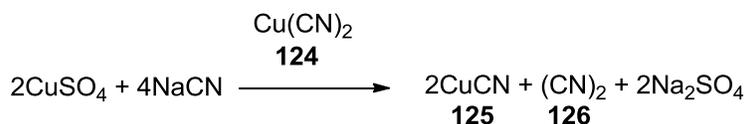
PARTE 2

2.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos mediante una reducción *in-situ* utilizando CuSO_4 en presencia de NaCN como agente reductor.

Desde los primeros estudios sobre las reacciones de cicloadición catalizadas por cobre, ha resultado evidente que el catalizador se basa en una especie de cobre en estado de oxidación +1. De los tres estados de oxidación de este metal (0, +1, +2), el ion cúprico es el menos estable, pudiendo fácilmente en presencia de aire oxidarse a Cu(II) o dismutar a Cu(0) o Cu(II) . Sin embargo, la oxidación de Cu(0) a Cu(I) y la reducción de Cu(II) a Cu(I) pueden llevarse a cabo mediante procedimientos experimentales sencillos. En este último método de reducción de Cu(II) a Cu(I) ha despertado gran interés en los últimos años ya que virtualmente puede emplearse cualquier agente reductor (ascorbato, hidroquinona, vitamina K_1 , glutatión, cisteína, Fe^{2+} , Co^{2+} , etc.), sin embargo existen algunas limitaciones como son el uso de materias primas que no reaccionen ante este sistema catalítico o el uso de agentes reductores muy potentes que reducen rápidamente el Cu(II) en Cu(0) impidiendo que se forme la especie de Cu(I) la cual es imprescindible para la formación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos, debido a estas limitaciones hoy en día se buscan nuevas alternativas (agentes reductores) que permitan la generación de la especie catalítica de Cu(I) de manera más eficiente, rápida y sencilla.

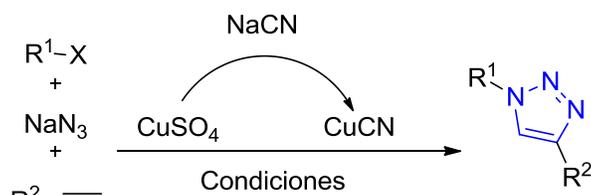
En este contexto se encontró en la literatura que el Cu(II) puede ser reducido a Cu(I) ⁷⁸ en presencia de $-\text{CN}^-$ (Esquema 36). En esta reacción de reducción se observa una especie intermedia la cual corresponde al complejo de coordinación del cianuro cúprico (**124**) y debido a la inestabilidad que presenta esta especie en el transcurso de la reacción se descompone a CuCN (**125**) (pudiendo observar un cambio de coloración de azul a verde) y cianógeno $(\text{CN})_2$ (**126**) como subproducto de reacción.

⁷⁸ a) F. Holleman and E. Wiberg, *Inorganic Chemistry*, Academic Press, 1995, p. 1256; b) B. J. Hathaway, *Comprehensive Coordination Chemistry*, ed. by G. Wilkinson, Vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1987, p. 729; c) Huang, S. F.; Wei, H. H.; Wang, Y. *Polyhedron* **1997**, *16*, 1747.



Esquema 36. Reducción de Cu(II) a Cu(I)

Inspirados en esta reacción, se decidió evaluar si era posible llevar a cabo la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos mediante la generación *in-situ* de Cu(I) utilizando sulfato de cobre (CuSO_4) en presencia de cianuro de sodio (NaCN) como agente reductor (Esquema 37).

Esquema 37. Generación *in situ* de Cu(I)

Al igual que en los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos previamente descritos en este capítulo, se desarrollaron las condiciones de reacción empleando como modelo al bromuro de bencilo (**122**), azida de sodio (**58**) y fenilacetileno (**109**), realizando modificaciones en los equivalentes de CuSO_4 y NaCN , así como en los tiempos de reacción.

Se utilizó una mezcla isopropanol-agua (1:1) como sistema de disolventes debido a las ventajas que ofrece esta mezcla, observando que al utilizar esta mezcla la azida de sodio (**58**) presente en la reacción no se solubiliza por completo por lo que se decidió adicionar DMF (1.5 mL) al medio de reacción, con este cambio se logró una disolución completa de las materias primas bajo esta mezcla de disolventes (isopropanol-agua-DMF). Aunque la reacción se puede llevar a cabo en diversos disolventes, como por ejemplo acetonitrilo (Experimento 12, Tabla 11), con disolventes miscibles con el agua se obtienen mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos, debido a que son capaces de poner en contacto con más eficacia a los compuestos de partida con el catalizador de cobre.

Una vez encontrada la mezcla de disolvente óptima para la reacción se diseñaron en principio dos experimentos, el primero de ellos se llevó a cabo en ausencia de CuSO_4 utilizando 20 % mol de NaCN y el segundo utilizando 10 % mol de CuSO_4 sin la presencia de agente reductor, estableciendo que es necesaria la coexistencia tanto del NaCN y el CuSO_4 para que la reacción proceda (Experimento 1 y 2, Tabla 11). Una vez establecido que es necesario la presencia de CuSO_4 como NaCN se llevó a cabo un experimento usando solo el 5 % mol de

CuSO₄ y 10 % de NaCN (Experimento 3) bajo tales condiciones, el rendimiento de **117a** fue del 23 % en 24 h en presencia de Et₃N como aditivo (Experimento 3), durante el proceso de cicloadición se pudo apreciar un cambio de coloración de azul a verde lo que indica la presencia de la especie de Cu(I) encargada de catalizar la reacción. Con la finalidad de incrementar los rendimientos y disminuir el tiempo de reacción, se hicieron una serie de experimentos modificando los porcentajes mol de CuSO₄ así como de agente reductor (NaCN), encontrado que al utilizar 36 % mol de CuSO₄ y 69 % mol de NaCN se obtiene **117a** con un 98 % de rendimiento como un sólido blanco el cual se purificó por cristalización (Experimento 9). Con la finalidad de determinar el tiempo de reacción óptimo, se llevó a cabo una serie de ensayos que fueron monitoreados por TLC cada 30 minutos utilizando las condiciones del experimento 9. De acuerdo con los resultados obtenidos, el rendimiento del 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**82a**) alcanzó el 98 % en 30 minutos.

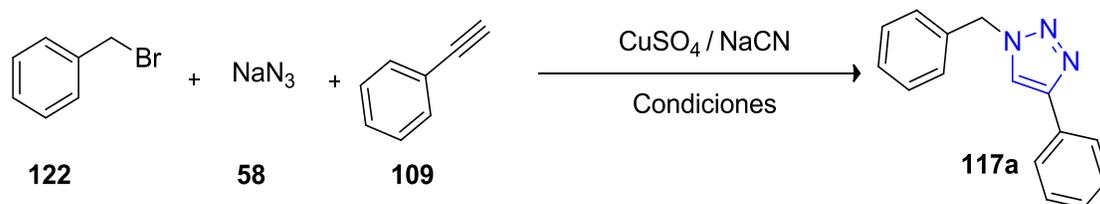


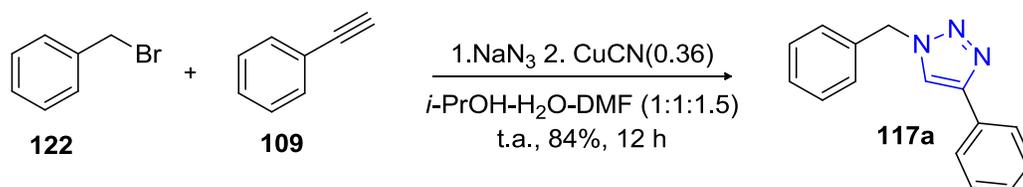
Tabla 11. Búsqueda de condiciones óptimas.

Experimento ^a	Condiciones		Tiempo (h)	Rendimiento ^c (%)
	CuSO ₄ (% mol)	NaCN (% mol)		
1	---	20	2	nr
2	10	---	2	trazas
3	5	10	24	23
4	10	20	24	45
5	20	30	24	52
6	20	40	24	63
7	30	30	24	72
8	30	60	24	94
9	36	69	0.5	98
10	36	69	24	90
11	40	80	0.5	94
12 ^b	36	69	24	75

^a Condiciones de reacción: 1 equiv. de bromuro de bencilo, 2 equiv. de NaN₃ y 1 equiv. de fenilacetileno utilizando una mezcla isopropanol-agua-DMF (1:1:1.5), en presencia de 1.5 mL de Et₃N. ^b Reacción en CH₃CN como disolvente. ^c Productos purificados por cristalización. nr = no reacciono.

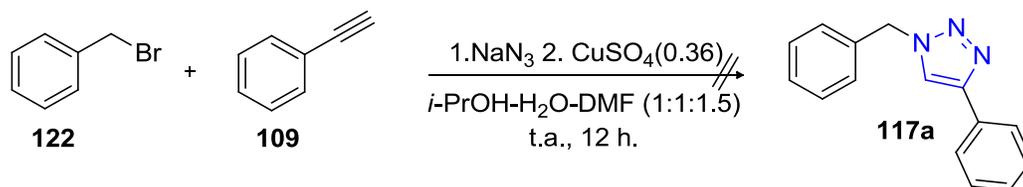
Para comprobar que la especie responsable de llevar a cabo la reducción de Cu(II) a Cu(I) es el NaCN y no la azida de sodio⁷⁹ que está en exceso durante la reacción, se diseñaron una serie de experimentos que adicionalmente nos permiten dar una explicación a las observaciones realizadas durante este estudio.

(a) Como primer experimento se llevó a cabo la reacción del fenilacetileno (**109**) con bencilazida generada *in-situ* a partir del bromuro de bencilo (**122**) y la azida de sodio (**58**) utilizando fenilacetileno en presencia de CuCN disponible comercialmente (Aldrich), obteniendo un 84% de rendimiento después de 12 h de 1-bencil-4-feniltriazol (**117a**) (Esquema 38).



Esquema 38. Síntesis de **117a** utilizando CuCN disponible comercialmente.

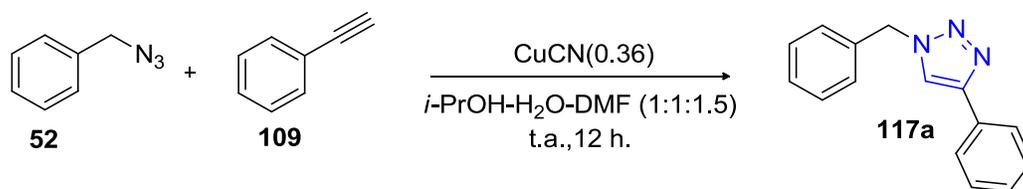
(b) También se llevó a cabo la reacción del fenilacetileno con bencilazida generada *in-situ* a partir del bromuro de bencilo y la azida de sodio en presencia de CuSO₄, observando que la formación del producto **117a** no se lleva a cabo después de 12 h aun cuando fueron agregados 2 equivalentes adicionales de NaN₃ (Esquema 39).



Esquema 39. Reacción sin agente reductor.

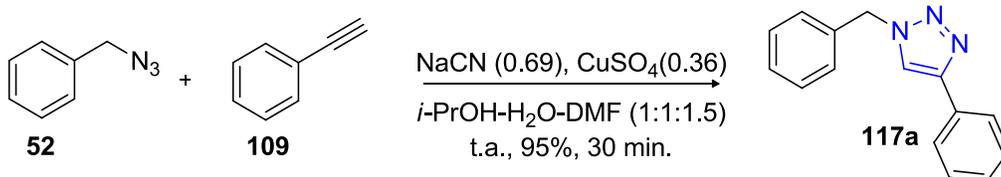
⁷⁹ Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8156-8162.

(c) Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando bencilazida (**52**) recién preparada y fenilacetileno (**109**) en presencia de CuCN disponible comercialmente (Aldrich), se obtuvo el producto deseado **117a** con un 73% después de 12 h (Esquema 40).



Esquema 40. Síntesis del triazol **117a**.

(d) Al llevar a cabo la reacción utilizando bencilazida recién preparada (**52**) y fenilacetileno (**109**) en presencia de CuSO₄ y NaCN, la reacción procede más rápido que cuando la bencilazida es preparada de forma *in-situ* a partir de la NaN₃ (**58**) y el bromuro de bencilo (obteniendo el compuesto deseado en un 95% de rendimiento en un tiempo de 30 minutos).



Esquema 41. Síntesis de **117a** utilizando CuCN generado *in-situ*

Con base en los 4 experimentos realizados se puede concluir, que a pesar de que el CuCN disponible comercialmente ha sido utilizado para llevar a cabo reacciones de CuAAC⁸⁰, los experimentos (a) y (c) demuestran que el uso del CuCN comercial disminuye los rendimientos esto posiblemente se deba a que el CuCN se esté oxidando a Cu(II) debido al oxígeno del medio. Obteniendo mejores rendimientos en tiempos más cortos cuando el Cu(I) es generado *in-situ* (experimento d), esto se debe principalmente a que en el medio de reacción se encuentra un exceso de agente reductor que impide la oxidación de los intermediarios para evitar la formación de sub-productos.

²³ Liu, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1102-1105

⁸⁰ a) Malander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2767-2770. b) Zhao, Y. B.; Yan, Z. Y.; Liang, Y. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *47*, 1545-1549. c) Yan, Z. Y.; Zhao, Y. B.; Fan, M. J.; Liu, W. M.; Liang, Y. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331-9337. d) Gonda, Z.; Novák, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 726-729.

También se demostró que el NaCN es el encargado de reducir el Cu(II) del CuSO₄ a Cu(I) en forma de CuCN y no la azida de sodio como lo describen algunos artículos³⁰.

Una vez establecidas las condiciones óptimas (Esquema 42), se llevó a cabo la síntesis de una serie de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de 1 equivalente de los respectivos alquinos, diversos bromuros de bencilo, bromuros de alquilo y bromuro de alilo con alquinos terminales en presencia de 2 equivalentes NaN₃, utilizando 0.36 % mol de CuSO₄ y 0.69 % mol de NaCN como agente reductor, en presencia de Et₃N a temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina observando la formación de los compuestos como se muestra en el Tabla 12.

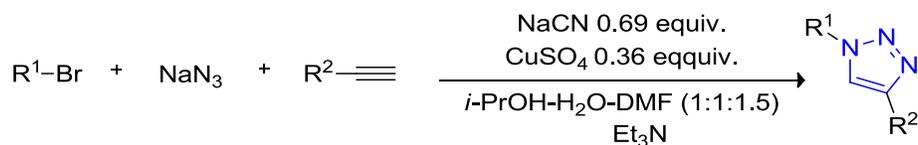
Esquema 42. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituido mediante una reacción *one-pot*.

Tabla 12. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

Compuesto	Producto	Rendimiento (%)	Tiempo (min.)	p.f (°C)
117a		98	30	130-131
127a		94	50	142-144
127b		99	50	147-149
127c		97	60	180-182
117b		60	70	77-79

Tabla 12. (Continuación)

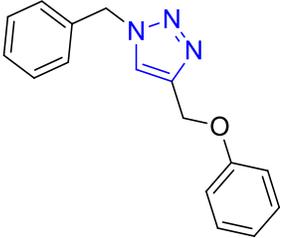
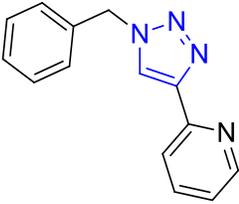
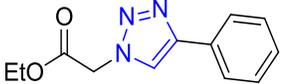
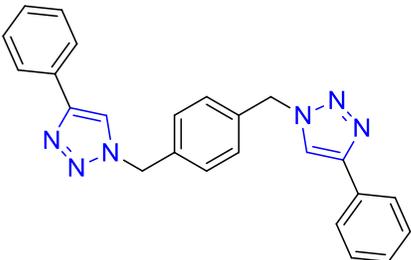
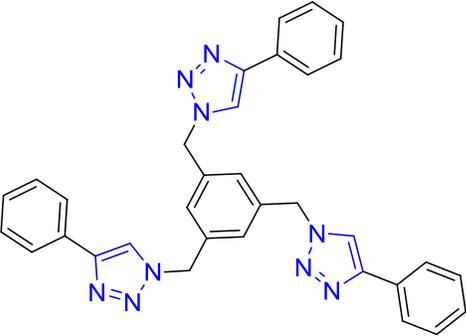
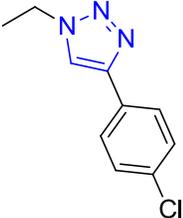
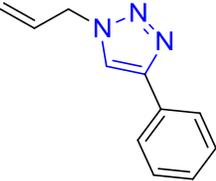
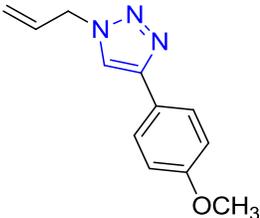
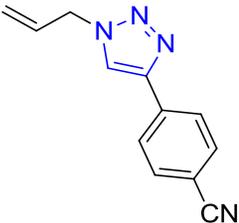
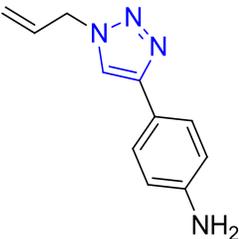
117d		92	50	126-128
117f		79	50	118-120
117g		72	60	94-96
117q ^b		80	60	253-255
117x ^c		75	60	221-223
127d		76	80	101-103

Tabla 12. (Continuación)

127e		70	70	59-61
127f		89	60	89-91
127g		85	60	103-105
127h		73	70	110-112

^a Rendimientos obtenidos después de la purificación mediante recristalización. ^b Fueron utilizados 4 equiv. de NaN_3 . ^c Fueron utilizados 6 equiv. de NaN_3 .

Todos los compuestos fueron obtenidos como sólidos y fueron fácilmente purificados ya que no se necesitó de una separación cromatográfica, en algunos casos solo fue necesario realizar una recristalización o una extracción con acetato de etilo en una solución saturada de cloruro de amonio, obteniendo dichos productos en tiempo de reacción relativamente cortos en comparación con otras metodologías descritas en la literatura (aproximadamente de 1h), con rendimientos de reacción de buenos a excelentes.

La reacción mostro tolerancia hacia diferentes derivados alquínicos sin importar la naturaleza electrónica de estos. Tanto sustituyentes electrodonadores como electroattractores en los fenilalquinos conducen a los productos en altos rendimientos con pequeñas diferencias en los tiempos de reacción. La reacción de bromuro de bencilo con alcohol propargilo y bromoacetato de etilo con fenilacetileno dan lugar a rendimientos moderados de los productos **117b** y **117g** respectivamente.

La caracterización de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos se realizó mediante métodos espectroscópicos. En los espectros de IR se muestran las bandas de absorción que permiten constatar preliminarmente la formación efectiva de los productos deseados. En la región comprendida entre 1643 y 1610 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la banda de tensión característica de enlace C=C del triazol y entre 1184 a 1251 cm^{-1} las banda asignada a la vibración N=N-N. La RMN de ^1H de los productos obtenidos evidenció la formación de los 1,2,3-triazoles esperados, observando una señal simple desplazada a frecuencias altas (8.03–7.53 ppm) que integra para un hidrogeno correspondiente al H-5 del anillo de triazol, esta señal se encuentra desplazada a frecuencias altas debido a la naturaleza aromática del derivado triazólico. Como se puede apreciar en la Tabla 13 no existe un cambio en el desplazamiento químico de los protones asignados como H-5 cuando se cambió el sustituyente en la unidad 1,3-dipolar.

Los datos espectroscópicos de los compuestos **117a**, **117b**, **117f**, **117y** y **117x** concuerdan con los descritos en nuestro grupo de investigación (ver Tabla 7).

Tabla 13. Datos más importantes de RMN ^1H y ^{13}C e IR para **127a-127h**

Compuesto	IR (C=C triazol)	IR (N=N-N)	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C
	(cm^{-1})	(cm^{-1})	H-5 (ppm)	C-4 (ppm)	C-5 (ppm)
127a	1611	1239	7.71	146.3	129.7
127b	1619	1248	7.56	148.3	123.2
127c^a	1610	----	8.03	148.1	129.7
127d	1643	1184	7.69	146.7	129.1
127e	1643	1223	7.65	147.8	119.9
127f	1619	1251	7.57	147.8	118.7
127g	1612	1233	7.85	146.2	120.7
127h	1617	1235	7.53	148.3	120.8

^a Espectroscopia obtenida en DMSO-*d*₆.

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **127e**. En la Figura 14 el espectro de RMN de ^1H presenta una señal doble de dobles ($J = 8.8$ Hz y $J = 1.6$ Hz) en 7.68 ppm asignada a los hidrógenos en posición *-orto* del anillo de benceno la multiplicidad que presenta esta señal se debe a que existe un acoplamiento con los protones en las posiciones *-meta* y *-para* del anillo. La señal en 7.65 ppm fue asignada a H-5 la cual corresponde al protón del anillo triazólico, en 7.25 ppm se observa una señal múltiple que integro para dos protones y fue asignada a los hidrógenos en posición *-meta* del anillo de benceno, la señal en 7.17 ppm fue asignada a H-12 de acuerdo a su multiplicidad que presenta (señal triple de triples) que es característica para los hidrógenos en posición *-para* de anillos de benceno monosustituídos. El protón metínico etiquetado como H-7 se observa en el espectro como una señal doble de doble de triples, la cual aparece en 5.86 ppm (Figura 15), cada uno de los protones del grupo metileno terminal genera su propia señal con forma de doble de doble de dobles (Figura 17), el protón **Ha** que es *-cis* al protón metínico se observa a campos ligeramente más bajos (5.18 ppm), que su homólogo geminal *-trans* **Hb** (5.14 ppm). Finalmente en 4.81 ppm se observa una señal doble de triples ($J = 6.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz) que fue asignada a H-6.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN ^1H ya asignado, con ayuda del diagrama de HSQC (Figura 18). Así, en la figura 18 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, la señal en 131.7 ppm se asignó al carbono metilénico C-7, C-11 en 128.8 ppm, C-12 en 128.1 ppm, C-10 en 125.6 ppm, C-5 en 119.9 ppm, C-8 en 119.8 y C-6 en 52.6 ppm. La señal en 130.6 ppm se asignó al carbono *ipso* del anillo de benceno etiquetado como C-9, mientras que la señal en 147.8 ppm se asignó a C-4 estos carbonos fueron asignados con ayuda del experimento HMBC (Figura 19), este último carbono se desplaza a frecuencias altas debido al efecto de la conjugación del par de electrones del nitrógeno1 del anillo de triazol.

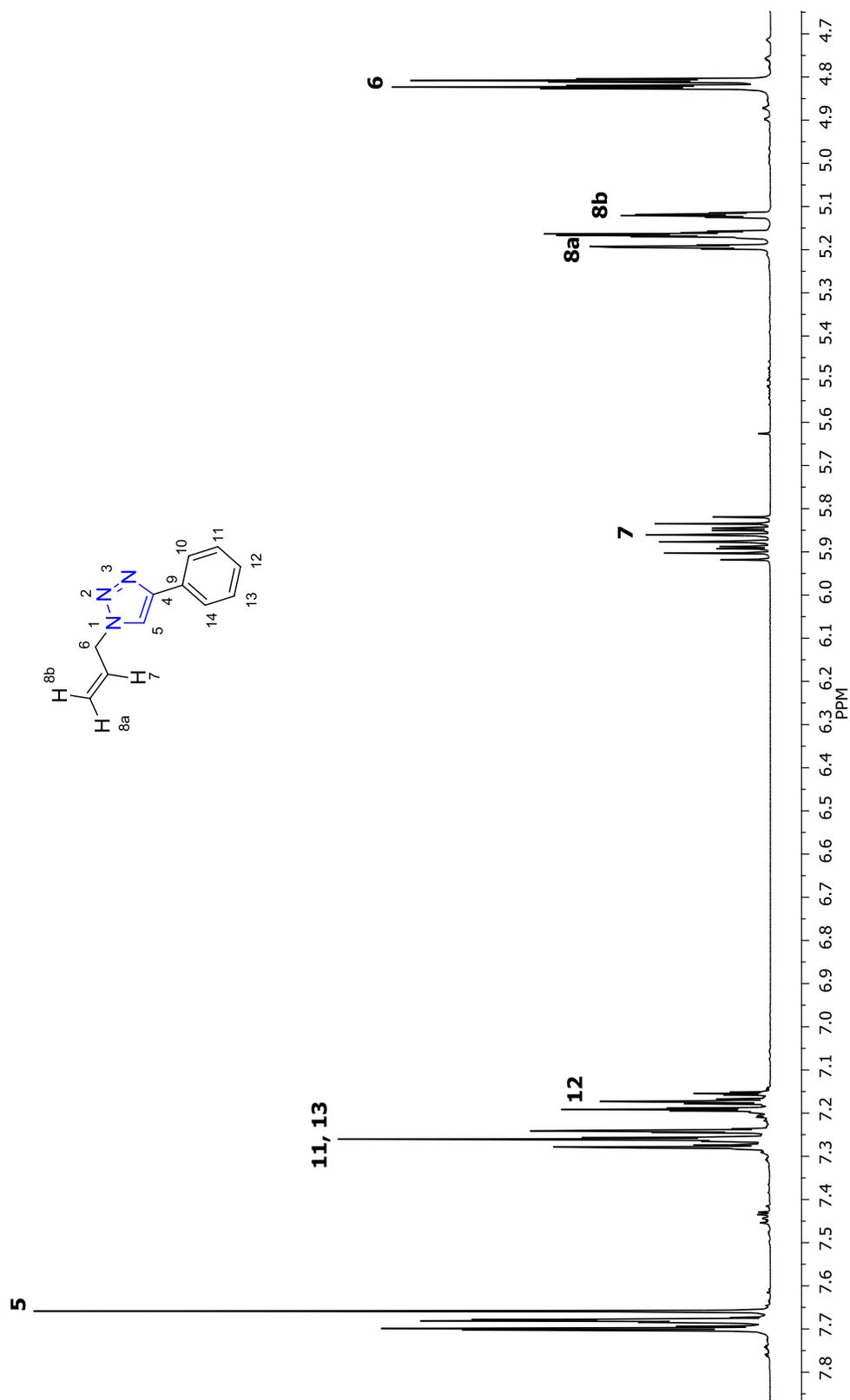


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H de **127e** en CDCl₃ a 400 MHz.

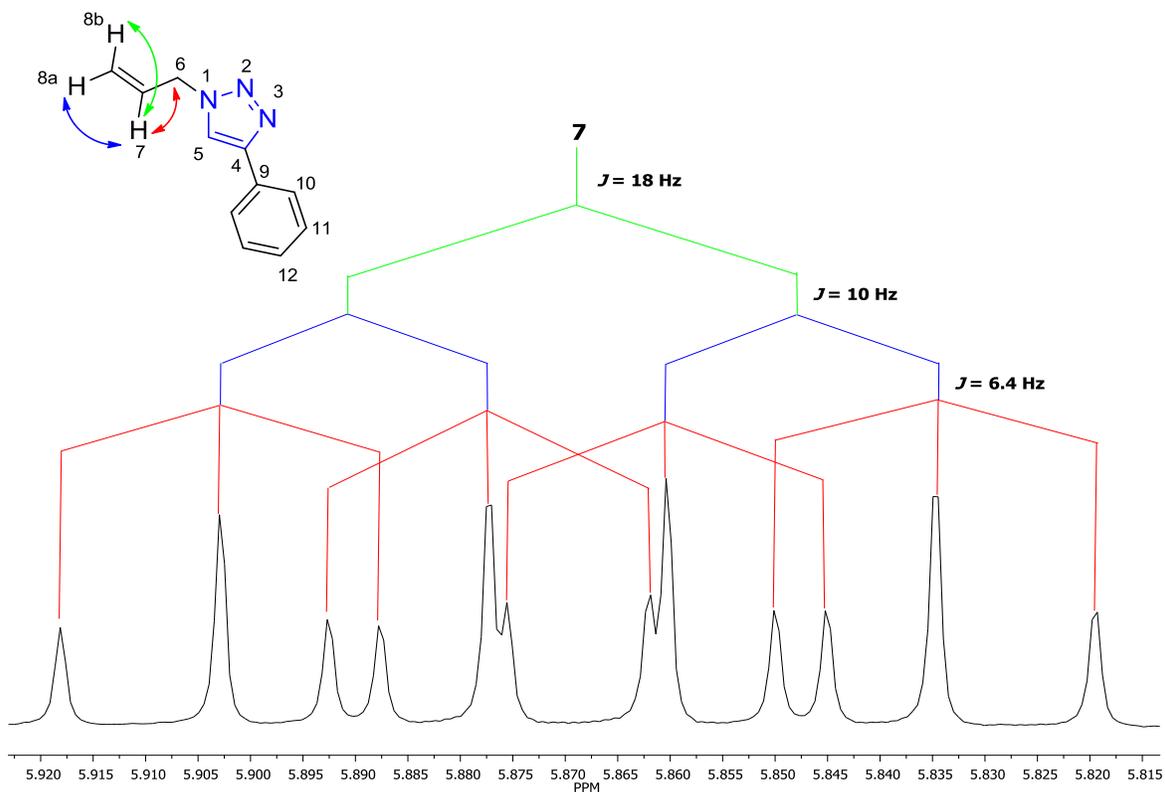


Figura 15. Fragmento del espectro de RMN de ^1H de **127e** en CDCl_3 a 400 MHz.

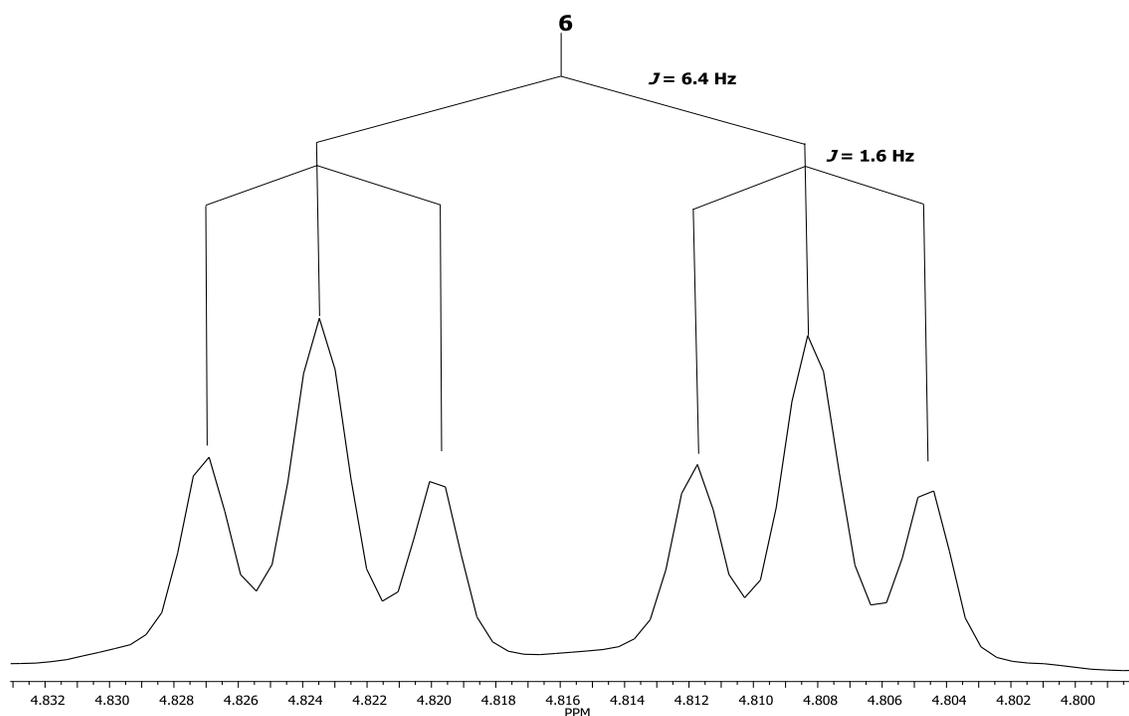


Figura 16. Fragmento del espectro de RMN de ^1H de **127e** en CDCl_3 a 400 MHz.

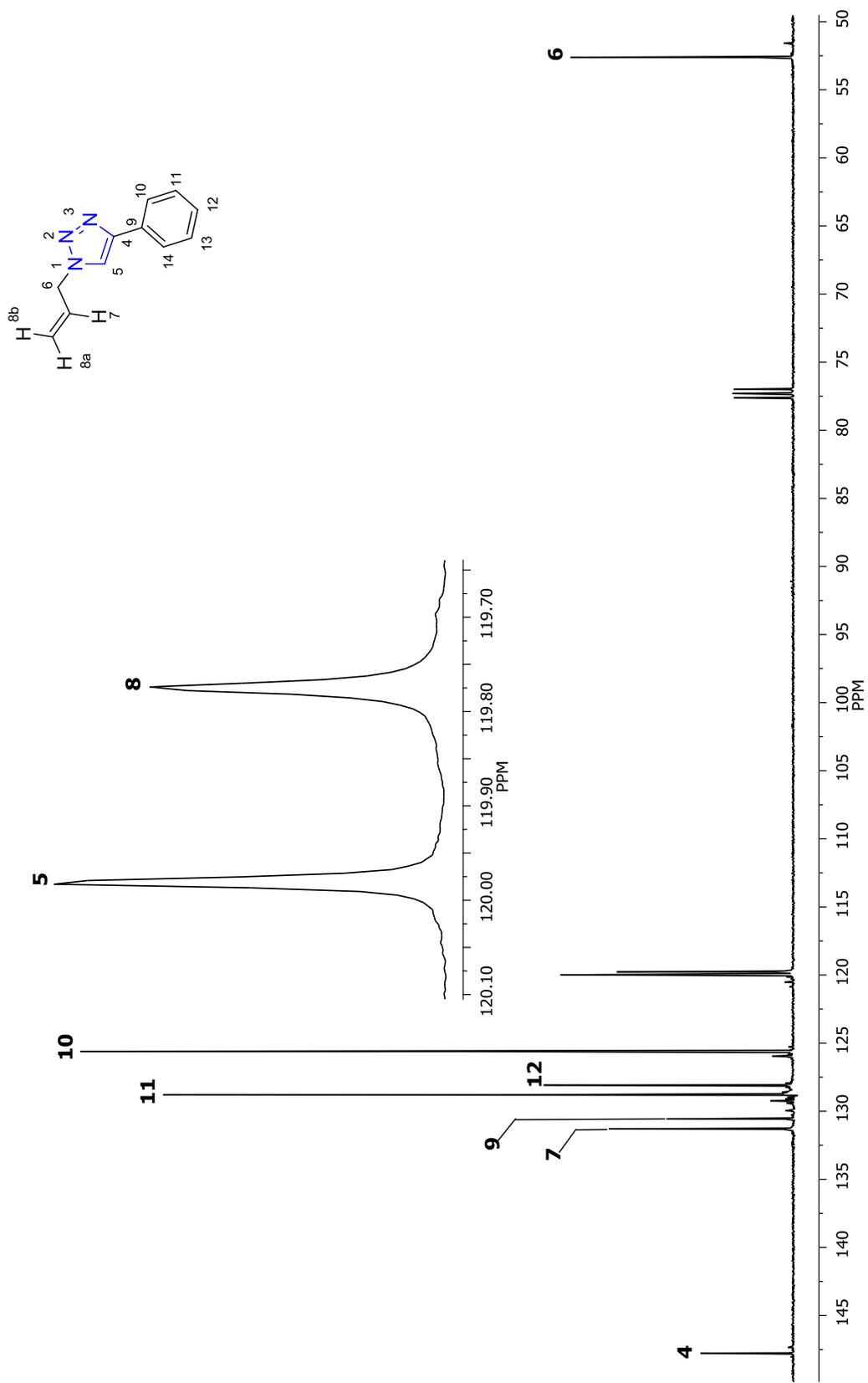
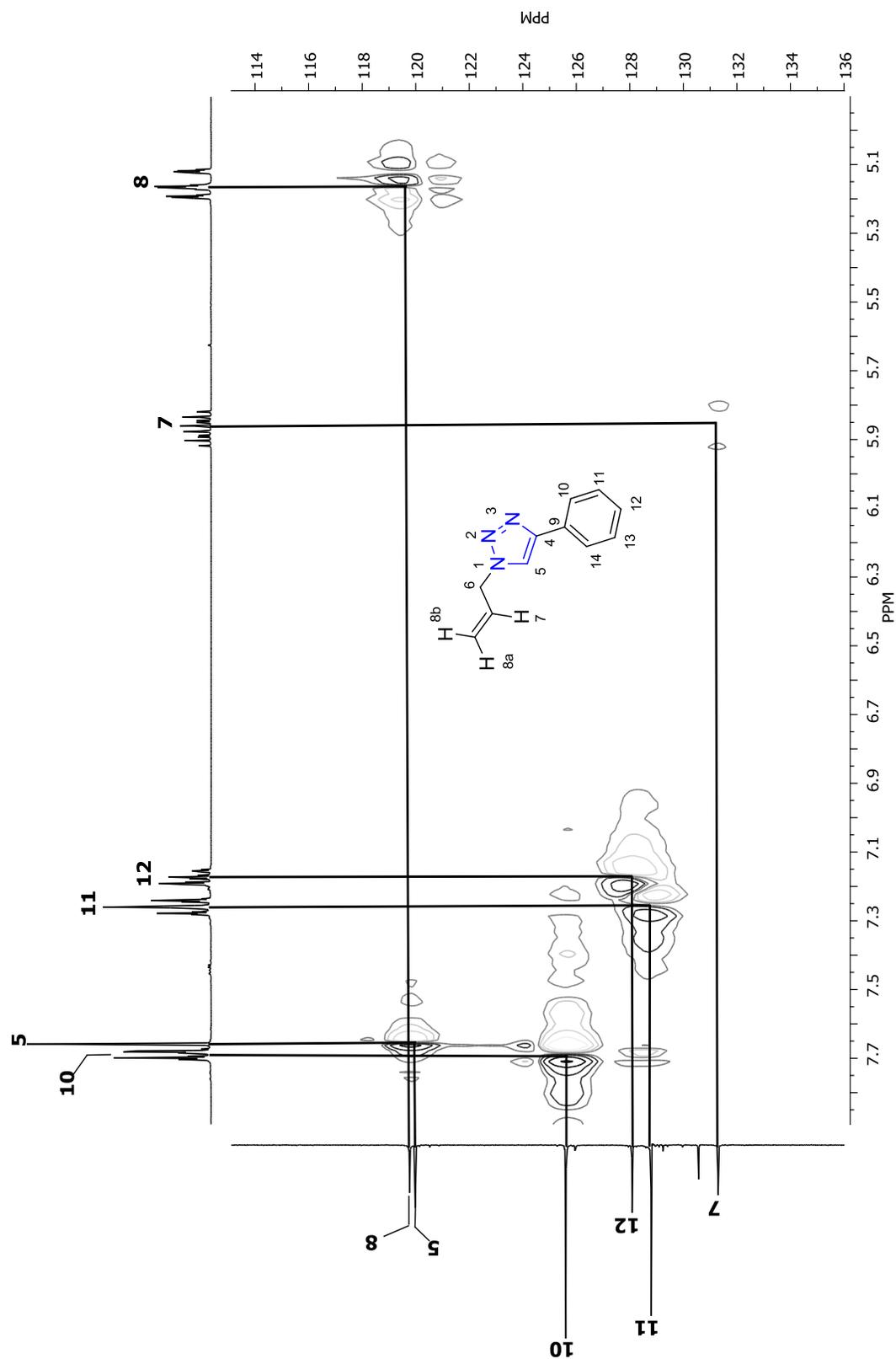
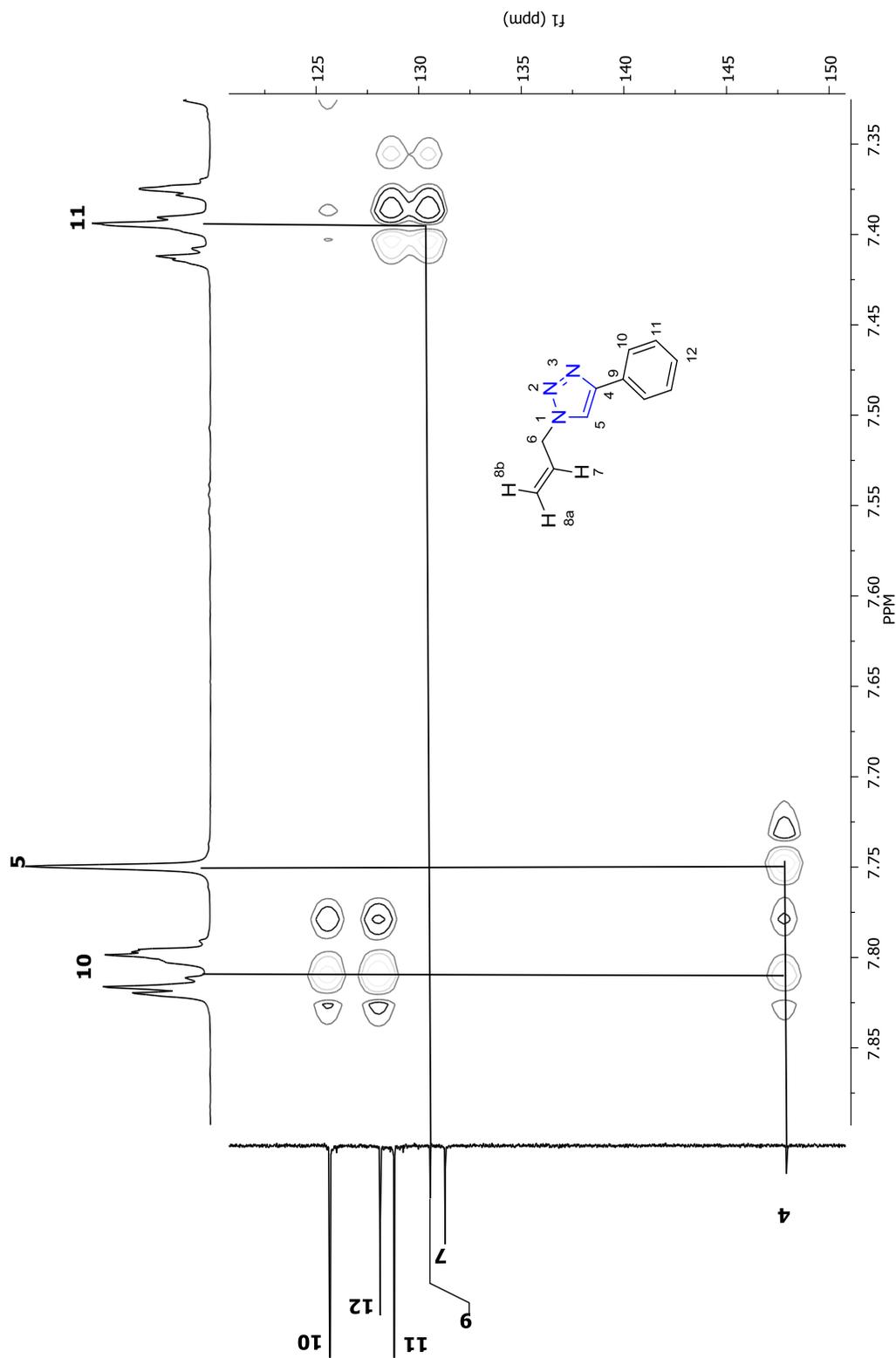


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C de **127e** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.



Esquema 18. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de 127e en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.



Esquema 19. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC ^1H - ^{13}C de **90e** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Para el compuestos **127g** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió complementar su caracterización estructural y se confirmó la formación exclusiva del regioisómero 1,4 (Figuras 20). En la tabla 15 se muestran las distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°).

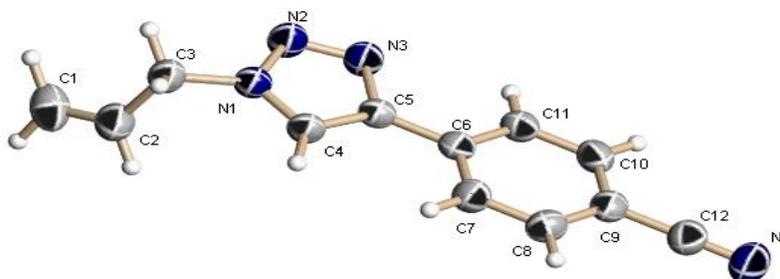


Figura 21. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **127g**.

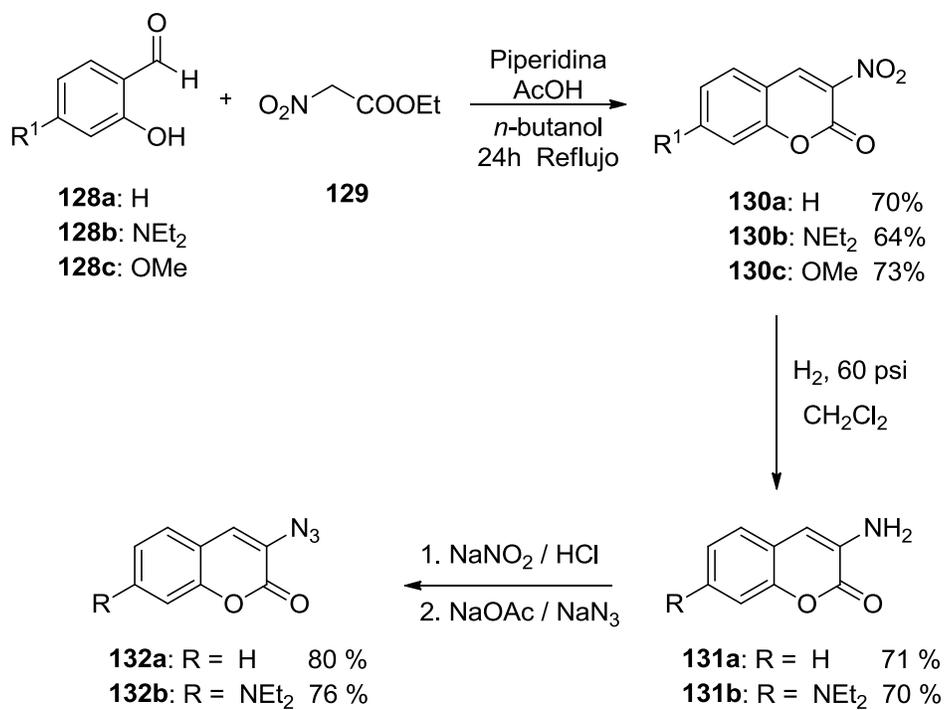
Átomo	Átomo	Longitud/(Å)	Átomo	Átomo	Longitud/(Å)
C1	C2	1.270(4)	C7	C8	1.377(3)
C2	C3	1.475(3)	C8	C9	1.389(3)
C3	N1	1.463(2)	C9	C10	1.384(3)
C4	C5	1.369(2)	C9	C12	1.438(3)
C4	N1	1.335(2)	C10	C11	1.382(3)
C5	C6	1.468(2)	C12	N4	1.143(3)
C5	N3	1.352(2)	N1	N2	1.341(2)
C6	C7	1.383(3)	N2	N3	1.312(2)
C6	C11	1.393(3)			

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/(°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/(°)
C1	C2	C3	127.8(3)	C8	C9	C12	119.8(2)
N1	C3	C2	113.06(17)	C10	C9	C8	119.74(18)
N1	C4	C5	105.27(15)	C10	C9	C12	120.43(19)
C4	C5	C6	129.80(16)	C11	C10	C9	119.98(18)
N3	C5	C4	107.83(16)	C10	C11	C6	120.61(18)
N3	C5	C6	122.34(15)	N4	C12	C9	179.2(3)
C7	C6	C5	120.97(16)	C4	N1	C3	128.67(16)
C7	C6	C11	118.68(18)	C4	N1	N2	110.66(15)
C11	C6	C5	120.36(17)	N2	N1	C3	120.63(15)
C8	C7	C6	121.16(18)	N3	N2	N1	107.17(15)
C7	C8	C9	119.82(19)	N2	N3	C5	109.07(15)

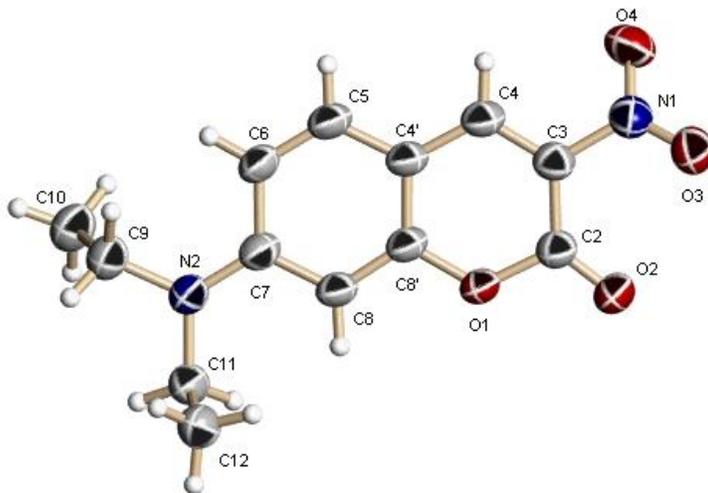
2.1.1 Aplicación en otros sistemas

Los resultados obtenidos en la síntesis de los derivados triazólicos motivaron el estudio para la obtención de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas **132a** y **132b** mediante el proceso de cicloadición catalizado por CuCN generado *in-situ*. Para ello se llevó a cabo la preparación de las 3-azidocumarinas como se muestra en el esquema 43.⁸¹ En el primer paso se hizo reaccionar el salicilaldehído correspondiente **128a-c** con nitroacetato de etilo (**129**) en presencia de piperidina y ácido acético utilizando *n*-butanol como disolvente a reflujo por 24 h, obteniendo los compuestos **130a-c** con rendimientos del 70, 64 y 73% respectivamente. Estos compuestos fueron caracterizados por RMN de ¹H y ¹³C. Los espectros de RMN ¹H muestran una señal desplazada a frecuencias altas (8.77-8.70 ppm) asignada al H-4 de la cumarina. Así mismo fue posible obtener la estructura de Rayos X del compuesto **130b** (Figura 21) con lo que se complementó la caracterización de este compuesto. Posteriormente, se llevó a cabo la reducción del grupo nitro en la posición 3 de los compuestos **130a** y **130b** con 10% (p/p) de Pd/C a 60 Psi de H₂ por 3 h. utilizando diclorometano como disolvente, obteniendo rendimientos del 71 al 70 % de **131a** y **131b** respectivamente. Una vez obtenidas las 3-aminocumarinas **131a** y **131b** se llevó a cabo la azidación con 1.1 equivalentes de NaNO₂ a 0° C y 5 mL de HCl al 17.2 % en agitación por 1 h. una vez transcurrido este tiempo se adicionó una solución de acetato de sodio (hasta pH de 4), para posteriormente agregar 1.2 equivalentes de NaN₃ en agitación por 5 horas, generando los derivados **132a-b** con rendimientos del 80 y 76 % respectivamente.

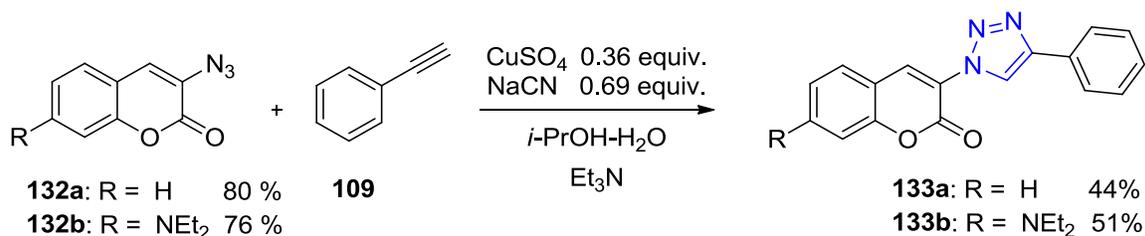
⁸¹ Sivakumar, K., Xie, F.; Cash, B. M. Long, S.; Barnhill, H. N.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4603.



Esquema 43. Síntesis de 3-azidocumarinas

Figura 21. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **130b**.

La síntesis de las 3-(1,2,3-triazol)cumarinas **133a** y **133b** (Esquema 44), se llevó a cabo a partir de **132** con fenilacetileno (**109**) utilizando 0.36 equiv. de CuSO_4 y 0.69 equiv. de NaCN como agente reductor en isopropanol-agua como disolventes y 1.3 mL de trietilamina a temperatura ambiente obteniendo los compuestos deseados con rendimientos moderados (44 al 51%).



Esquema 44. Síntesis de las 3-(1,2,3-triazolil)cumarinas.

Estos compuestos fueron caracterizados por RMN ^1H y ^{13}C . La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 22) del compuesto **133b** se inició considerando que el desplazamiento químico para H-8 aparece a frecuencias menores que para el resto de los protones aromáticos, debido al efecto de la conjugación del par de electrones sobre el átomo de oxígeno del anillo de la cumarina, lo que ocasiona que H-8 se encuentre protegido. Asimismo como veremos más adelante, en el espectro de RMN de ^{13}C de **133b** (Figura 23) la señal de C-8 aparece a frecuencias menores que el resto de los carbonos aromáticos, debido al mismo efecto de protección. Entonces la señal doble en 6.05 ppm ($J = 2.2$ Hz) se asignó a H-8. La señal doble de doble en 6.74 ppm fue asignada a H-6 del anillo de cumarina, esta señal se encuentra desplazada a frecuencias más bajas con respecto al H-5 (7.74 ppm), debido al efecto de protección que sufre por el grupo dietilamino en la posición 7 el cual es más intenso en las posiciones *-orto* que en las posiciones *-meta* del anillo de cumarina. En 7.93 y 7.37 ppm se observan las señales asignadas a los protones *-orto* (H-12) y *-para* (H-14) del fragmento ariltiazol. A frecuencias altas se encuentra la señales correspondientes al H-4 del anillo de cumarina (8.42 ppm) y en 8.92 ppm para el H-9 del triazol. En la región de los desplazamientos químicos alifáticos se observan dos señales, una señal cuádruple ($J = 7.1$ Hz) en 3.48 ppm asignados a H-15 y una señal triple ($J = 7.1$ Hz) en 1.25 ppm para H-16.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) mostró las 17 señales diferentes correspondientes al compuesto **133b**, y fue asignado a partir del espectro de RMN de ^1H y con ayuda del diagrama HSQC. Así, en la figura 23 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos C-4 en 134.6 ppm, C-5 en 129.9 ppm, C-13 en 128.8 ppm, C-14 en 128.1 ppm, C-12 en 125.6 ppm, C-9 en 120.4, C-6 en 110.0 ppm, C-8 en 96.8 ppm, los carbonos alifáticos en 44.9 ppm para C-15 y en 12.2 ppm para C-16.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC. La señal en 156.9 ppm se asignó a C-2 ya que presentó una correlación a tres enlaces con la señal en 8.42 ppm de H-4. La señal en 155.8 ppm se asignó a C-8' ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 7.47 ppm debido a H-5. La señal en 151.7 ppm se asignó C-7 ya que presentó una correlación a tres enlaces con la señal en 7.74 ppm. La señal en 147.1 ppm se asignó a C-10 ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 7.93 asignado a H-12 y una correlación a dos enlaces con la señal de H-9 (8.77 ppm). La señal en 130.6 ppm se asignó a C-11 ya que presentó correlación a tres enlaces con las señales en 8.77 y 7.47 ppm debido a H-9 y H-13 respectivamente. La señal en 116.8 ppm se asignó a C-3 ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 8.77 ppm debido a H-9 y una correlación a dos enlaces con la señal en 8.42 ppm de H-4. La señal en 106.4 ppm se asignó a C-4' ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 6.74 ppm debido a H-6.

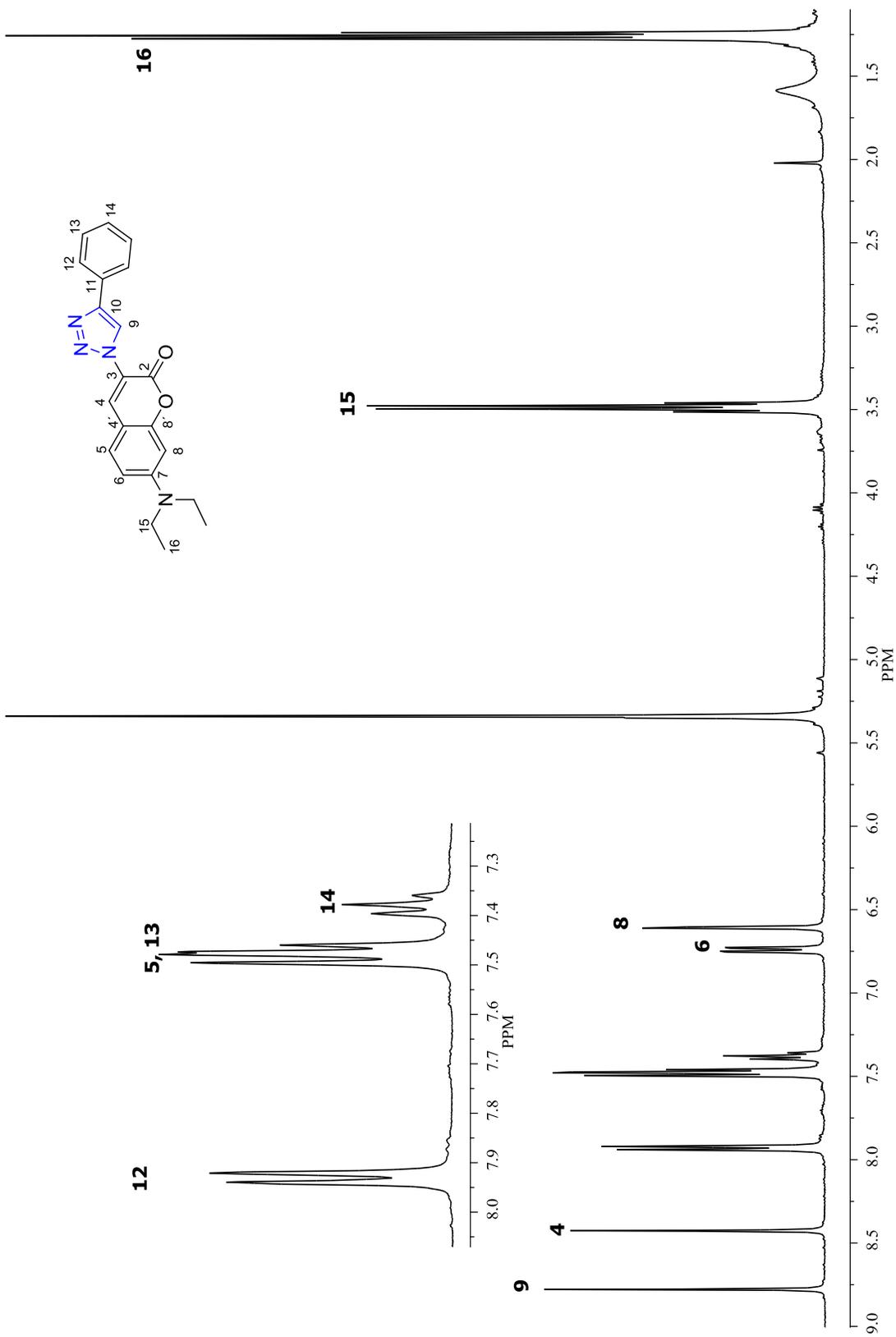


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H de **133b** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

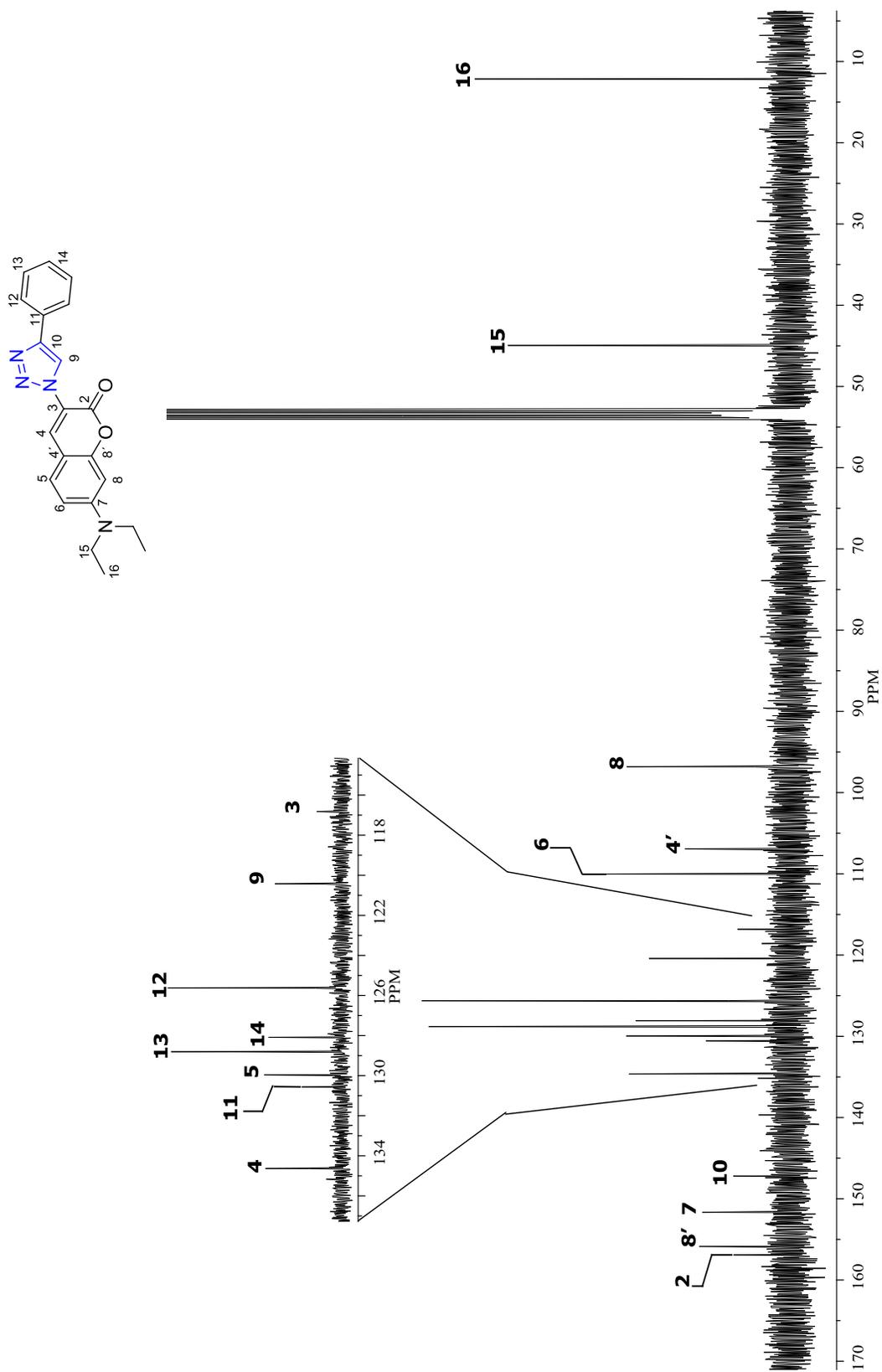


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de **133b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

La caracterización estructural de **133b** se complementó mediante difracción de rayos X (Figura 24) con lo que se confirmó la formación exclusiva del regioisómero 1,4. De acuerdo a los datos obtenidos el sistema cumarina-triazol se puede considerar como un sistema conjugado al comparar las distancias de enlace C3-N1 y C10-C11 con sistemas conjugados de tipo C=C-C=C (1.476 Å).⁸²

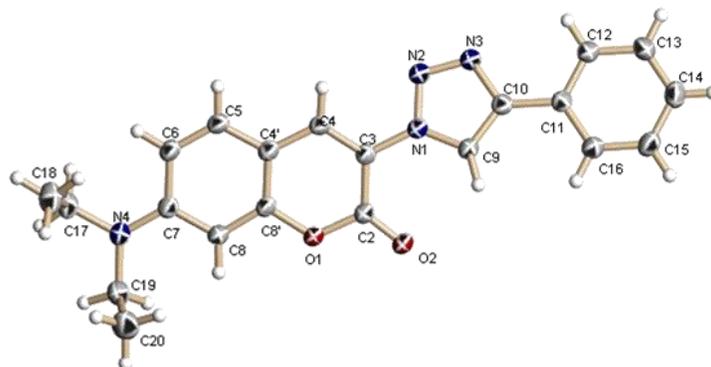


Figura 24. Estructura de rayos X de monocristal de **133b**

Compuesto	Ángulo diedral (°) C4-C3-N1-N2	Ángulo diedral (°) C9-C10-C11-C16	Distancia de enlace (Å) C10-C11	Distancia de enlace (Å) C3-N1
133b	-17.7	-1.7	1.470(2)	1.421(2)

⁸² Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans II.* **1987**, S1-S18.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 3

3.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos a partir de CuSO_4 como fuente de cobre en presencia de ácido fenilborónico como agente reductor.

Reactivos organoboronos han sido ampliamente explorados en síntesis orgánica como una herramienta adecuada para la formación de nuevo enlaces C-C. Tales compuestos son importantes no sólo debido a su fácil disponibilidad, sino también a su estabilidad hacia el aire y el agua, así como la baja toxicidad y la tolerancia a varios grupos funcionales.⁸³

Los ácidos fenilborónicos han sido utilizados en la química orgánica, química de los materiales y química medicinal. En química orgánica, los ácidos bóricos son muy importantes en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura⁸⁴, funcionalización de compuestos aromático (aminación), la protección de dioles⁸⁵, reacciones de Diels-Alder⁸⁶, en síntesis asimétrica de aminoácidos⁸⁷, reducciones selectivas de aldehídos⁸⁸, oxidaciones para la síntesis de fenoles, entre otras. En la química de materiales los ácidos fenilborónicos son importantes en la construcción de polímeros con propiedades reversibles⁸⁹ así como en la funcionalización de nanoestructuras.⁹⁰

Debido a la enorme importancia de los ácidos fenilborónicos, hay un interés creciente en aumentar su diversidad estructural y explorar nuevas aplicaciones que permitan obtener novedosos compuestos con propiedades interesantes.

Un comportamiento termodinámico significativo en la oxidación del enlace C-B es una consecuencia directa de la enorme diferencia de energía del enlace B-O y B-C. El calor de reacción para la ruptura oxidativa del enlace B-C del ácido metilborónico en agua y peróxido de hidrogeno es de -112 y -345 KJ mol⁻¹ respectivamente.

⁸³ Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal. P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169-6193.

⁸⁴ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

⁸⁵ Ferrier, R. J. Carbohydrate Boronates. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1978**, *35*, 31.

⁸⁶ a) Loh, T.P.; Wang, R. B.; Sim, K. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2989-2992. b) Ishihara, K.; Gao, Q. Z.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6917-6919.

⁸⁷ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.

⁸⁸ Yu, H.; Wang, B. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 163-169.

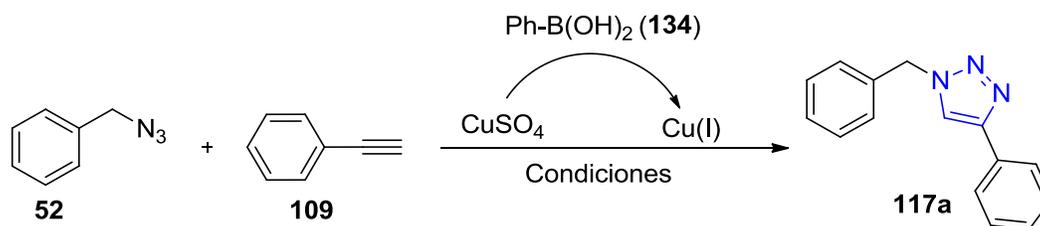
⁸⁹ Niu, W. J.; O'Sullivan, C.; Rambo, B. M.; Smith, M. D.; Lavigne, J. J. *Chem. Commun.* **2005**, 4342-4344.

⁹⁰ Cannizzo, C.; Amigoni-Gerbier, S.; Larpent, C. *Carbohydrates Polymer* **2005**, *46*, 1269-1276.

Los ácidos alquilborónicos son muy propensos a sufrir oxidaciones rápidamente formándose los correspondientes alcoholes en diferentes cantidades cuando se dejan expuestos al ambiente sin precaución. Del mismo modo, las soluciones de ácidos arilborónicos pueden convertirse rápidamente en fenoles sin la presencia de un estabilizador, los ácidos alquilborónicos y fenilborónicos dependiendo del grado de sustitución pueden oxidarse aún más rápido en comparación con sus análogos menos sustituidos. Oxidantes más potentes como peróxidos pueden oxidar fácilmente todo tipo de ácidos bóricos a sus correspondientes ésteres. Por lo tanto, esta facilidad de oxidación de los ácidos bóricos debe tomarse en cuenta ya que podrían ser utilizados como agentes reductores en un sinnúmero de reacciones.

3.1.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos usando condiciones de reacción convencionales

Con base en lo descrito anteriormente y observando que el ácido fenilborónico es susceptible a sufrir oxidaciones⁹¹, decidimos evaluar si al oxidare el ácido fenilborónico (**134**) este podría actuar como agente reductor del CuSO₄ para generar una especie catalítica de Cu(I) que nos permita llevar a cabo de forma rápida y eficiente la síntesis 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos. (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis de **117a** utilizando ácido fenilborónico como agente reductor.

Para determinar la proporción ideal de reactivos en esta reacción y determinar si el ácido fenilborónico (**134**) es un buen agente reductor. Como primer experimento se decidió llevar a cabo la síntesis de **117a** utilizando 10 % mol de CuSO₄ en presencia de 5 % mol de ácido fenilborónico como agente reductor utilizando una mezcla isopropanol-agua (1:1) como mezcla de disolventes en presencia de Et₃N, obteniendo el compuesto **117a** con un rendimiento de 14 % el cual se purificó mediante columna cromatográfica. En una primera alternativa para mejorar el rendimiento y disminuir el tiempo de reacción se decidió aumentar la cantidad de agente reductor **134**, se hicieron experimentos utilizando 5, 7, 10 y 20 % mol de ácido fenilborónico, observando un aumento significativo en el rendimiento al utilizar 20 % mol de agente reductor, obteniendo a **117a** con un rendimiento del 85 % en un tiempo de 5 horas (Experimento 6, Tabla 16). Un experimento adicional se hizo utilizando 30 % mol de ácido fenilborónico esperando aumentar el rendimiento sin embargo no se observó un aumento significativo comparado con el experimento cuando se utilizó 20 % mol de agente reductor. Experimentos adicionales demostraron que al aumentar la cantidad de CuSO₄ (20 % mol) el rendimiento disminuye (Experimento 8) por otro lado, es imprescindible la adición de Et₃N para que la reacción proceda ya que en ausencia de esta se obtiene una mezcla de

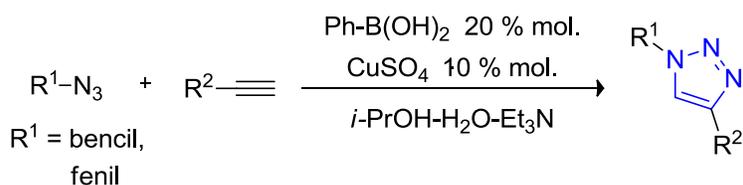
⁹¹ Xu, J.; Wang, Shao, C.; Su, D.; Cheng, G.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1964-1967.

compuestos que fueron difíciles de separar por métodos cromatográficos convencionales (Experimento 9). En el experimento 10 se mantuvo la reacción por 12 horas más con respecto al experimento 6 para observar si el rendimiento aumenta con el tiempo observando, sin embargo el aumento no fue considerable. Concluyendo que las condiciones óptimas para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos son al utilizar 10 % mol de CuSO₄, 20 % mol de ácido fenilborónico, en presencia de 1 mL de Et₃N como aditivo empleando una mezcla de isopropanol-agua como disolventes (Experimento 6, Esquema 46).

Tabla 16. Búsqueda de Condiciones óptimas.

Exp.	Disolvente (1:1)	Condiciones			Rendimiento (%)
		CuSO ₄ (% mol.)	Ph-B(OH) ₂ (% mol.)	Et ₃ N (mL.)	
1	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	---	1	n.r.
2	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	---	---	1	n.r.
3	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	5	1	14 ^b
4	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	7	1	29 ^b
5	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	10	1	54 ^b
6	<i>i</i>-Pr-OH-H₂O	10	20	1	85^b
7	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	30	1	86 ^b
8	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	20	20	1	78 ^b
9	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	20	---	Mezcla
10 ^c	<i>i</i> -Pr-OH-H ₂ O	10	20	1	87 ^b

^a Condiciones de reacción: bencilazida (1 equiv.), fenilacetileno (1 equiv.), temperatura ambiente. ^b Rendimientos obtenidos después de ser purificados mediante columna cromatográfica. n.r. no reacciona. ^c Reacción dejada por 18 horas a temperatura ambiente.



Esquema 46. Condiciones óptimas de reacción.

Con las condiciones de reacción optimizadas se exploró el alcance de la reacción utilizando diferentes sustituyentes tanto en la parte del compuesto 1,3-dipolar como en el dipolarófilo (Tabla 17).

Tabla 17. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

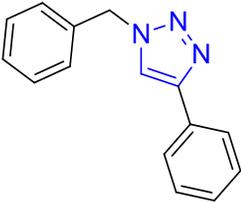
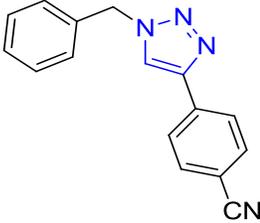
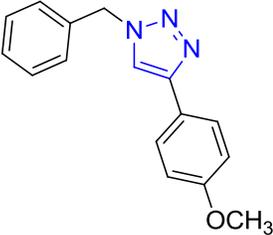
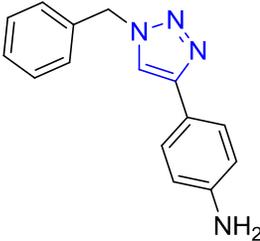
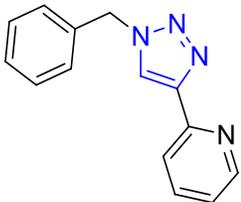
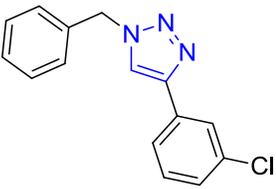
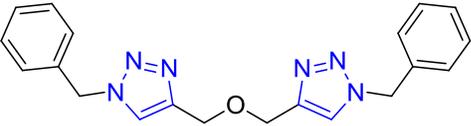
Compuesto ^a	Producto	Rendimiento ^b (%)	Tiempo (min.)	p.f (°C)
117a		85	300	131-133
127a		78	300	143-144
127b		88	300	144-146
127c		93	300	181-182
117f		97	240	117-119

Tabla 17. (Continuación).

135		75	300	102-104
117o		95	300	127-128

^a Condiciones: 1 equiv. de fenilazida, 1 equiv. del alquino, 10 % mol de CuSO₄, 20 % mol de ácido Ph-B(OH)₂, 1 mL. de Et₃N, agua-isopropanol (1:1). ^b Rendimientos obtenidos después de la purificación mediante columna cromatográfica.

La reacción muestra una considerable tolerancia hacia diferentes derivados alquínicos sin importar la naturaleza electrónica de estos. Tanto sustituyentes electrodonadores como electroattractores en los fenilalquinos conducen a los productos en altos rendimientos como se puede observar en la tabla 18. Al utilizar sustituyentes electrodonadores (-OCH₃, -NH₂) en posición *-para* en los fenilacetilenos se observa un incremento en el rendimiento esto se debe a que estos grupos son activantes por resonancia lo que hace más reactivo al alquino, mientras que al usar un grupo electrotractor (-CN) se observa el efecto contrario lo que ocasiona una disminución en el rendimiento químico. Los datos espectroscópicos más importantes se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Datos más importantes de RMN ¹H y ¹³C e IR.

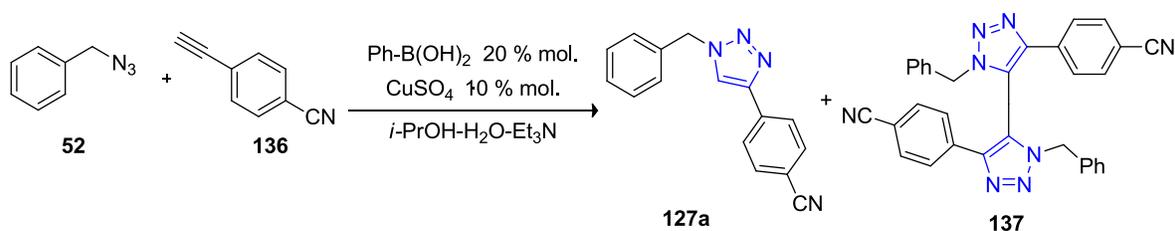
Compuesto	IR (C=C triazol)	IR (N=N-N)	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹³ C
	(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)	H-5 (ppm)	C-4 (ppm)	C-5 (ppm)
117a	1608	1225	7.65	148.2	119.6
117f	1595	1229	8.02	148.7	121.9
117o	1547	1223	8.12	144.3	124.6
127a	1611	1239	7.71	146.3	120.7
127b	1619	1248	7.56	148.3	123.2
127c ^a	1610	---	8.03	148.1	119.7
135	1571	---	7.68	146.8	120.1

^a Espectroscopia obtenida en DMSO-*d*₆.

La caracterización de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos se realizó mediante métodos espectroscópicos (ver parte experimental). En los espectros de IR se muestran diferentes bandas de absorción que permiten constatar preliminarmente la formación efectiva de los productos deseados. En la región comprendida entre 1608 y 1547 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la banda de tensión característica de enlace C=C del triazol y entre 1249 a 1225 cm^{-1} las banda asignada a la vibración N=N-N.

La RMN de ^1H y ^{13}C de los productos obtenidos evidenció la formación de los 1,2,3-triazoles esperados, observando una señal simple desplazada a frecuencias altas (8.12-7.56 ppm) que integra para un hidrógeno correspondiente al H-5 del anillo de triazol, esta señal se encuentra desplazada a frecuencias altas debido a la naturaleza aromática del derivado triazólico. En el espectro de RMN de ^{13}C se pueden observar las dos señales características del anillo de triazol C-4 (148.3-146.3 ppm) y C-5 (124.6-119.6 ppm)

Cuando se llevó a cabo la reacción entre la bencilazida (**52**) y el 1-etinilbenzonitrilo (**136**) utilizando el ácido fenilborónico como agente reductor (Esquema 47), al término de la reacción se observó mediante placa cromatográfica (TLC) la formación de dos productos, uno de ellos corresponde al triazol **127a**, que después de la purificación mediante columna cromatográfica se aisló en un 78 %, mientras que el segundo producto fue identificado como un bis-triazol **137** (Figura 25) después de obtener su perspectiva molecular por medio de difracción de rayos X. Este bis-triazol **137** es resultado de una reacción de oxidación de una de las especies intermediarias (ver página 111).⁹²



Esquema 47. Obtención del bis-triazol **137**.

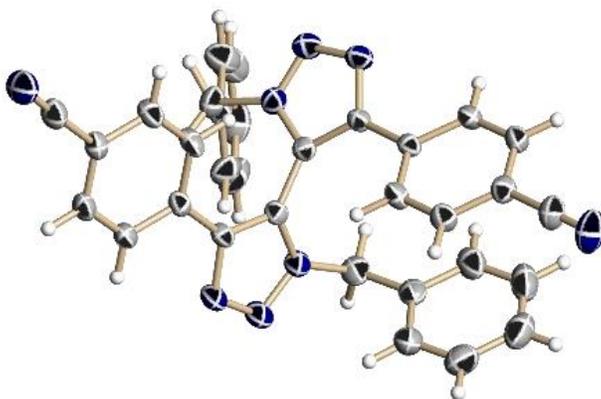


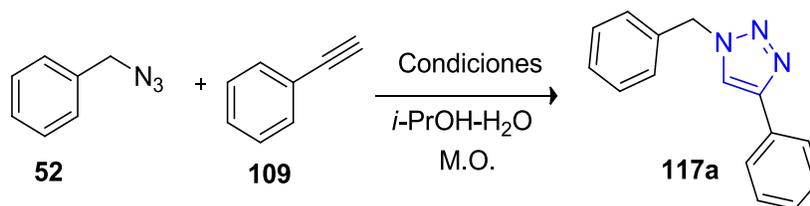
Figura 25. Estructura de rayos X de monocristal de **137**.

⁹² Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457-460.

3.1.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos usando radiación de microondas como método de calentamiento.

Hoy en día un método alternativo en la síntesis química es el calentamiento mediante la radiación de microondas (M.O), el cual ha permitido llevar a cabo transformaciones químicas con mejores rendimientos y tiempos de reacción cortos, debido a que el calentamiento mediante esta técnica es más efectivo y rápido en comparación con el calentamiento usando la técnica convencional (parrillas de calentamiento, baños de aceite, chaquetas de calentamiento, etc.).

Bajo este principio se decidió evaluar la reacción de cicloadición catalizada por Cu(I) entre azidas y alquinos bajo irradiación de microondas con la intención de reducir los tiempo de reacción. (Esquema 48).



Esquema 48. Búsqueda de condiciones para la síntesis de 1,2,3-triazoles mediante irradiación de microondas.

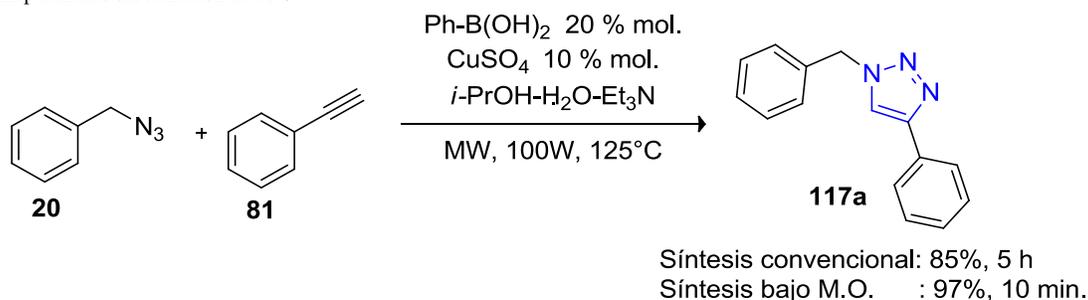
Para determinar la proporción ideal de reactivos en esta reacción, se diseñó un experimento usando solo el 5 % mol de CuSO₄ y 10 % mol de ácido fenilborónico (Experimento 3, Tabla 19) bajo tales condiciones, el rendimiento obtenido fue comparable con el experimento obtenido por el método convencional; sin embargo, cuando se utilizó 10% mol de CuSO₄ y 20 % mol de PhB(OH)₂ el rendimiento aumento al 97 % (Experimento 4, Tabla 19). Por otra parte, cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de base no se observó la formación del triazol **117a** (Experimento 5). Los resultados muestran que calentando a 125 °C con microondas es suficiente utilizar 10% mol de CuSO₄, 20 % mol de PhB(OH)₂ y 1 mL de Et₃N como base para obtener el 1,2,3-triazol **117a**.

Con la finalidad de determinar el tiempo de reacción óptimo, se llevó a cabo una serie de ensayos que fueron monitoreados por CCF cada 10 minutos. De acuerdo con los resultados obtenidos, el rendimiento del 1,2,3-triazol-1,4-disustituidos alcanzó el 97 % en 10 minutos.

Tabla 19. Búsqueda de condiciones óptimas.

Exp.	Condiciones					Rendimiento ^b (%)
	Fuentes de Cu (% mol.)	Agente reductor (% mol.)	Et ₃ N (mL.)	Tiempo (min.)		
1 ^a	----	----	----	5		NR
2	----	----	----	10		NR
3	CuSO ₄ (5)	Ph-B(OH) ₂ (10)	1	10		89
4	CuSO₄ (10)	Ph-B(OH)₂ (20)	1	10		97
5	CuSO ₄ (10)	Ph-B(OH) ₂ (20)	----	10		Mezcla.
6 ^d	CuSO ₄ (10)	Ph-B(OH) ₂ (20)	1	300		85
7	CuSO ₄ (10)	----	1	10		53
8	----	Ph-B(OH) ₂ (20)	1	10		NR
9	CuSO ₄ (10)	Ph-B(OH) ₂ (20)	1	30		96
10	CuI (10)	----	1	10		83 ^c
11	CuCN (10)	----	1	10		82 ^c
12	Cu ₂ O (10)	----	1	10		77 ^c

^a Condiciones de reacción: bencilazida (1 equiv.), fenilacetileno (1 equiv.), 100 W, 125 °C. ^b Rendimientos obtenidos después de ser recristalizados con AcOEt. ^c Rendimientos obtenidos después de ser purificados mediante columna cromatográfica. ^d Experimento sin radiación de M.O.



Con las condiciones optimizadas, se decidió explorar el alcance del método utilizando diversas azidas y alquinos terminales (Experimento 4, Tabla 19). Los resultados muestran que al utilizar radiación de M.O. los rendimientos son mayores en comparación con el método convencional, así mismo el tiempo de reacción disminuyó de 5 horas a 10 minutos en el caso de las bencilazida y de 24 horas a 15 minutos cuando se utilizaron derivados de fenilazidas. Otra de las ventajas de este método es que los productos de reacción fueron fáciles de purificar, ya que no fue necesario realizar purificación por cromatografía como en el método convencional, en algunos casos solo fue necesario realizar una recristalización o una extracción con AcOEt de una solución saturada de cloruro de amonio.

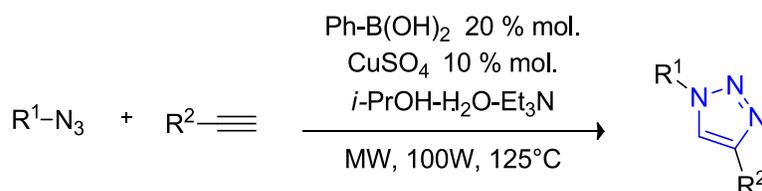
**Esquema 49.** Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando radiación de M.O.

Tabla 20. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos usando radiación de M. O.

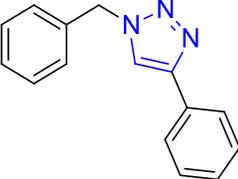
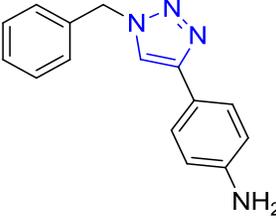
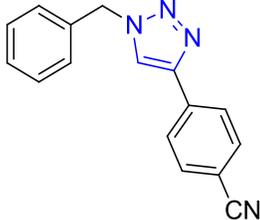
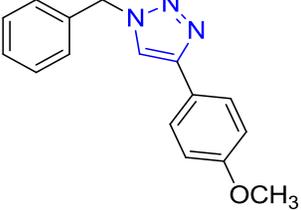
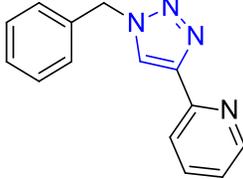
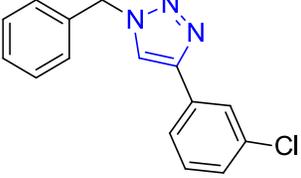
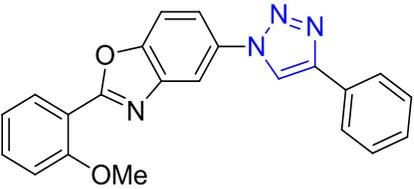
Compuesto	Producto ^a	Rendimiento (%)	Tiempo (min.)	p.f. (°C)
117a		97	10	129-131 lit. ⁹³ 131-133
127c		96	10	181-182 lit. ⁹³ 180-182
127a		89	10	144-146 lit. ⁹³ 142-144
127b		93	10	144-146 lit. ⁹³ 147-148
117f		97	10	117-119 lit. ⁹³ 118-120
135		93	10	102-104 lit. ⁹³ 106-108
138a ^b		89	15	131-133 ^c lit. ⁹³ 133-134

Tabla 20. (Continuación)

138b ^b		91	15	211-213 lit. ⁹³ 213-214
138c ^b		93	15	164-166 lit. ⁹³ 167-168
138d ^b		73	15	222-223 lit. ⁹³ 225-226
117o		98	10	127-128 lit. ⁹³ 124-126
139		98	15	251-253
	$\text{R} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}$			
140 ^e		85	15	118.9-119.8

^a Condiciones de reacción: bencilazida (1 equiv.), fenilacetileno (1 equiv.), CuSO₄ (10% mol.), Ph-B(OH)₂ (20% mol.), *i*-PrOH-H₂O-Et₃N (1:1:1), 100 W, 125 °C. ^b Se utilizó como agente reductor el NaCN en la síntesis convencional. ^c Rendimiento después de ser purificado mediante columna cromatográfica. ^d Síntesis convencional a temperatura ambiente. ^e Purificación por columna cromatográfica (Hexano:AcEt 95:5).

⁹³ De la Cerda-Pedro, J. E.; Amador-Sánchez, Y. A.; Cortés-Hernández, M.; Pérez-Pérez, J.; Rojas-Lima, S.; López-Ruiz, H. *Heterocycles*, **2013**, 89, 27-41.

Como se puede observar en los resultados obtenidos la irradiación de microondas es un método alternativo cuyo efecto más destacado es la aceleración en las reacciones, como consecuencia de la velocidad de calentamiento, que en la mayoría de los casos se observa una notable reducción en los tiempos de reacción. No obstante, quizá el mayor reto radica en el impacto ambiental de los procesos químicos. Con esta metodología se evitó la formación de productos colaterales por lo que la irradiación con microondas constituye una alternativa atractiva sobre los métodos de calentamiento convencionales en síntesis orgánica.

La formación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos se confirmó mediante métodos espectroscópicos (ver parte experimental). En los espectros de IR se muestran diferentes bandas de absorción que permiten constatar preliminarmente la formación efectiva de los productos deseados. En la región comprendida entre 1622 y 1571 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la banda de tensión característica de enlace C=C del triazol y entre 1263 a 1250 cm^{-1} las banda asignada a la vibración N=N-N. La RMN ^1H de los productos obtenidos evidenció la formación de los 1,2,3-triazoles esperados, observando una señal simple desplazada a frecuencias altas (9.01–7.68 ppm) que integra para un hidrogeno correspondiente a H-5 del triazol, esta señal se encuentra desplazada a frecuencias altas debido a la naturaleza aromática del derivado triazólico.

En el espectro de RMN de ^{13}C se pueden observar las dos señales características del anillo de triazol C-4 (148.5-144.4 ppm) y C-5 (121.0-117.3 ppm).

Tabla 21. Datos más importantes de RMN ^1H y ^{13}C e IR para **135**, **138a-d**, **139** y **140**.

Compuesto	IR (C=C triazol)	IR (N=N-)	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C
	(cm^{-1})	(cm^{-1})	H-5" (ppm)	C-4"(ppm)	C5"(ppm)
135	1571	---	7.68	146.8	120.1
138a	1602	1257	8.22	148.5	118.2
138b	1622	1263	8.21	147.4	118.3
138c	1605	1250	8.11	148.2	117.3
138d	1605	1250	8.18	147.6	118.0
139^a	1603	1263	9.01	144.4	121.0
140	1613	1235	8.05	150.2	118.5

^a Espectroscopia obtenida en DMSO-*d*₆.

Los datos espectroscópicos de los compuestos **117a**, **117f**, **117o**, **127a**, **127b** y **127c** coinciden con los descritos en nuestro grupo de investigación.

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **140**. La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 26) del compuesto **140**, se inició en el anillo fenólico, al tener un grupo electrodonador en la posición 2' por efectos de resonancia hay un aumento en la densidad electrónica en las posiciones *-orto* y *-para*, que trae como consecuencia un desplazamiento a frecuencias bajas de las señales de resonancia, bajo este concepto se asignó la señal doble de dobles en 8.13 ppm a H-6' (posición *-meta*), la señal triple de dobles en 7.53 ppm para H-4' y a frecuencias más bajas a H-3' y H-5' (7.10 ppm) debido al efecto de protección en las posición *-orto* y *-para*. Para el anillo oxazólico se asignó la señal doble en 8.05 ppm para H-4 y para H-6 la señal doble de dobles en 7.76 ppm, estas dos señales se desplazan a frecuencias más altas con respecto al H-7 (7.68 ppm) debido al efecto de desprotección por parte del anillo de triazol (grupo electroatractor) que es más fuerte en las posiciones *-orto* que en las posiciones *-meta*. Para el anillo de triazol se observa una señal simple en 8.02 ppm que concuerda con los desplazamientos reportados para los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos. En 4.82 ppm aparece la señal asignada a H-6'' y en 4.02 ppm la señal asignada al grupo metoxi presente en la molécula.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del diagrama de HSQC y HMBC. Así, en la figura 27 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos, la señal en 133.5 ppm se asignó a C-4', en 131.5 ppm para C-6', C-5' en 121.7 ppm, 120.9 ppm para C-6, en 118.4 ppm la señal C-5'', en 112.6 ppm para C-4, para el C-3' se asignó la señal en 112.2 ppm, C-7 en 111.5 ppm. A frecuencias bajas se observa una señal en 63.1 y 56.3 ppm asignadas para C-6'' y C-7' respectivamente. Para los carbonos cuaternarios se asignó la señal en 163.7 ppm para C-2, en 158.7 ppm para C-2', C-5 en 150.2 ppm, en 145.3 ppm para C-4'', C-7a en 143.1 ppm y para C-3a en 134.0 ppm y para C-1' en 115.4 ppm.

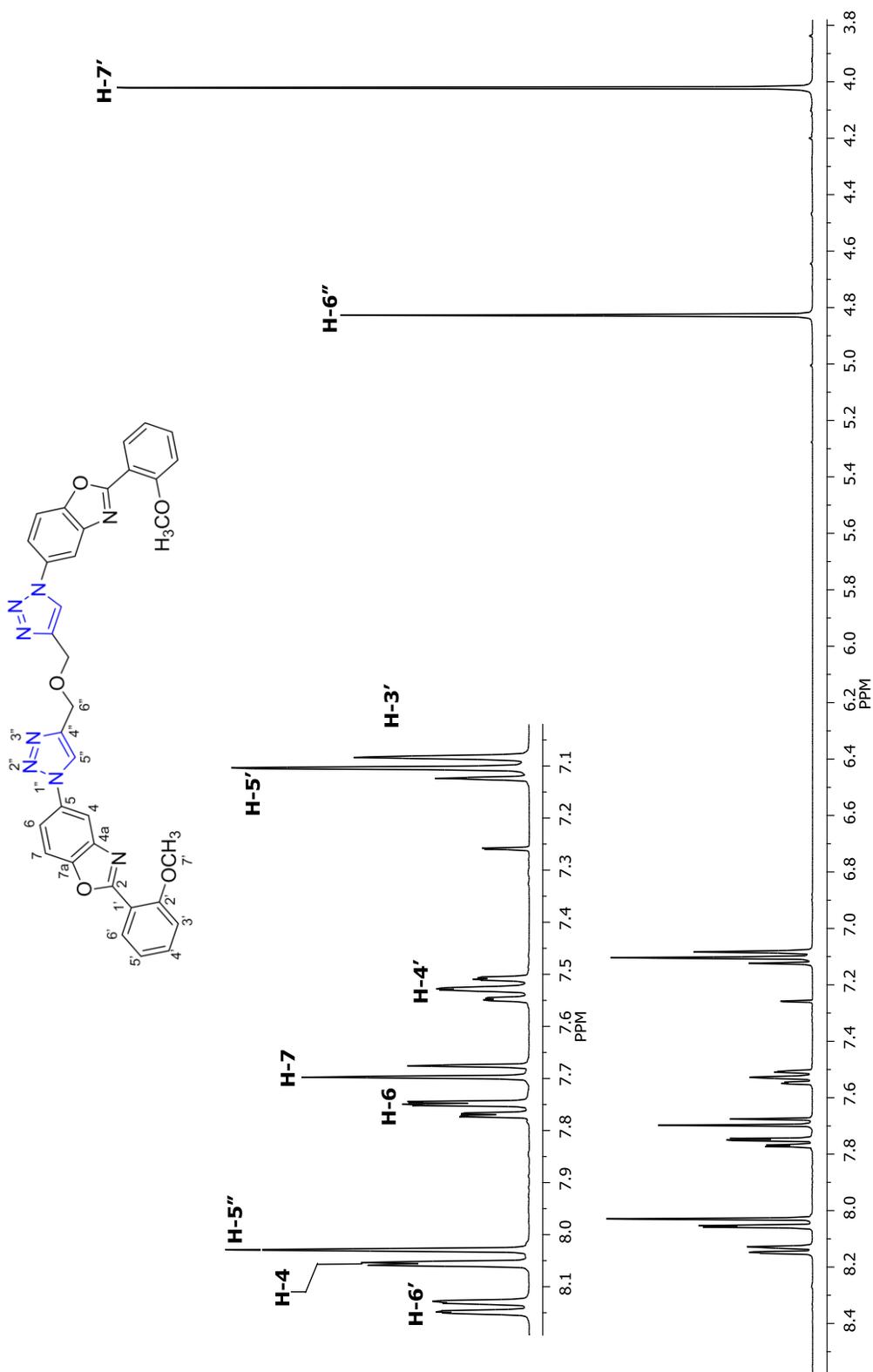


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H de **140** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

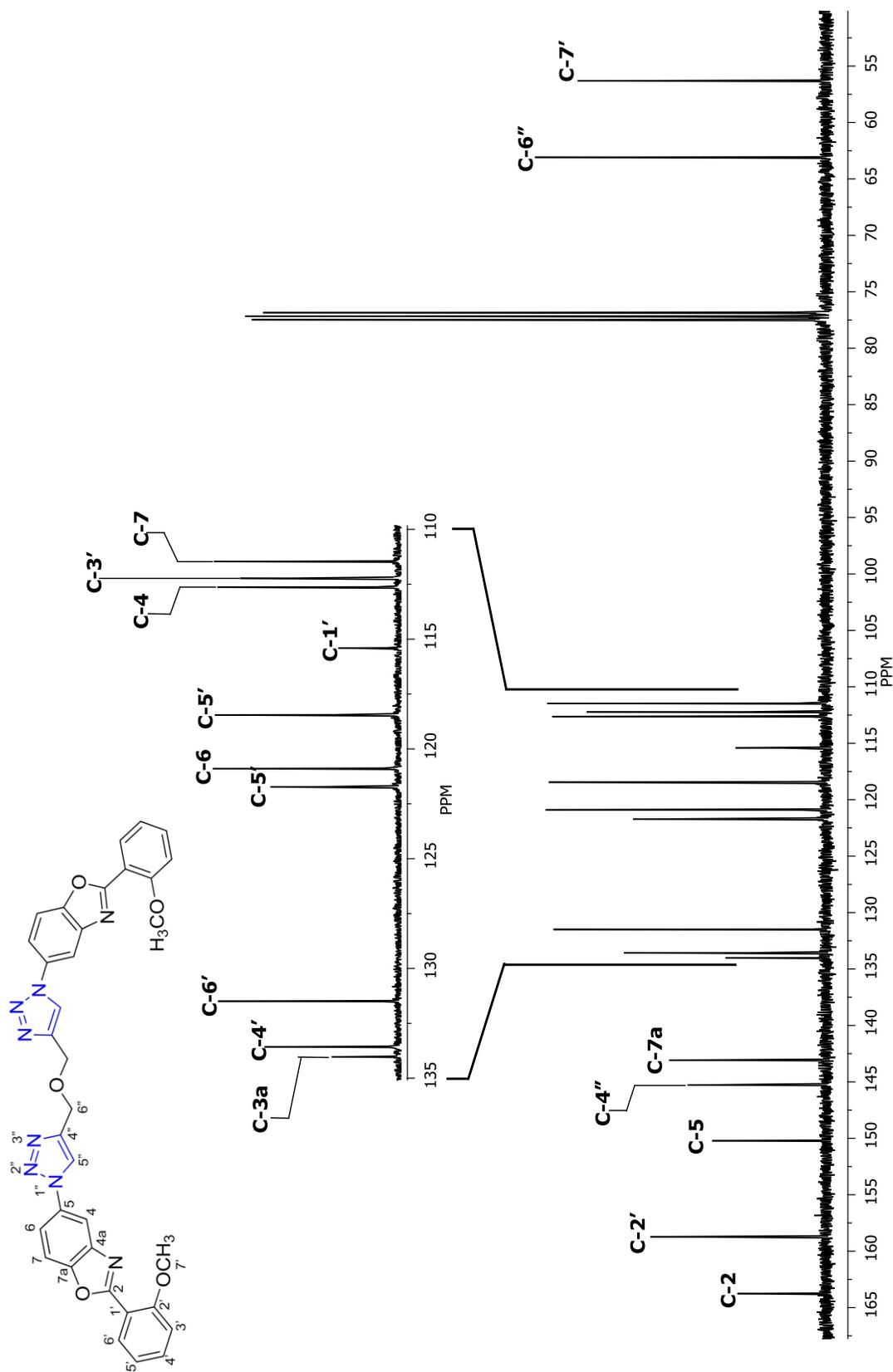


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de **140** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 4

4.1 Propuesta mecanística para la formación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

Una gran variedad de estudios para elucidar el mecanismo de reacción de este proceso han sido reportados,⁹ así como la evidencia experimental de intermediarios de Cu(I).⁹⁴

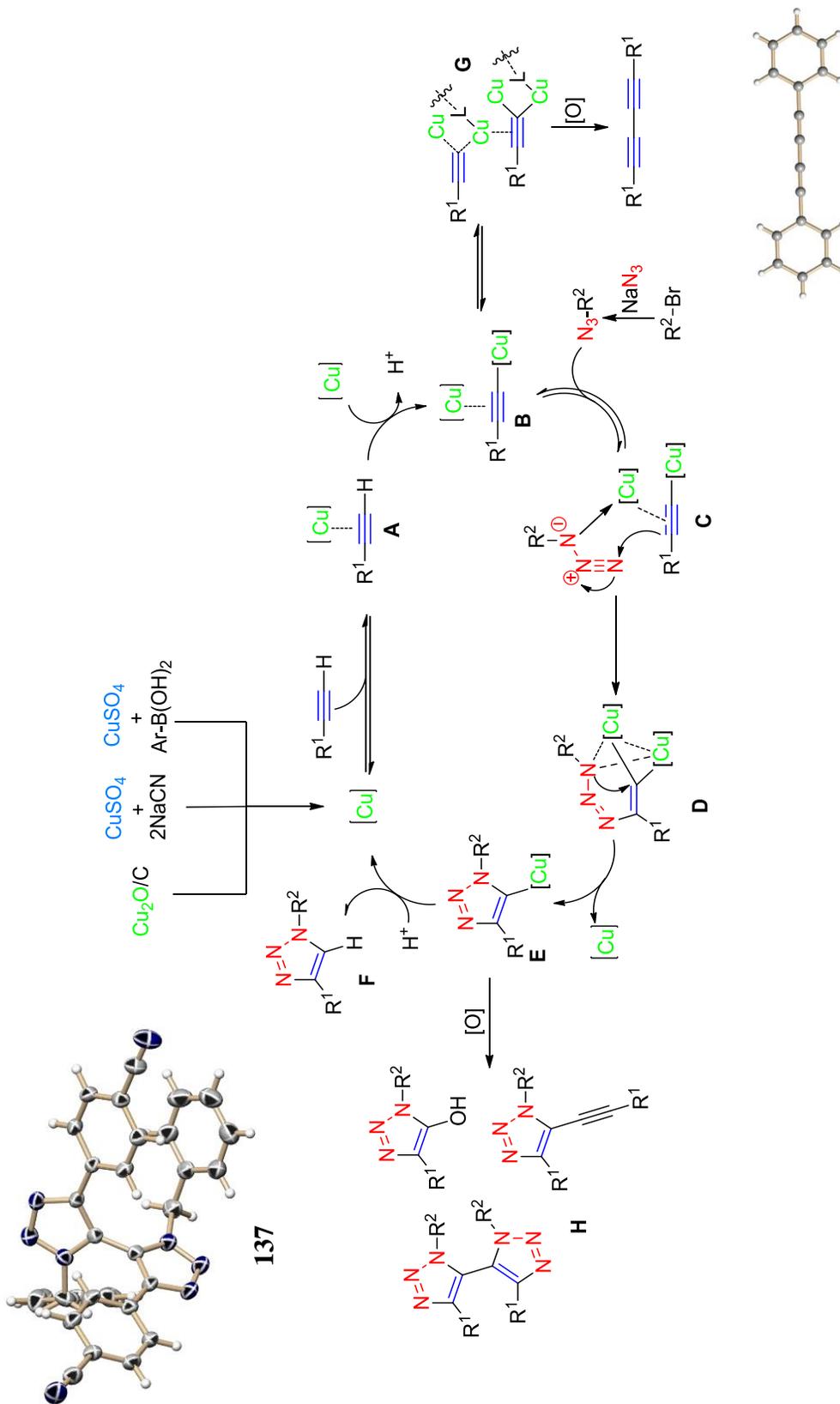
Fokin y colaboradores propusieron un mecanismo en el cual se necesita de un intermediario dinuclear de cobre para que se lleve a cabo la reacción de cicloadición entre azidas y alquinos terminales.⁹²

Una propuesta del mecanismo de reacción que permite explicar la formación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos de muestra en el esquema 50, iniciando con la generación de la especie catalítica de Cu(I) la cual puede ser obtenida a partir de la adición directa del Cu₂O soportado en grafito o la reducción *in-situ* de CuSO₄ utilizando NaCN o ácido fenilborónico como agente reductor, una vez obtenida la especie catalítica de Cu(I) esta especie es la que reacciona con el alquino correspondiente generando al acetiluro de Cu **A** vía un complejo π , ocasionando que el protón del alquino tenga una naturaleza más ácida, el cual es abstraído posteriormente por una base y una segunda molécula de cobre se inserta en el alquino generando la especie **B** que contiene dos átomos de cobre, esta especie se encuentra en equilibrio con una especie de cúmulos de cobre **G**, la especie **B** es la que reacciona con la azida mediante un ataque nucleofílico al N-3 de la azida por el carbono- β del acetiluro formando así el primer enlace covalente C-N (**C**), un segundo ataque del N-1 de la azida al carbono- α del acetiluro genera el cierre del anillo y la pérdida de una molécula de cobre obteniendo especie **E** en la cual se observa un enlace carbono-cobre, la protonación del derivado triazol-cobre **E** seguida por disociación genera el producto final **F** así como la regeneración del catalizador.

⁹ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostotsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

⁹² Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457-460.

⁹⁴ Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz, D.D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705-12712.



Esquema 50. Mecanismo propuesto para la generación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

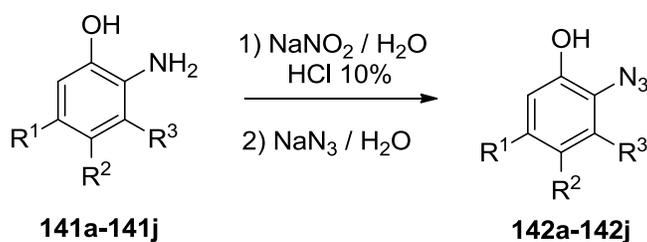
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 5

5.1 Síntesis de 4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina mediante un proceso libre de cobre.

Debido a las propiedades que presentan tanto los triazoles como las benzoxazinas, se decidió preparara diferentes triazoles que estén fusionados a anillo de benzoxazinas a través de una metodología libre de cobre.

Para ello, se procedió a llevar acabo la síntesis de las correspondientes azidas (Esquema 51), por medio de una reacción de azidación de diferentes aminofenoles **141a-141j**, los cuales se hicieron reaccionar durante 45 minutos con 1.5 equivalentes de NaNO_2 para formar la sal de diazonio como primer paso, una vez transcurrido este tiempo se llevó a cabo la adición de 1.5 equivalentes de azida de sodio dejando en agitación por 1 h. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, para posteriormente secarlo sobre MgSO_4 anhidro, obteniendo las azidas **142a-142j** como líquidos color rojo como se muestra en la tabla 22 (las azidas fueron utilizadas en reacciones posteriores sin ser purificadas).



Esquema 51. Síntesis de fenilazidas.

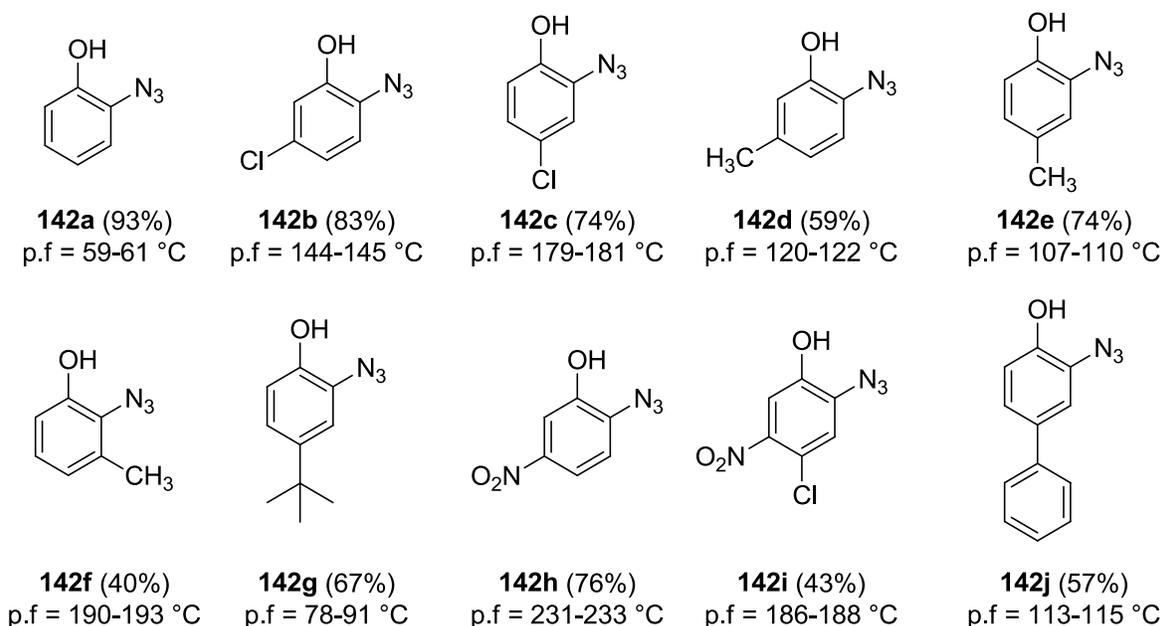
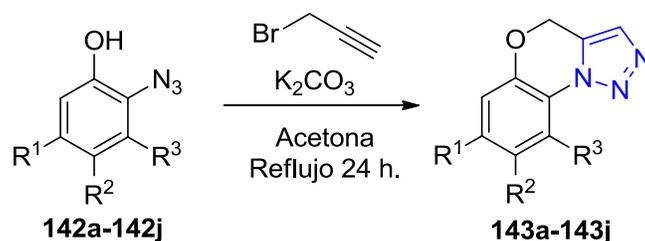


Figura 28. Fenilazidas **142a-142j**.

La azida **142a-142j** se caracterizaron mediante espectroscopia de infrarrojo, observando la desaparición de la banda ancha atribuida al grupo amino y la aparición de una banda intensa entre 2135-2114 cm^{-1} típica del grupo azida. Las fenilazidas se lograron obtener con rendimientos químicos que varían del 43 al 93 %.

Una vez obtenidas las fenilazidas, se procedió a llevar cabo la síntesis de los compuestos objetivo, utilizando bromuro de propargilo para llevar a cabo la sustitución nucleofílica en el grupo OH, seguida de la ciclización intramolecular entre la azida y alquino, para ello se trataron las fenilazidas **142a-142j** con 1 equivalente de K_2CO_3 en acetona como disolvente a reflujo, la reacción se siguió por cromatografía en placa fina observando la desaparición de la materia prima después de 24 h. La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de columna cromatográfica rápida. Los resultados obtenidos en la formación de los derivados triazólicos se muestran en la tabla 22.



Esquema 52. Síntesis de 4*H*-benzo[*b*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]oxazinas.

Tabla 22. Formación de las triazoles **143a-143j**.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rendimiento (%)	p.f (°C)
143a	H	H	H	87	59-61
143b	Cl	H	H	91	144-145
143c	H	Cl	H	89	179-181
143d	CH ₃	H	H	69	120-122
143e	H	CH ₃	H	90	107-110
143f	H	H	CH ₃	78	190-193
143g	H	<i>t</i> -Bu	H	81	79-81
143h	NO ₂	H	H	37	231-233
143i	NO ₂	Cl	H	68	186-188
143j	H	C ₆ H ₅	H	90	113-115

Como se puede observar de los datos resumidos en la tabla 22, una amplia variedad de fenilazidas sustituidas reaccionan con éxito. La reacción mostró considerable tolerancia tanto a sustituyentes electrodonadores como electroattractores en el anillo del aminofenol, los rendimientos son excelentes cuando R¹ = Cl (compuesto **143b**). Se observó que cuando la fenilazida se encuentra sustituido en posición R=1 por un grupo electroatractor (-NO₂) se obtiene las benzoxazinas con menor rendimiento en un tiempo de reacción más largo, debido a la electroatracción por resonancia de este grupo, lo que hace más electrofílica la posición de la azida.

La caracterización de las benzoxazinas se realizó mediante métodos espectroscópicos (ver parte experimental). En los espectros de IR se observó la desaparición de la banda de tensión correspondiente a las azidas, logrando observar en la región comprendida entre 1633 y 1596 cm⁻¹ una banda de absorción aguda correspondiente a la banda de tensión característica de enlace C=C del triazol y entre 1260 a 1214 cm⁻¹ las banda asignada a la vibración N=N-N. La RMN de ¹H de los productos obtenidos evidenció la formación de los derivados de benzoxazina, observando una señal simple desplazada a frecuencias altas (7.86–7.55 ppm) que integra para un hidrógeno correspondiente al H-4, en la Tabla 23 se muestran los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C e IR más relevantes.

Tabla 23. Datos más relevantes de RMN de ^1H y ^{13}C de **143a-143j**.

Compuesto	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C
	H-4 (ppm)	C-4 (ppm)	C-5 (ppm)
143a	7.55	129.0	127.3
143b	7.61	129.1	126.9
143c	7.64	128.3	126.3
143d	7.57	128.8	127.1
143e	7.57	128.8	127.4
143f	7.63	129.1	127.9
143g	7.55	124.9	126.3
143h	7.51	128.8	127.7
143i	7.86	128.9	126.9
143j	7.53	129.1	128.9

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **143g**. En la figura 29 el espectro de RMN de ^1H , presenta una señal doble ($J = 2.4$ Hz) en 8.01 ppm asignada a H-11, en 7.55 ppm una señal simple para el protón del anillo de triazol etiquetado como H-4, en 7.21 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz) que corresponde al H-9, en 6.95 ppm aparece una señal doble debido al acoplamiento con un protón en posición *-orto* ($J = 8.4$ Hz) por lo que se asignó a H-8, en 5.27 ppm la señal correspondiente a H-6 y en 1.28 ppm para H-14.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, con ayuda de los diagramas de gHSQC (Figura 31). Así en la figura 30 se puede observar una señal en 124.9 ppm asignada a C-4, en 123.3 ppm la señal correspondiente al C-9, en 114.6 ppm la señal correspondiente al C-8, C-11 en 111.0 ppm, en 59.1 para C-6, C-13 en 32.0 ppm y C-14 en 28.7 ppm.

Las señales de los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 32). La señal en 143.9 ppm se asignó a C-10 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 6.95 ppm que corresponde a H-8. La señal en 140.2 ppm se asignó a C-7 ya que muestra una correlación a tres enlaces con las señales en 8.01, 7.21 ppm y 5.27 ppm correspondientes a H-11, H-9 y H-6 respectivamente. La señal en 126.3 ppm se asignó a C-5 ya que presenta una correlación a dos enlaces con la señal en 5.27 ppm de H-6. La señal en 120.7 ppm se asignó a C-12 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 6.95 ppm que corresponde al H-8.

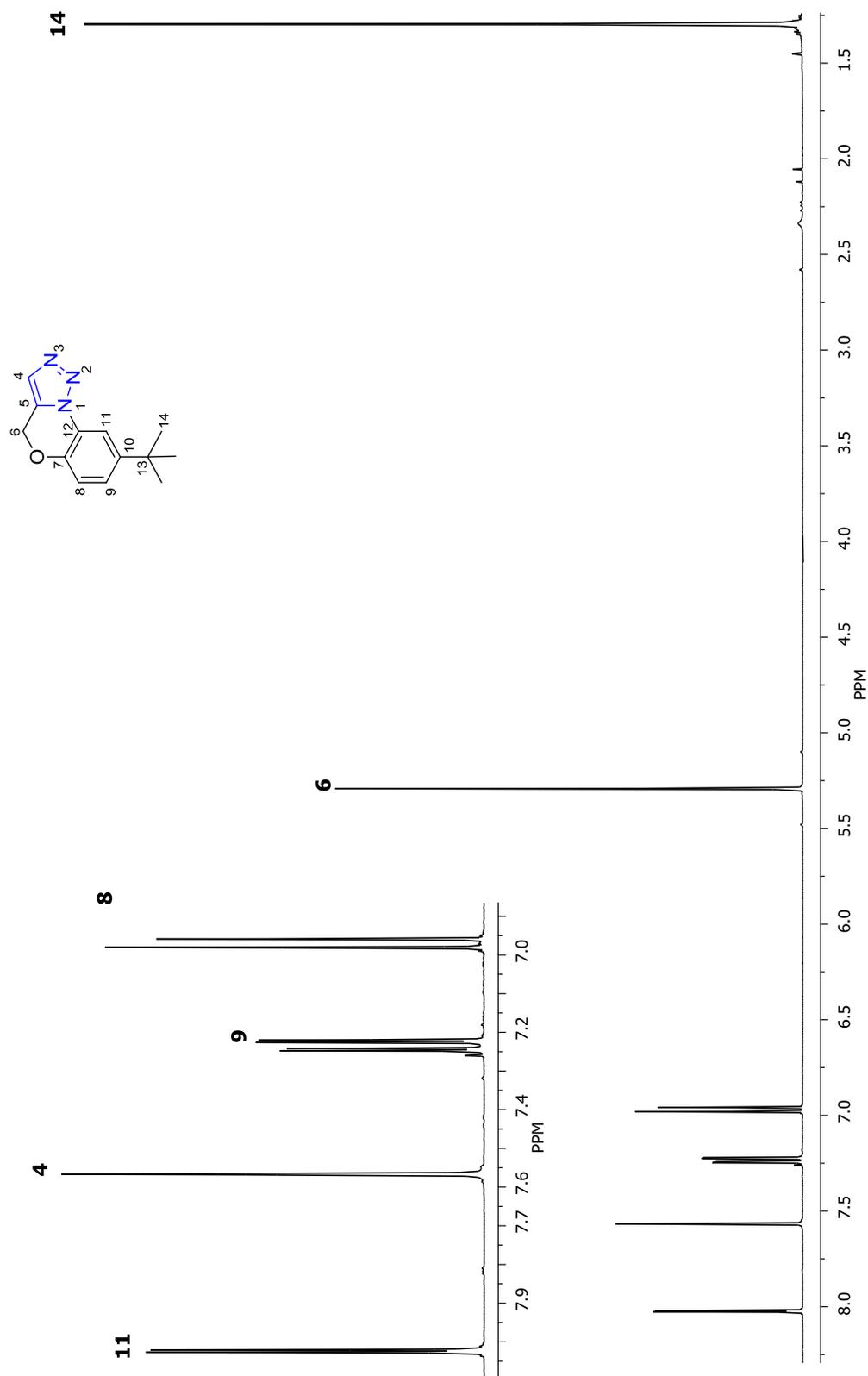


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H de 143g en CDCl₃ a 400 MHz.

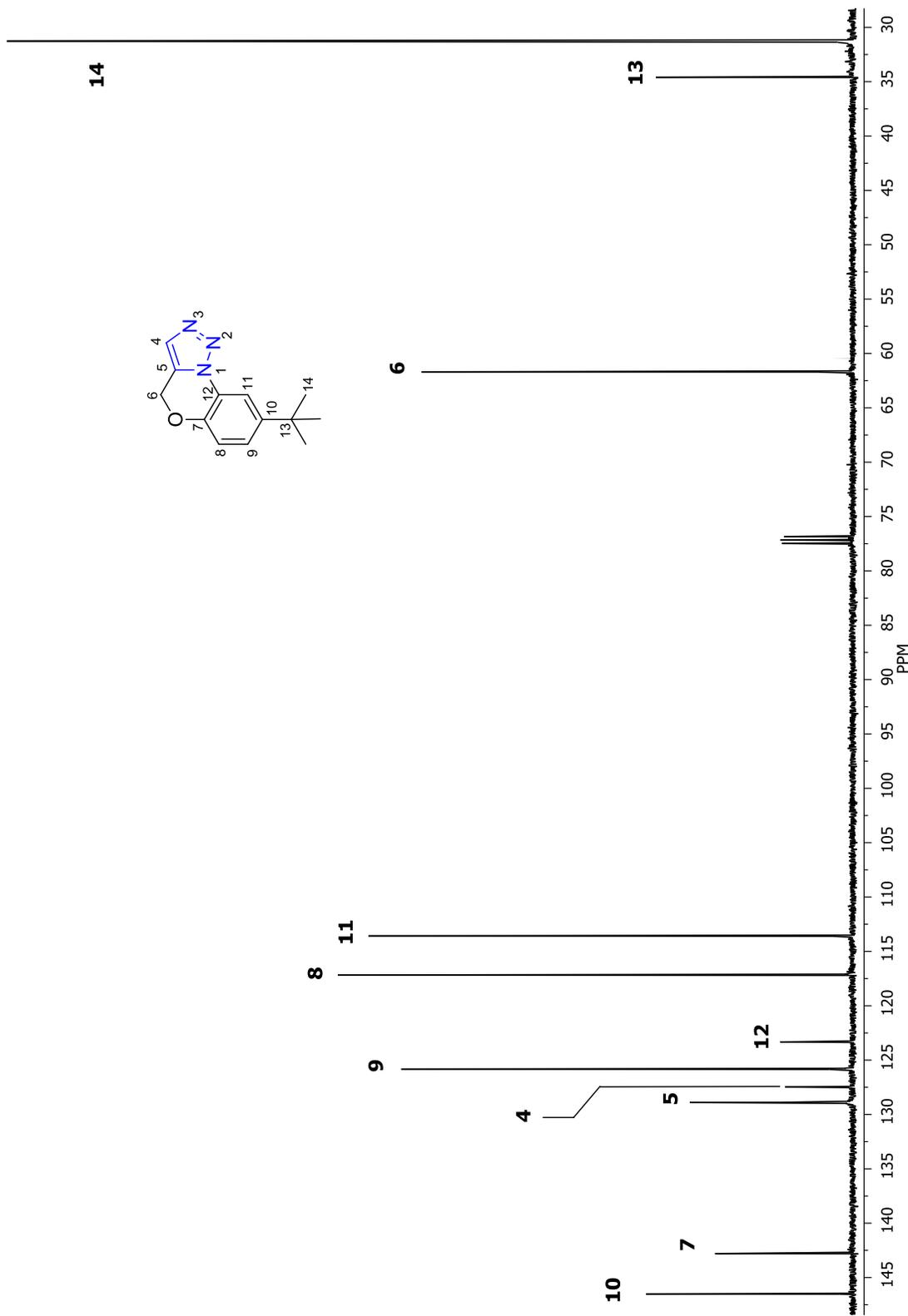
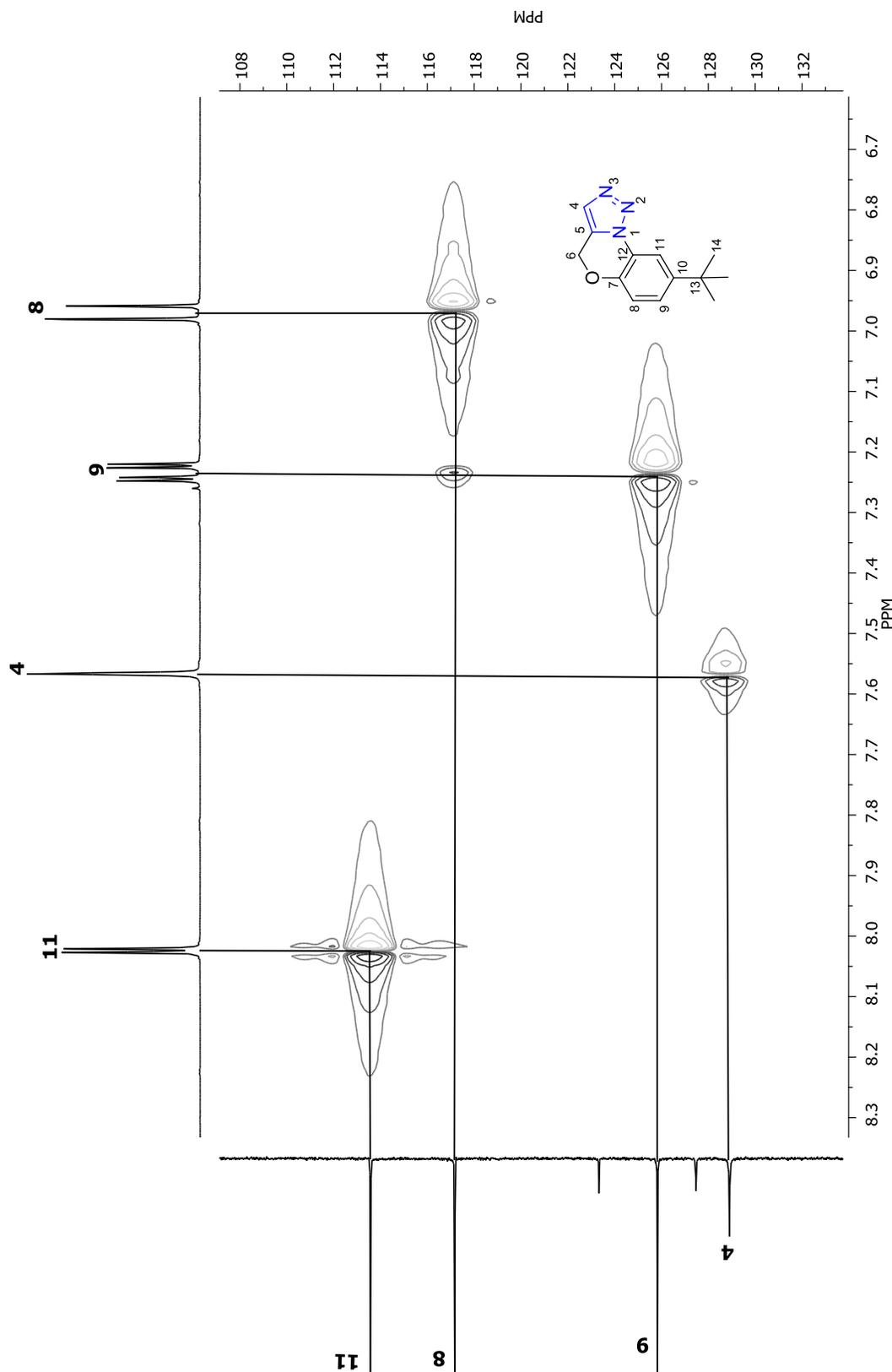


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C de 143g en CDCl_3 a 100 MHz.



Esquema 31. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **143g** en CDCl_3 a 400 MHz.

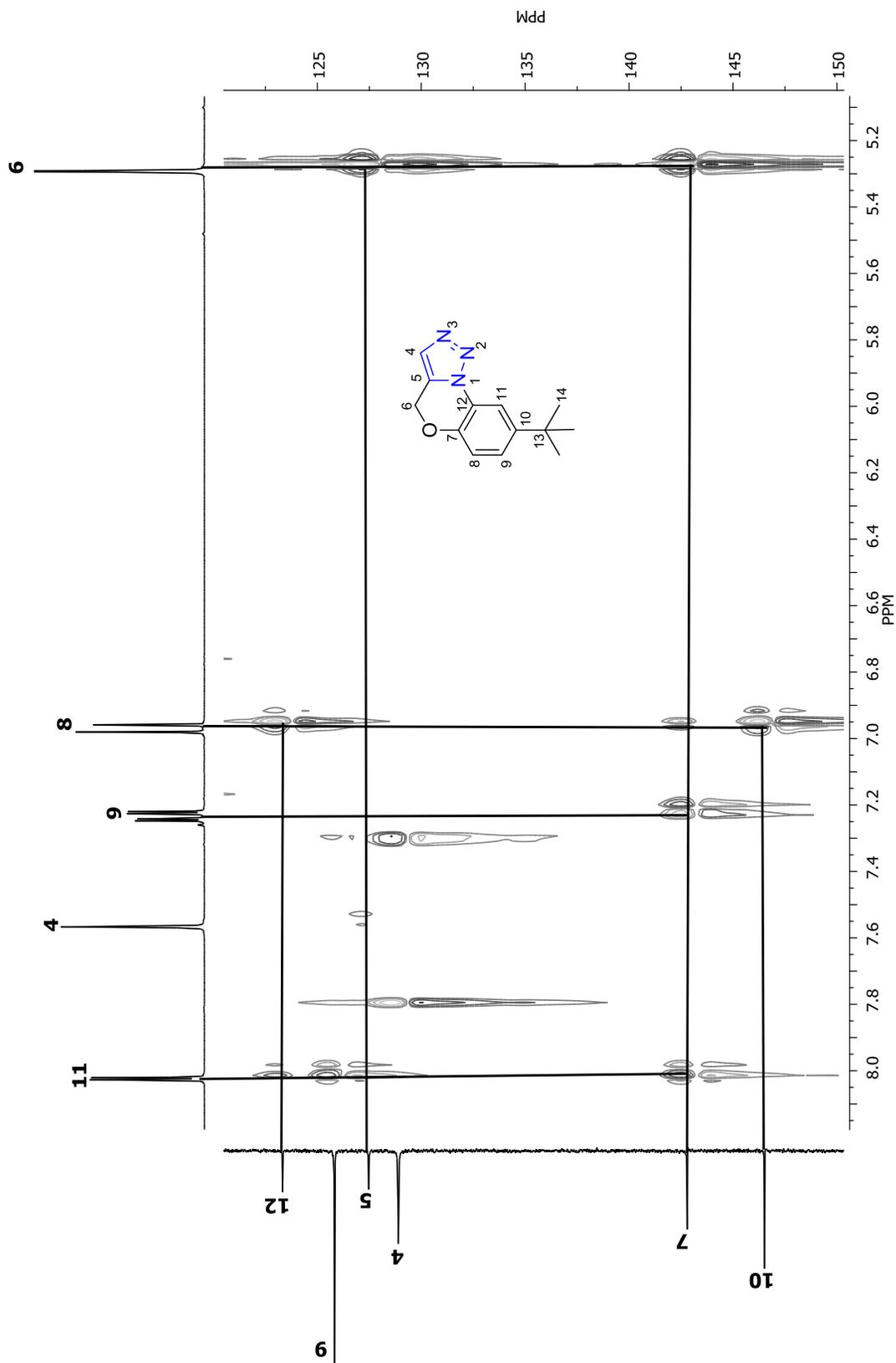


Figura 32. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC ¹³C de 143g en CDCl₃ a 400 MHz.

Para los compuestos **143e**, **143h** y **143i** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal (Figura 33), lo que permitió complementar su caracterización estructural, corroborando lo observado en RMN de ^1H y ^{13}C , evidenciando la formación del anillo de triazol fusionado al heterociclo de benzoxazina

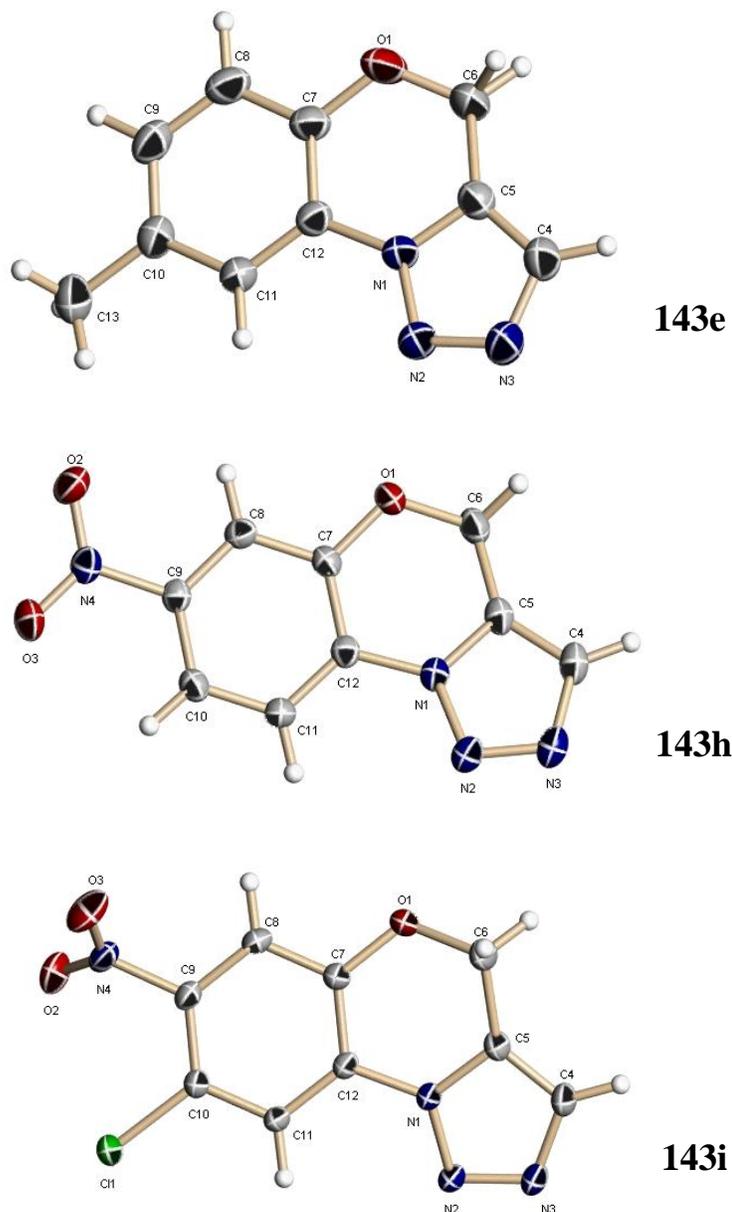
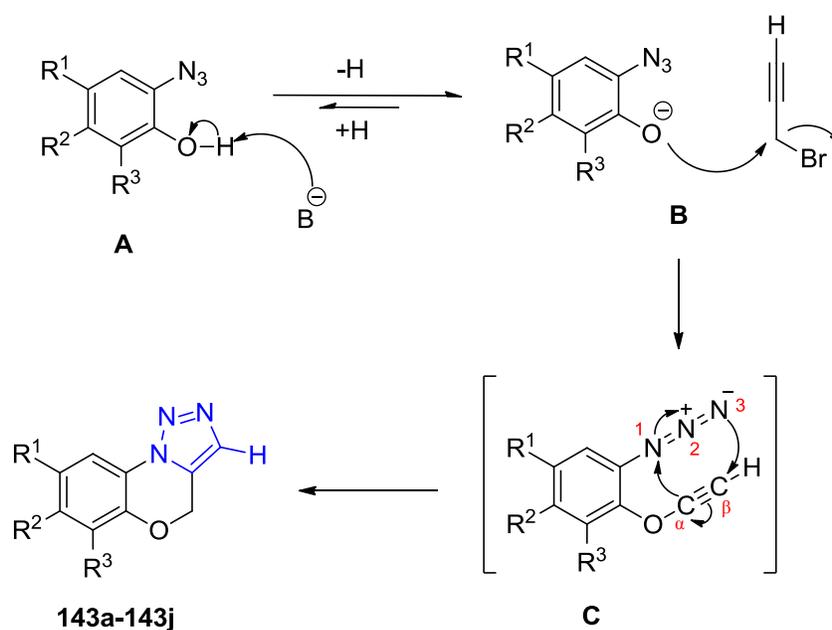


Figura 33. Estructura de rayos X de monocristal de **143e**, **14h** y **143i**.

Con base en los antecedentes y con ayuda de la literatura⁹⁵ se planteó el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 53) donde se observa que el proceso para la generación de las benzoxazinas inicia con la adición de la base al aminofenol **A** para generar el fenolato **B**, el cual mediante una reacción de sustitución nucleofílica de segundo orden reacciona con el bromuro de propargilo para formar el intermediario **C**, en el cual se lleva a cabo una reacción intramolecular 1,3-Dipolar de Huisgen termodinámica, en donde el N3 ataca al carbono β del alquino para formar el primer enlace covalente, seguido del ataque del carbono α al N1 de la azida formando los derivados tricíclicos **143a-143j**.



Esquema 53. Mecanismo de la reacción de cicloadición intramolecular.

⁹⁵ Bromidge, S. M.; Arban, R.; Bertani, B.; Bison, S.; Borriello, M.; Cavanni, P.; Dal Forno, G.; Di-Fabio, R.; Fontana, S.; Gianotti, M.; Gordon, L. J.; Granci, E.; Leslie, C. P.; Moccia, L.; Pasquarello, A.; Sartori, I.; Sava, A.; Watson, J. M.; Worby, A.; Zonzini, L.; Zucchelli, V. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5827-5843.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARTE 6

6.1 Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos fusionados a cumarinas mediante una reacción multicomponente

Las reacciones multicomponentes (MCR) se definen como un proceso en el cual tres o más reactivos forman un producto final a través de un mecanismo de reacción unificado. El esqueleto del producto obtenido tiene que estar constituido por la mayoría de los átomos de los reactivos empleados. Las MCRs presentan muchas ventajas en comparación con las síntesis convencionales, en las cuales el producto final se obtiene utilizando una secuencia multietapa con formación de un solo enlace en cada paso. Por el contrario las MCRs son procesos convergentes, y en consecuencia, muy convenientes en términos de rendimientos globales y de carácter práctico.⁹⁶

Por otro lado, las cumarinas y sus derivados se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y muchos de ellos presentan actividades biológicas importantes, así como propiedades ópticas⁹⁷ únicas por lo que han sido utilizados como sondas fluorescentes en la biología molecular, debido a la capacidad fluorescente de cumarinas cuando contienen grupos electroattractores en la posición 3 o 7 del anillo.⁶² Estos compuestos se pueden obtener por medio de rutas sintéticas cada vez más eficientes. Aunado a esto los 1,2,3-triazoles exhiben diversas propiedades biológicas como agentes antitumorales y anticancerígenos; también se han aplicado en procesos industriales como colorantes, inhibidores de corrosión, como estabilizador de fotos y agroquímicos.⁹⁸

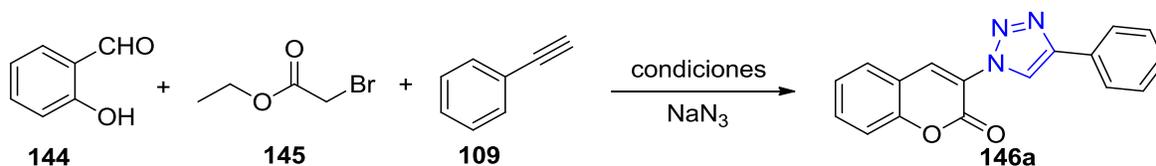
Debido a las ventajas que ofrecen las reacciones multicomponentes, se decidió aprovecharla para la generación de una biblioteca de compuestos que contengan en su estructura anillos de triazol y cumarina mediante una reacción de multicomponentes.

⁹⁶ Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144.

⁹⁷K. Bencil; L. Mandic; T. Sihina; M. Sedic; M. Klobucar; S. K. Parelic; K. Wittine; M. Mintas. *Molecules* **2012**, *17*, 11010-11025.

⁹⁸Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Letters in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 82-87.

Para determinar las condiciones óptimas de reacción se utilizaron como materiales de partida el salicilaldehído **144**, bromoacetato de etilo **145** y fenilacetileno **109** en presencia de azida de sodio (Esquema 54).



Esquema 54. Búsqueda de condiciones óptimas.

En primer lugar se hizo reaccionar el bromoacetato de etilo **145** con azida de sodio **58** en una mezcla de *i*-PrOH-DMF, para posteriormente adicionar al salicilaldehído **144** junto con 0.05 equiv. de CuI y 1.1 mL de trietilamina, la reacción se calentó a 80 °C durante 24 h, sin embargo bajo estas condiciones sólo se observó la formación del triazol **117g** en un 35 %, recuperando el salicilaldehído (Experimento 6, Tabla 24). Al no observar la formación del compuesto esperado y con base en la literatura se adicionó 0.1 mL de piperidina, monitoreando mediante cromatografía en capa fina la aparición de un nuevo producto (**146a**) en un lapso de 4 horas, el cual se purificó mediante columna cromatográfica con un 32 % de rendimiento (Experimento 8, Tabla 24). Una vez preparado **146a** se comenzó con la optimización; en primer lugar se determinó la cantidad exacta de CuI a utilizar por lo que se hicieron una serie de experimentos utilizando 0.1 mL de piperidina. Al utilizar 0.1 equiv. de CuI se obtiene el producto deseado con un 89 % en forma de precipitado color blanco, el cual se filtró y se lavó con AcOEt frío obteniéndolo puro. Al incrementar la cantidad de CuI el rendimiento disminuye (Experimento 9). Una observación importante es que sin la presencia de CuI la reacción no procede (Experimento 7).

Por otro lado, para determinar si era necesario llevar a cabo la reacción a 80 °C, se decidió colocar la reacción a temperatura ambiente logrando observar después de 24 h solo trazas del compuesto deseado, y la aparición de un precipitado color verde en el seno de la reacción que fue insoluble en disolventes orgánicos, atribuyendo la formación de este precipitado a una mezcla de complejos de Cu con el salicilaldehído ya que este en su forma desprotonada

actúa como ligante bidentado.⁹⁹ Se utilizó etanol, metanol y mezclas de ellos como disolventes, sin embargo al utilizar la mezcla *i*-PrOH-DMF, el producto precipita en el seno de la reacción en mayor rendimiento y menor tiempo (Experimento 9) desplazando la reacción hacia la formación de los productos. Por otro lado se decidió explorar la reacción utilizando diferentes fuentes de cobre, desafortunadamente en algunos casos se obtuvieron trazas de productos y en otros se recuperaron las materias primas (Experimento 14-16). Finalmente las condiciones óptimas fueron cuando se utilizó como fuente de cobre al CuI (0.1 equiv.), 1.1 mL de trietilamina y 0.1 mL de piperidina como base a 80 °C. Es importante mencionar que el orden de adición de los reactivos juega un papel importante para la formación de los productos.

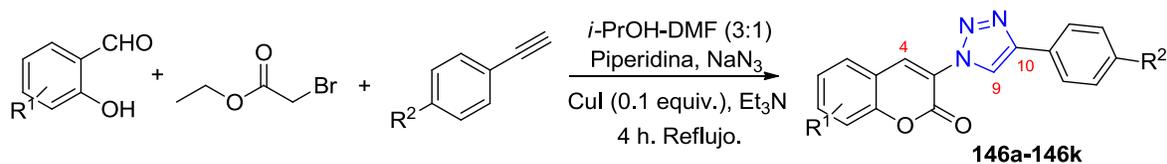
Tabla 24. Búsqueda de condiciones óptimas

Exp.	Disolvente	Aditivo (mL.)	Catalizador (equiv.)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	EtOH	Piperidina(0.1)	CuI (0.1)	t. a.	12	21
2	MeOH	Piperidina(0.1)	CuI (0.1)	t. a.	12	15
3	EtOH	Piperidina(0.1)	CuI (0.1)	t. a.	12	16
4	EtOH	Piperidina/AcOH	CuI (0.1)	80	12	25
5	EtOH/DMF	Piperidina(0.1)	CuI (0.1)	80	4	32
6	<i>i</i> -PrOH/DMF	-----	CuI (0.1)	80	24	NR*
7	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina	-----	80	24	NR
8	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina (0.05)	CuI (0.05)	80	4	32
9	<i>i</i>-PrOH/DMF	Piperidina(0.1)	CuI (0.1)	80	4	89
10	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina(0.2)	CuI (0.1)	80	4	84
11	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina(0.1)	CuI (0.1)	t. a.	24	Trazas ^b
12	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina(0.1)	CuI (0.2)	80	4	80
13	<i>i</i> -PrOH/DMF	-----	CuI (0.1)	80	24	NR
14	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina(0.1)	Cu ₂ O (0.1)	80	24	NR
15	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina(0.1)	CuCN (0.1)	80	24	12 ^c
16	<i>i</i> -PrOH/DMF	Piperidina(0.1)	Cu ₂ O/C (0.1)	80	24	19 ^c

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1.5 equiv. de NaN₃ y 1.5 mL de Et₃N. ^b Formación de un precipitado verde insoluble en disolventes orgánicos. ^c Formación de sub-productos * Se observó la formación del triazol **117g** en un 35 %.

⁹⁹ a) Perez, E.; Moreno-Manas, M.; Sebastian, R.M.; Vallibera, A.; Jutand, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 7, 1013. b) Guo, H.; Zhao, G. *Asian J. Chem.* **2008**, 20, 2781-2784. c) Gagne, R. R.; Spiro, C. L.; Smith, T. J.; Hamann, C.A.; Thies, W. R.; Shiemke, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4073-4081.

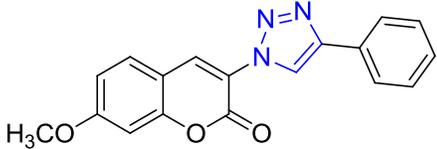
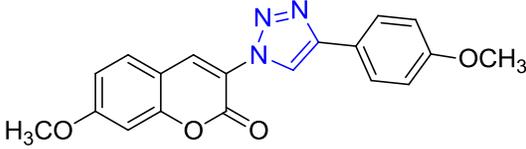
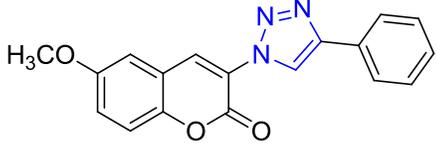
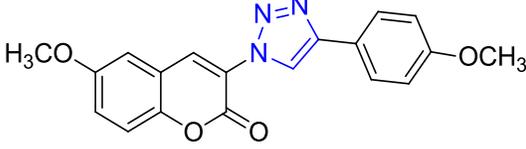
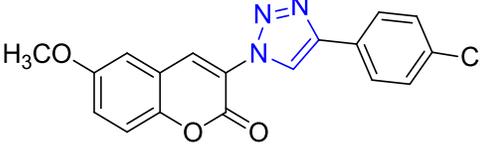
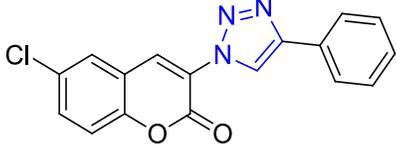
Con las condiciones de reacción optimizadas, se analizó el alcance de la reacción utilizando salicilaldehído, 4-metoxisalicilaldehído, 5-metoxisalicilaldehído, 5-clorosalicilaldehído y diferentes alquinos terminales obteniendo las 3-(1,2,3-triazol)cumarinas **146a-146k** (Esquema 55).



Esquema 55. Condiciones óptimas para la síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas.

Tabla 25. Síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas **146a-146k**.

Compuesto	Producto	Rendimiento ^b (%)	p.f (°C)
146a		89	203-205
146b		85	217-219
146c		91	235-236
146d		78	274-276
146e		96	242-244

146f		70	238-240
Tabla 25. (Continuación)			
146g		72	231-233
146h		95	213-215
146i		81	217-218
146j		81	247-248
146k		68	245-246

Las reacciones mostraron considerable tolerancia para los sustituyentes en la parte del dipolarófilo así como en la parte correspondiente al salicilaldehído, logrando rendimientos de moderados a buenos en tiempos de reacción cortos, obteniendo el mejor rendimiento cuando se utilizó del 5-metoxisalicilaldehído y fenilacetileno (producto **146h**).

La caracterización de las 3-(triazol)cumarinas se realizó por métodos espectroscópicos (ver parte experimental). En los espectros de IR se muestran diferentes bandas de absorción que permiten constatar preliminarmente la formación efectiva de los productos deseados. En la región comprendida entre 1627 y 1593 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la banda de tensión característica de enlace C=C del triazol (Tabla 26). Los resultados de RMN de ^1H de los productos obtenidos evidenciaron la formación del

heterociclo de 5 miembros, correspondiente al triazol, en la Tabla 26 se muestran los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C más relevantes. En los espectros de RMN de ^1H se puede observar una señal simple desplazada a frecuencias altas (9.04-8.76 ppm) asignada al protón del anillo de triazol. Esta señal se encuentra desplazada a frecuencias altas debido a la naturaleza aromática del derivado triazólico y a la naturaleza electroattractora de los tres átomos de nitrógeno del anillo. Como se puede apreciar en la Tabla 55 no existe un cambio en el desplazamiento químico de los protones asignados como H-9 cuando se cambió el sustituyente en la unidad 1,3-dipolar. Otra señal característica de los compuestos sintetizados es la de H-4 del anillo de cumarina la cual se desplazó a frecuencias altas (8.82-8.57 ppm) por efecto de desprotección del anillo de triazol adyacente así como por efecto del carbonilo en posición 2 del anillo de cumarina.

Los resultados de RMN de ^{13}C muestran dos señales características de los anillo de triazol una entre 149.9 y 146.1 ppm asignada al C-10 y la segunda señal correspondiente al carbono en la posición 9, la cual se encuentra alrededor de 119.6-117.6 ppm, este desplazamiento se atribuyó a la donación por resonancia de los nitrógenos del anillo triazólico, lo que evidenció la formación del regioisómero 1,4.

Tabla 26. Datos más importantes de RMN ^1H y ^{13}C e IR para **146a-146k**.

Compuesto	RMN ^1H	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^{13}C	IR (C=C)
	H-9 (ppm)	H-4 (ppm)	C-10 (ppm)	C-9 (ppm)	(cm^{-1})
146a	8.92	8.67	148.0	118.1	1606
146b	8.93	8.73	147.0	118.6	1612
146c	9.04	8.82	147.8	118.6	1611
146d	8.87	8.63	149.9	118.0	1611
146e	9.08	8.78	146.1	118.6	1619
146f	8.86	8.59	147.9	120.2	1615
146g	8.76	8.57	147.8	119.5	1611
146h	8.94	8.63	147.1	118.6	1593
146i	8.84	8.58	147.1	117.6	1597
146j	8.96	8.58	147.7	120.6	1597
146k	8.85	8.57	148.1	119.6	1627

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **146f**. En la Figura 34 el espectro de RMN de ^1H presenta una señal en 8.86 ppm una señal simple que se asignó al H-9 correspondiente al protón del anillo de triazol, una señal simple en 8.59 ppm se asignó al hidrógeno en la posición cuatro del anillo de cumarina etiquetado como H-4, en 7.92 ppm una señal múltiple que integra para dos protones asignado a H-12, en 7.59 ppm una señal doble ($J = 8.7$ Hz) asignada al protón H-5, una señal múltiple que integra para dos protones en 7.46 ppm fue asignada a H-13, la señal triple de triples ($J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz) en 7.36 ppm se asignó a H-14, una señal doble de dobles ($J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz) fue asignada al protón H-6, y en 6.93 ppm una señal doble ($J = 2.6$ Hz) corresponde al hidrógeno etiquetado como H-8, este desplazamiento a frecuencia baja de H-8 es debido al efecto de la conjugación del par de electrones sobre el átomo de oxígeno del anillo de la cumarina, lo que ocasiona que se encuentre protegido mandándolo a frecuencias bajas con respecto a las demás señales en la región de los protones aromáticos. Finalmente en 3.92 ppm se encuentra una señal que integra para tres protones asignada a los H-del grupo metoxilo.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 35) mostró las 16 señales diferentes correspondientes al compuesto **146f**, y fue asignado a partir del espectro de RMN de ^1H y con ayuda del diagrama HSQC (Figura 36). Así, en la figura 35 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C-4 en 133.6 ppm, C-5 en 129.9 ppm, C-13 en 128.8 ppm, C-14 en 128.1 ppm, C-12 en 125.6 ppm, C-9 en 120.4 ppm, C-6 en 114.1 ppm, C-8 en 100.7 ppm y la señal en 56.0 ppm se asignó a H-15.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC. La señal en 163.7 ppm se asignó a C-2 ya que presentó una correlación a tres enlaces con la señal en 8.59 ppm de H-4. La señal en 156 ppm se asignó a C-7 ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 7.59 ppm correspondiente a H-5. La señal en 154.7 ppm se asignó a C-8' ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 7.47 ppm debido a H-5 y una correlación a dos enlaces con la señal en 6.93 ppm etiquetada para H-8. La señal en 147.9 ppm se asignó a C-10 debido a que presenta una correlación a tres enlaces con la señal en 7.92 asignada a H-12. La señal en 130.1 ppm se asignó a C-11 ya que presentó correlación a tres enlaces con las señales en 8.86 y 7.46 ppm debido a H-9 e H-13 respectivamente. La señal en 120.2 ppm se asignó a C-3 ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 8.86 ppm debido a H-9 y una correlación a dos

enlaces con la señal en 8.59 ppm de H-4. La señal en 111.6 ppm se asignó a C-4' ya que muestra una correlación a tres enlaces con la señal en 6.98 ppm debido a H-6.

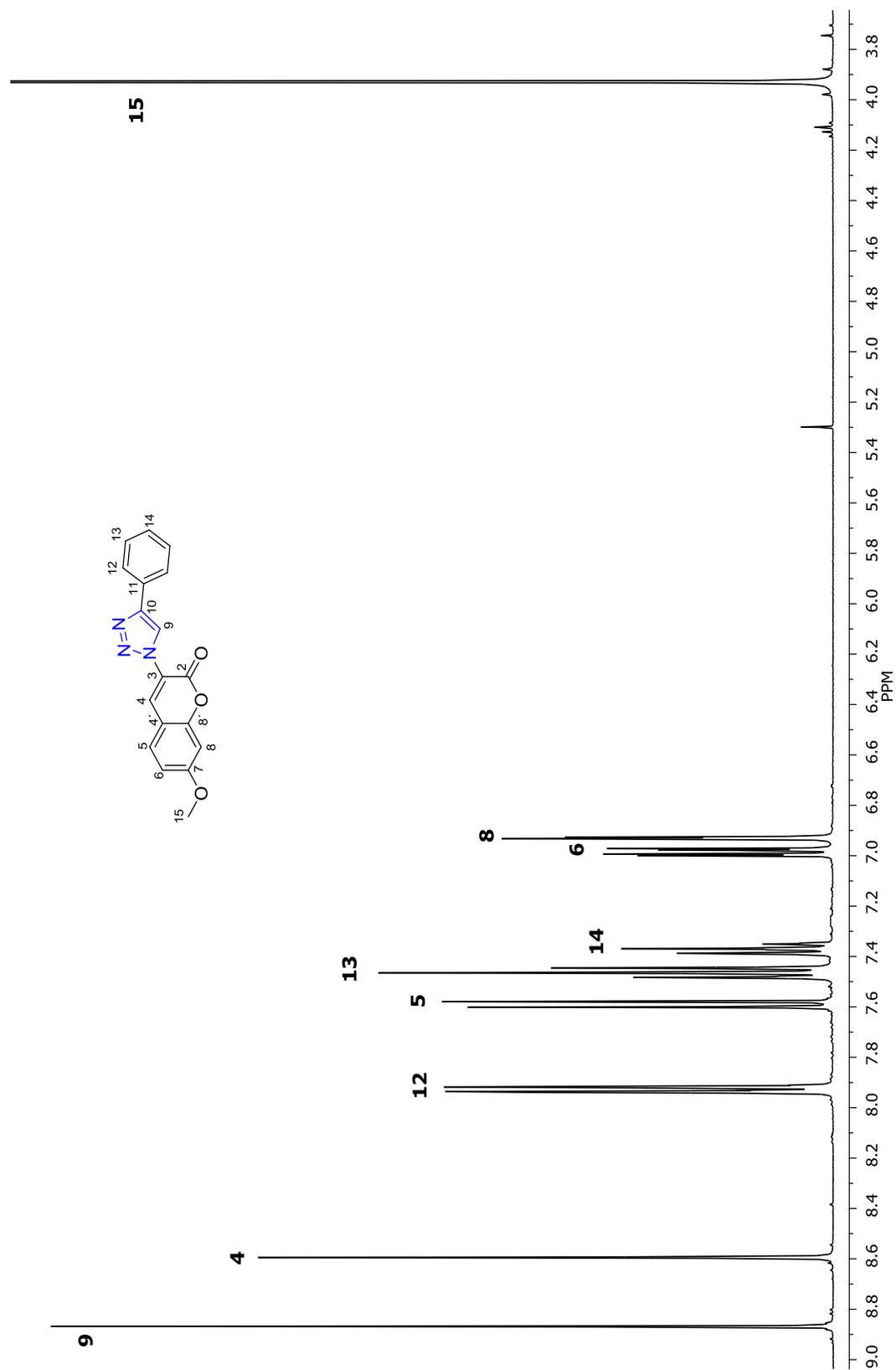


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H de 146f en CDCl₃ a 400 MHz.

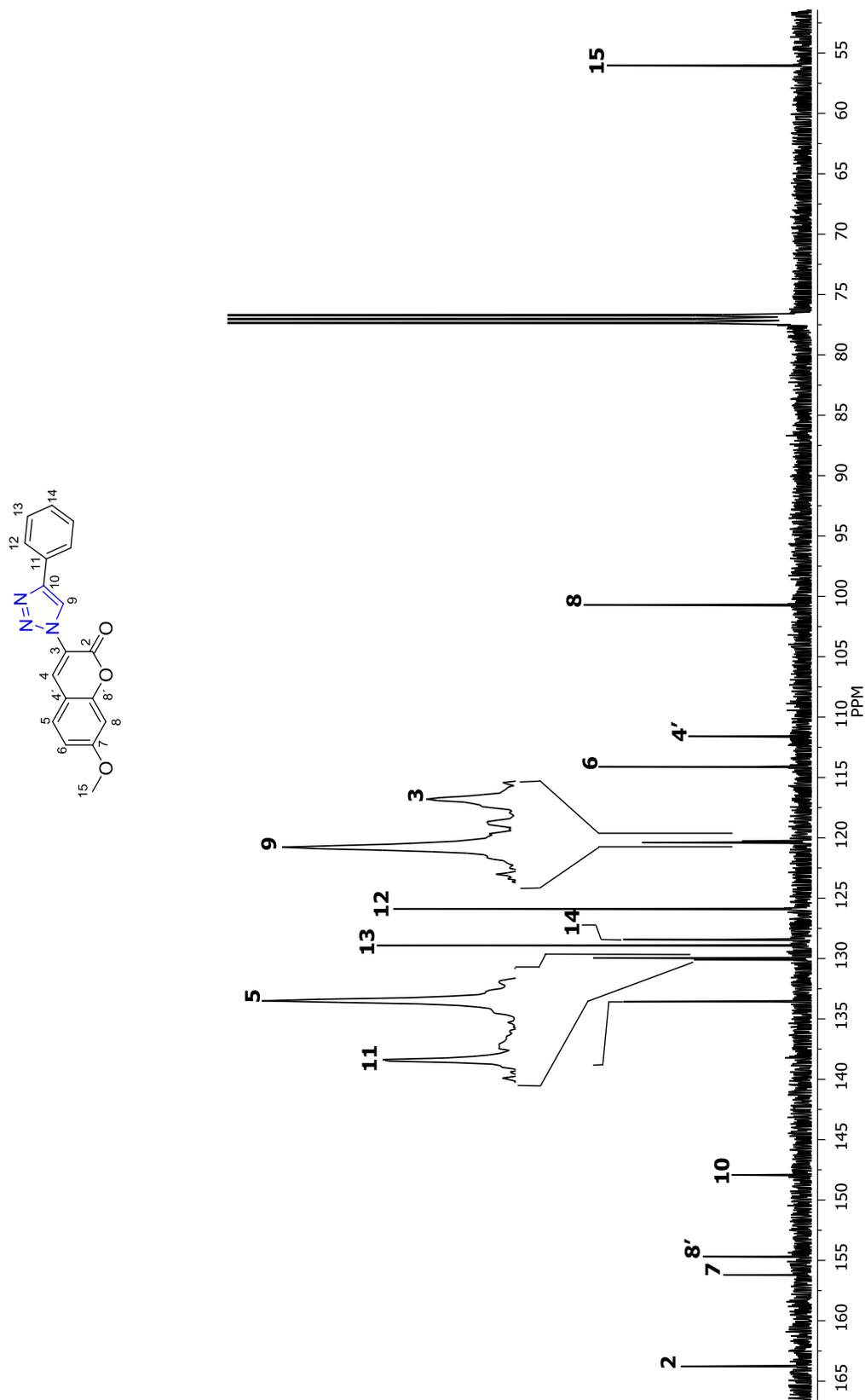
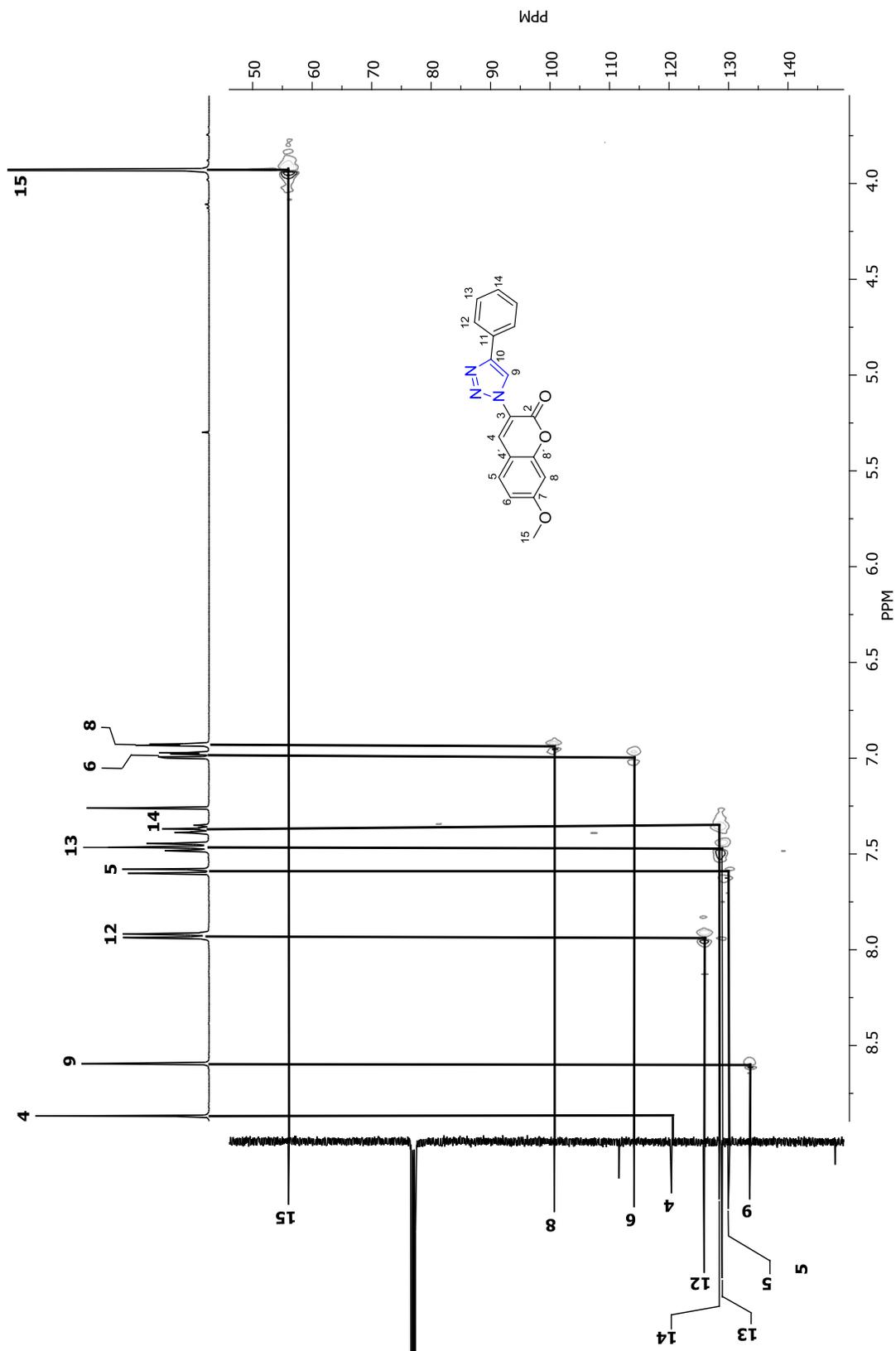
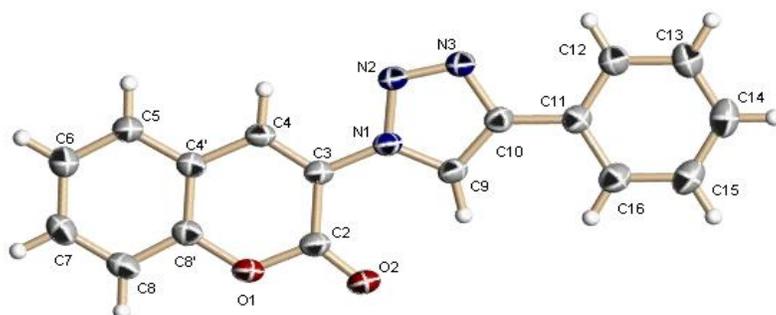
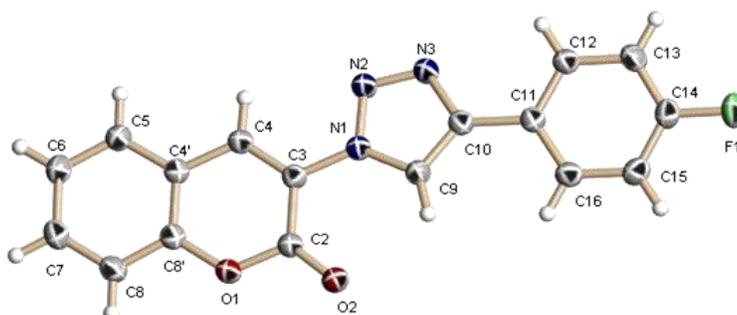
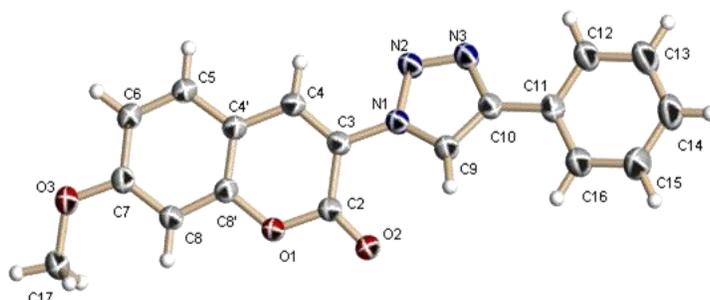
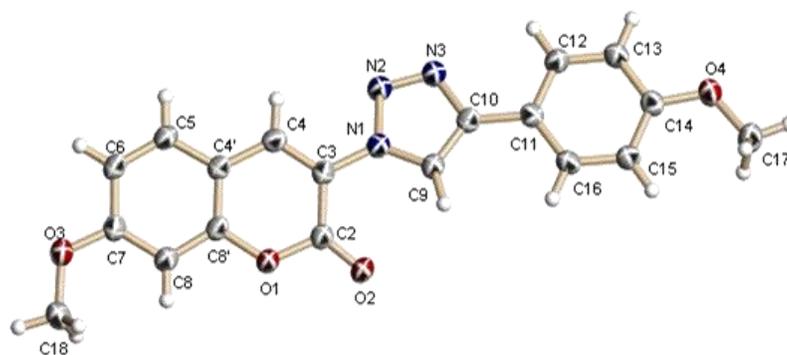


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C de **146f** en CDCl_3 a 100 MHz.



Esquema 36. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **146f** en CDCl_3 a 400 MHz.

Para los compuestos **146a**, **146e**, **146f**, **146g**, **146h** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X (Figura 37), lo que complementó su caracterización, observando la formación del anillo de cumarina así como el regioisómero 1,4- del anillo de triazol.

**146a****146e****146f****146g**

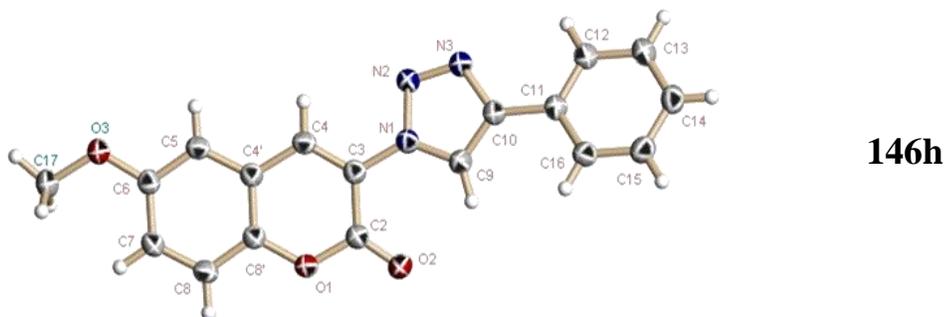


Figura 37. Perspectivas moleculares de los compuestos **146a**, **146e**, **146f**, **146g** y **146h**.

De acuerdo con las estructuras de rayos X de los compuestos **146a**, **146e**, **146f**, **146g**, y **146h**, se puede concluir con base en los ángulos diedrales (C4-C3-N1-N2) , (C9-C10-C11-C16) que los efectos de resonancia influyen directamente a la coplanaridad de la molécula ya que cuando se encuentra un grupo electrodonador (-OMe en posición 6 o 7) existe una menor coplanaridad entre el anillo de la cumarina y el triazol, así como entre el triazol y el grupo fenilo, si se compara con la cumarina **146a**. Por otro lado cuando existe un sustituyente en el anillo del fenilacetileno la coplanaridad de la molécula no se ve afectada.

De acuerdo a los datos obtenidos el sistema cumarina-triazol se puede considerar como un sistema conjugado al comparar las distancias de enlace C3-N1 y C10-C11 con sistemas conjugados de tipo C=C-C=C (1.476 Å), al tener un sustituyente electrodonador en la posición 7 del anillo de cumarina se observa una disminución en la distancia del enlace C3-N1 (Tabla 27).⁸⁶

Tabla 27. Ángulos diedrales y distancias de enlace de **146a**, **146e**, **146f**, **146g** y **146h**.

Compuesto	Sustituyente Cumarina	Sustituyente Alquino	Ángulo diedral (°) C4-C3-N1-N2	Ángulo diedral (°) C9-C10-C11-C16	Distancia de enlace (Å) C10-C11	Distancia de enlace (Å) C3-N1
146a	---	---	5.51(18)	-4.6(2)	1.4685(19)	1.4189(16)
146e	---	4-Fluoro	5.4 (2)	-6.5 (3)	1.461 (2)	1.4252 (19)
146f	7-OMe	---	-19.6(2)	13.3(3)	1.471(2)	1.416(2)
146g	7-OMe	4-OMe	-10.8 (2)	3.4 (3)	1.469 (2)	1.417 (2)
146h	6-OMe	---	-10.8(2)	-18.5(2)	1.470(2)	1.4201(19)

6.1.1 Ruta de síntesis

Diferentes experimentos control, permitieron proponer que este proceso sigue una secuencia sustitución de la azida-CuACC-ciclización aldólica-deshidratación (Esquema 56).

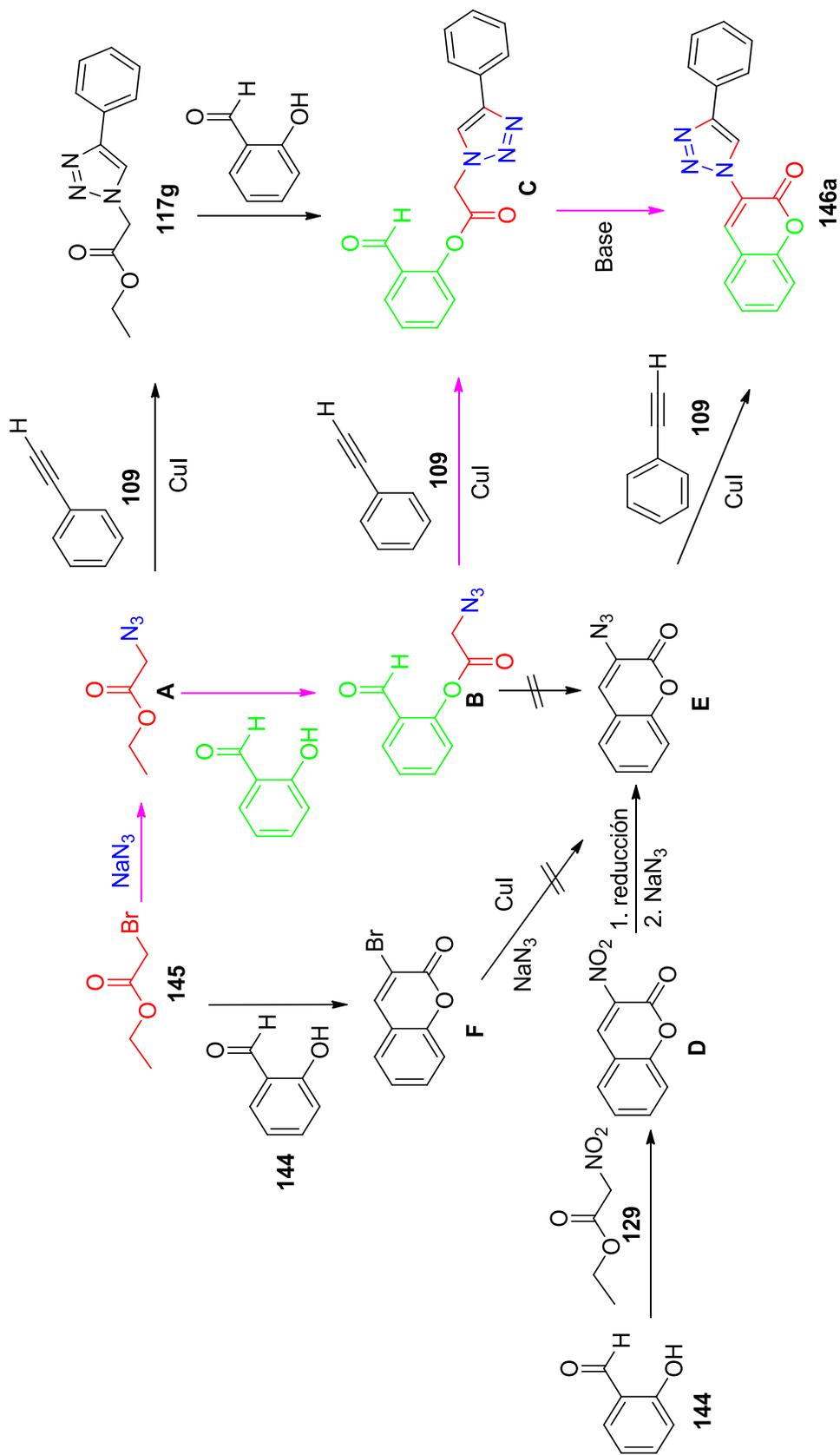
Primeramente se lleva a cabo la formación de la 2-azidoacetato de etilo (**A**) mediante una sustitución nucleofílica entre la azida de sodio y el bromuro de propargilo, la especie **A** reacciona con el salicilaldehído para formar el derivado de ester **B**, al reaccionar el fenilacetileno con la especie **B** mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre genera el intermediario **C**, seguida por una ciclización aldólica promovida por la piperidina y una posterior deshidratación se obtiene el producto **146a**.

Para corroborar esto se diseñaron una serie de experimentos que adicionalmente nos permiten dar una explicación a las observaciones realizadas durante este estudio.

Se hizo reaccionar al bromoacetato de etilo (**145**) con el salicilaldehído (**144**) con la intención de preparar la especie **F**, posteriormente esta especie se hizo reaccionar con azida de sodio y CuI, esperando que mediante una reacción de tipo Ullman se genere la azida intermediaria **E**; sin embargo, esta reacción no procede ya que después de 24 h solo se logra observar mediante cromatografía en capa fina al compuesto **F**, esto se atribuye a la baja estabilidad en el medio de la especie **E** o que bajo las condiciones utilizadas en la reacción este intermediario no es favorecido.

Por tanto, se consideró primeramente llevar a cabo la formación del triazol **C** a partir de la reacción entre el intermediario **A** y el salicilaldehído (**144**) generando el intermediario **B**, que en una reacción posterior con fenilacetileno (**109**) en presencia de CuI se obtiene el triazol **C**, una vez que se ha formado este triazol se lleva a cabo la ciclización aldólica.

Para corroborar que la especie intermediaria **C** existe en el medio de reacción, se hizo reaccionar al triazol **117g** con el salicilaldehído (**144**), logrando obteniendo al triazol **C** con buenos rendimientos, lo que nos da un indicio de que este intermediario está presente en el medio de reacción.

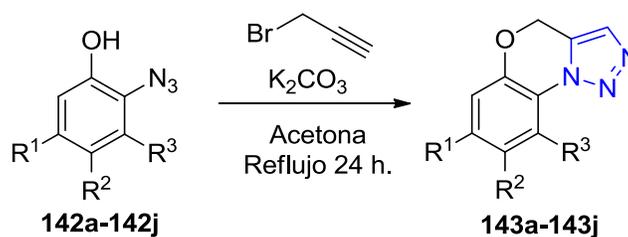


Esquema 56. Esquema del posible mecanismo para la formación de las 3-(1,2,3-triazol)coumarinas.

CONCLUSIONES

- Se llevó a cabo la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos (**117a-117y**, **127a-127h**, **133b**, **135**, **138a-138d**, **139**, **140**) a partir de tres nuevas metodologías:
 1. Utilizando un catalizador de Cu_2O soportado en carbón vegetal.
 2. A partir de un sistema catalítico $\text{CuSO}_4/\text{NaCN}$
 3. A partir de un sistema catalítico $\text{CuSO}_4/\text{Ph-B(OH)}_2$
- Las metodologías descritas permiten la obtención de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos con buenos rendimientos sin importar la naturaleza electrónica de los sustituyentes en la parte del dipolarófilo y compuesto 1,3-dipolar, con pequeñas diferencias en los tiempos de reacción.
- La preparación del catalizador de cobre soportado sobre carbón vegetal fue fácil y rápida, exhibiendo una alta actividad catalítica para la síntesis de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos. Se demostró que el catalizador de $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$ puede ser utilizado en varias ocasiones en la síntesis de los 1,2,3-triazoles sin que el rendimiento se vea afectado considerablemente, lo que hace más rentable este proceso.
- Se demostró mediante una serie de experimentos que el NaCN es el encargado de reducir de Cu(II) a Cu(I) en forma de CuCN y no la azida de sodio como lo describen algunos artículos.
- Aunque existen diversos reportes donde se utiliza la adicción directa de Cu(I) , la generación *in-situ* de Cu(I) en el medio de reacción (metodología 2 y 3), disminuye los tiempos y aumenta los rendimientos. Esto se debe principalmente a la presencia de un exceso de agente reductor que evita la oxidación de los intermediarios previniendo la formación de sub-productos.

- La obtención de cristales adecuados para la difracción de rayos X del bis-triazol **137** resultado de una reacción de oxidación de una de las especies intermediarias, permitió corroborar la generación de las especies intermediarias en el mecanismo de reacción. Otra conclusión a la que se llegó es que el ácido fenilborónico es un agente reductor de fuerza media ya que reduce al CuSO_4 , pero permite la oxidación de los intermediarios lo que genera sub-productos, disminuyendo el rendimiento de los triazoles.
- Se comprobó que empleando microondas como fuente de calentamiento para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos es más eficiente ya los tiempos de reacción se acortaron de manera considerable con respecto al uso de calentamiento térmico convencional, aumentando el rendimiento sin la aparición de sub-productos.
- Se sintetizaron 10 derivados de benzoxazinas mediante una reacción libre de cobre. La reacción mostró una considerable tolerancia tanto a sustituyentes electrodonadores como electroattractores en el anillo del aminofenol.



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rendimiento (%)
143a	H	H	H	87
143b	Cl	H	H	91
143c	H	Cl	H	89
143d	CH ₃	H	H	69
143e	H	CH ₃	H	90
143f	H	H	CH ₃	78
143g	H	<i>t</i> -Bu	H	81
143h	NO ₂	H	H	37
143i	NO ₂	Cl	H	68
143j	H	C ₆ H ₅	H	90

- Los derivados de benzoxazinas se obtuvieron mediante una reacción intramolecular termodinámicamente favorecida, obteniendo el regioisómero 1-5 del triazol que de acuerdo con las reglas de Baldwin es permitido, mientras el isómero 1,4- no es permitido, haciendo esta reacción selectiva. La adición de sales de cobre en esta reacción originaría la formación de diferentes subproductos ya que la interacción del compuesto halogenado con el Cu originaría reacciones de acoplamiento.
- Se describió por primera vez la síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas mediante una reacción multicomponentes a partir de diferentes derivados de salicilaldehído, bromoacetato de etilo, azida de sodio y el correspondiente alquino, obteniendo los productos **146a-146k** con buenos rendimientos. Las reacciones mostraron considerable tolerancia para los sustituyentes en la parte del dipolarófilo así como en la parte correspondiente al salicilaldehído, obteniendo rendimientos de moderados a buenos en tiempos de reacción cortos
- La formación de las 3-(1,2,3-triazol)cumarinas sigue una secuencia sustitución de la azida-CuACC-ciclización aldólica-deshidratación, donde el orden de adición de los reactivos juega un papel importante para la formación de los productos.
- A partir del análisis estructural mediante difracción de rayos X de los compuestos **146a**, **146e**, **146f**, **146g**, y **146h**, se puede concluir con base en los ángulos diedrales (C4-C3-N1-N2), (C9-C10-C11-C16) que los efectos de resonancia afectan directamente a la coplanaridad de la molécula.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los disolventes y los reactivos fueron adquiridos comercialmente de la casa Sigma-Aldrich y algunos se purificaron antes de su uso.

Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C fueron obtenidos en un espectrómetro Varian VNMR de 400 MHz. Todos los espectros se obtuvieron usando TMS como referencia interna y como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3), tetrahidrofurano deuterado ($\text{THF-}d_8$), diclorometano deuterado (CD_2Cl_2) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales se utilizaron las abreviaturas: **s**, para una señal simple; **d**, para una señal doble; **dd**, para una señal doble de dobles; **ddd**, para una señal doble de doble de dobles; **t**, para una señal triple; **td**, para una señal triple de dobles; **c**, para una señal cuádruple; **m**, para señales múltiples; **a**, para señales anchas; o diferentes combinaciones de las anteriores.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos y se reportan sin corrección.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masa Hewlett Packard 5989-A, impacto electrónico a 70 eV, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 Serie II.

La difracción de Rayos X de monocristal se realizó utilizando el difractómetro Agilent Technologies Gemini A CCD, con lámpara de Mo y Cu, con detector Atlas.

Los análisis elementales fueron determinados en un Analizador Elemental Perkin Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum Gx por transformada de Fourier en disolución en CH_2Cl_2 en película de CsI y los valores se expresan en cm^{-1} .

Para las reacciones que se llevaron a cabo con radiación de microondas se utilizó un horno de microondas de tipo monomodo de la compañía CEM Corporation

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F254, espesor de capa 0.2 mm, usando una lámpara de UV.

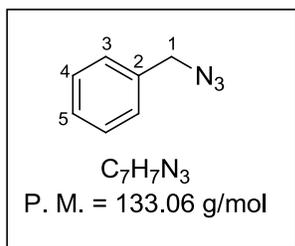
La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna rápida; utilizando columnas empacadas con gel de sílice, Merck, tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 mesh ASTM) y gel sílice, Fluka, tamaño de partícula 0.04-0.063 mm (230-400 mesh ASTM).

Síntesis de azidas

Procedimiento general para la preparación de azidas a partir de compuestos halogenados.

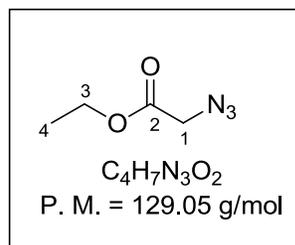
En un matraz balón de 25 mL, provisto de una barra magnética se colocaron 1 equivalente del compuesto halogenado y 2 equivalentes de azida de sodio, disueltos en 10 mL de DMF, dejando la reacción en agitación por 3 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo al crudo de reacción se agregaron 20 mL AcOEt. Se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (3x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniendo las azidas correspondientes las cuales se utilizaron sin purificar.

Bencilazida (119a).



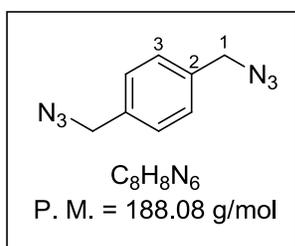
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 2.8 g (16.5 mmol) de bromuro de bencilo y 2.12 g (33.0 mmol) de azida de sodio, obteniendo 1.8 g (80 % de rendimiento) de **119a** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.43-7.25 (m, 5H, **H-aromáticos**), 4.31 (s, 2H, **H-1**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 135.5 (**C-2**), 129.3 (**C-4**), 128.3 (**C-3**), 128.2 (**C-5**), 54.7 (**C-1**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2098 (**-N₃**), 1453.

2-azidoacetato de etilo (119b).



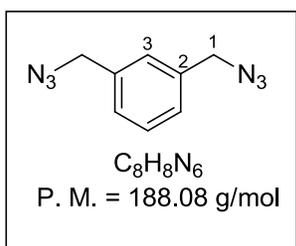
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 3.32 g (19.9 mmol) de bromoacetato de etilo y 2.28 g (39.7 mmol) de azida de sodio, obteniendo 2.31 g (90 % de rendimiento) de **119b** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.13 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, **H-3**), 3.76 (s, 2H, **H-1**), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, **H-4**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 168.2 (**C-2**), 61.1 (**C-3**), 50.0 (**C-1**), 13.8 (**C-4**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2113 (**-N₃**), 1636, 1032.

1,4-bis(azidometil)benceno (119c).



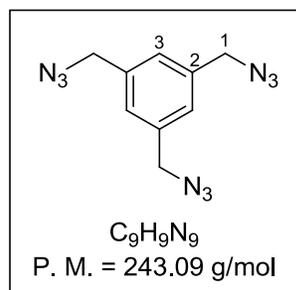
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (3.78 mmol) de 1,4-bis(bromometil)benceno y 0.98 g (15.1 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.66 g (93 % de rendimiento) de **119c** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.34 (s, 4H, **H-3**), 4.33 (s, 4H, **H-1**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 135.5 (**C-2**), 128.3 (**C-3**), 54.0 (**C-1**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3033, 2928, 2492, 2096 (**-N₃**), 1250.

1,3-bis(azidometil)benceno (119d)



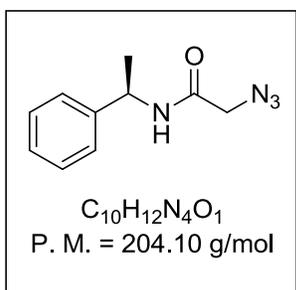
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 3.0 g (11.3 mmol) de 1,3-bis(bromometil)benceno y 2.95 g (22.6 mmol) de azida de sodio, obteniendo 2.05 g (96 % de rendimiento) de **119d** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.41 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, **H-5**), 7.30 (m, 3H, **H-3**, **H-4**), 4.34 (s, 4H, H-1). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 135.9 (**C-2**), 129.0 (**C-5**), 127.7 (**C-4**), 127.5 (**C-3**), 54.1 (**C-1**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2929, 2488, 2093 ($-N_3$), 1446, 1252.

1,3,5-tris(azidometil)benceno (119e)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 3.0 g (11.3 mmol) de 1,3,5-tris(bromometil)benceno y 2.95 g (22.6 mmol) de azida de sodio, obteniendo 2.05 g (96 % de rendimiento) de **119e** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.24 (s, 3H, **H-3**), 4.35 (s, 6H, **H-1**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 137.1 (**C-2**), 127.6 (**C-3**), 54.4 (**C-1**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2932, 2877, 2099 ($-N_3$).

(*R*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida (119f)



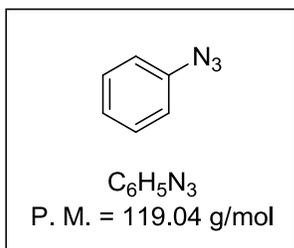
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.5 g (2.50 mmol) de (*R*)-2-cloro-*N*-(1-feniletil)acetamida y 0.32 g (5.0 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.48 g (94 % de rendimiento) de **119f** como un aceite amarillo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3045, 2877, 2104 ($-N_3$), 1689, 1246, 1013.

Procedimiento general para la preparación de azidas a partir de derivados de anilinas.

En un matraz de 25 mL, provisto de una barra magnética se colocaron 1 equivalente de amina aromática la cual se disolvió en 20 mL de una solución de HCl al 10 % (v/v). Se dejó la reacción en agitación por 5 minutos a 0 °C y posteriormente se adicionó 1.5 equivalentes de nitrito de sodio disueltos en 1 mL de agua. La mezcla se mantuvo en agitación por 45 minutos a 0 °C, para posteriormente adicionar lentamente 1.5 equivalentes de azida de sodio disueltos en 7.5 mL de agua dejando la mezcla en agitación 3 horas a 0 °C. Una vez transcurrido este tiempo se adicionan 20 mL de AcOEt y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniendo las azidas correspondientes las cuales fueron usadas en posteriores reacciones sin ser purificadas.

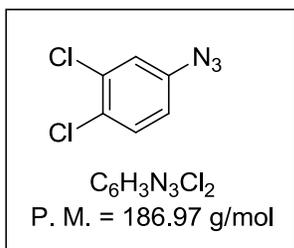
Fenilazida (119f).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (10.7 mmol) de anilina, 0.50 g (16.0 mmol) de nitrito de sodio y 0.55 g (16 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.66 g (52 % de rendimiento) de **119f** como un aceite amarillo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2136(-N₃), 1485, 1463, 1289, 846.

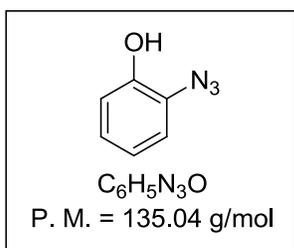
4-azido-1,2-diclorobenceno (119g).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (6.2 mmol) de 3,4-dicloroanilina, 0.63 g (9.25 mmol) de nitrito de sodio y 0.60 g (9.25 mmol) de azida de sodio, obteniendo 1.03 g (87 % de rendimiento) de **7a** como un sólido café con p.f 105-107 °C.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2113 (-N₃), 1589, 1471, 1302, 807.

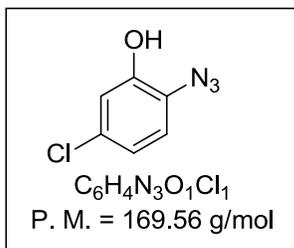
2-azidofenol (141a).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (9.16 mmol) de 2-aminofenol, 0.95 g (13.7 mmol) de nitrito de sodio y 0.90 g (13.7 mmol) de azida de sodio, obteniendo 1.16 g (93 % de rendimiento) de **141a** como un aceite rojo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3050, 2449, 2126(-N₃), 1597, 1496, 1296.

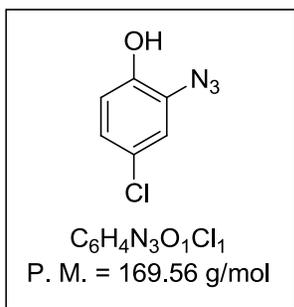
2-azido-5-clorofenol (141b).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (6.9 mmol) de 2-amino-5-clorofenol, 0.72 g (10.4 mmol) de nitrito de sodio y 0.68 g (10.4 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.97 g (83 % de rendimiento) de **141b** como un aceite color rojo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2131 (-N₃), 1589, 1491, 1299, 1245.

2-azido-4-clorofenol (**141c**).

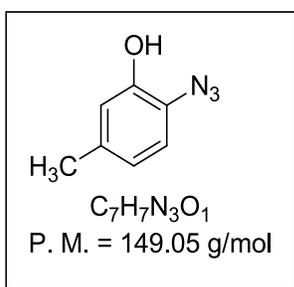


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (6.9 mmol) de 2-amino-4-clorofenol, 0.72 g (10.4 mmol) de nitrito de sodio y 0.68 g (10.4 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.87 g (74 % de rendimiento) de **141c** como un sólido rojo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3239 (-OH), 2126 (-N₃), 1594, 1500, 1215,

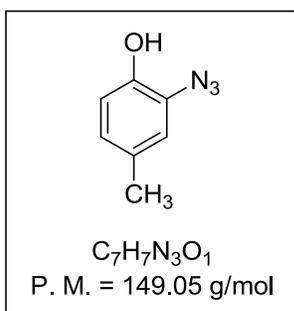
816. .

2-azido-5-metilfenol (**141d**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (8.1 mmol) de 2-amino-5-metilfenol, 0.84 g (12.0 mmol) de nitrito de sodio y 0.80 g (12.0 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.71 g (59 % de rendimiento) de **141d** como un aceite café. IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2130 (-N₃), 1554, 1487, 1213.

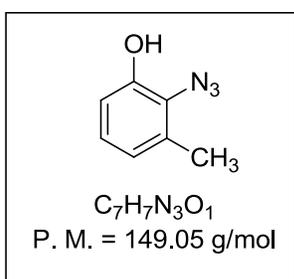
2-azido-4-metilfenol (**141e**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (8.1 mmol) de 2-amino-4-metilfenol, 0.84 g (12.0 mmol) de nitrito de sodio y 0.80 g (12.0 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.89 g (74 % de rendimiento) de **141e** como un aceite rojizo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3220, 2925, 2122(-N₃), 1601, 1514, 1194.

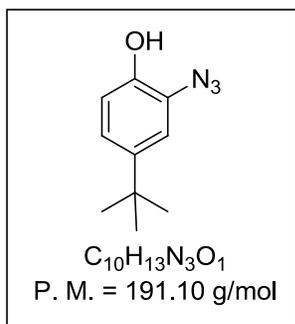
2-azido-3-metilfenol (**141f**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (8.1 mmol) de 2-amino-3-metilfenol, 0.84 g (12.0 mmol) de nitrito de sodio y 0.80 g (12.0 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.48 g (40 % de rendimiento) de **141f** como un aceite color rojo.

IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2929, 2113 (-N₃), 1712, 1585, 1472, 1267.

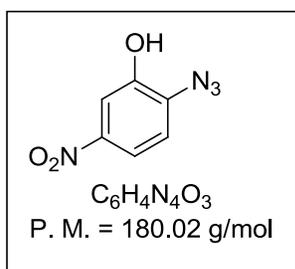
2-azido-4-*ter*-butilfenol (**141g**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (6.1 mmol) de 2-amino-4-*ter*-butilfenol, 0.62 g (9.2 mmol) de nitrito de sodio y 0.60 g (9.2 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.78 g (67 % de rendimiento) de **141g** como un aceite incoloro.

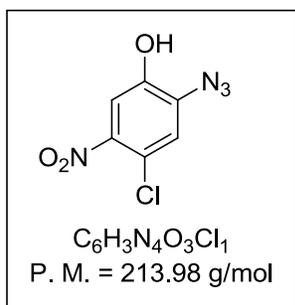
IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3012, 2135 (-N₃), 1528, 1456, 856.

2-azido-5-nitrofenol (**141h**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (6.5 mmol) de 2-amino-5-nitrofenol, 0.70 g (9.7 mmol) de nitrito de sodio y 0.65 g (9.7 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.87 g (76 % de rendimiento) de **141h** como un sólido rojo. IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3388, 2134 (-N₃), 1515, 1318.

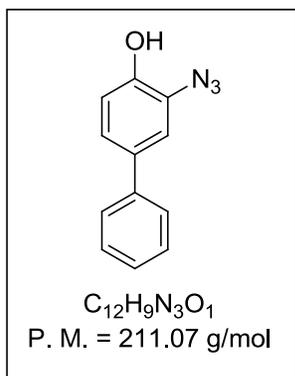
2-azido-4-cloro-5-nitrofenol (**141i**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (5.3 mmol) de 2-amino-4-cloro-5-nitrofenol, 0.55 g (7.95 mmol) de nitrito de sodio y 0.52 g (7.95 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.47 g (43 % de rendimiento) de **141i** como un sólido rojo.

IR (KBr); ν (cm⁻¹) 2987, 2129 (-N₃), 1487, 812.

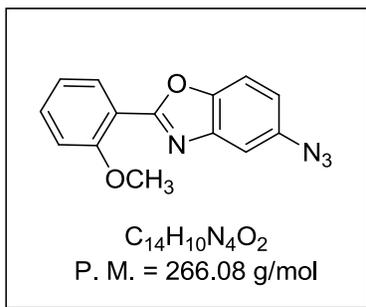
2-azido-4-fenilfenol (**141j**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (5.4 mmol) de 2-amino-4-fenilfenol, 0.55 g (8.1 mmol) de nitrito de sodio y 0.52 g (8.1 mmol) de azida de sodio, obteniendo 0.65 g (57 % de rendimiento) de **141j** como un aceite rojo.

IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3035, 2114 (-N₃), 1597, 1488, 1315, 1204.

5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (141k).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.240 g (1.0 mmol) de 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol, 0.103 g (1.5 mmol) de nitrito de sodio y 0.098 g (1.5 mmol) de azida de sodio, el cual fue purificado mediante columna cromatográfica rápida utilizando una mezcla hexano-acetato de etilo (8:2),

obteniendo 0.239 g (90 % de rendimiento) de **141k** como un sólido amarillo con p.f. 102-103 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.⁹³

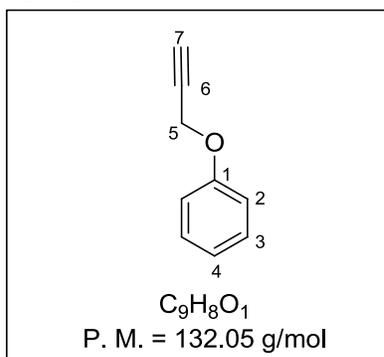
IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3082, 2118 (-N₃), 1631, 1265.

Síntesis de alquinos.

Procedimiento general para la protección del grupo –OH utilizando bromuro de propargilo.

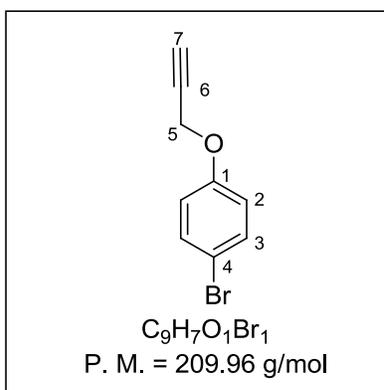
En un matraz balón de 25 mL, provisto de una barra magnética, se colocaron 1 equivalente del derivado hidroxílico, 3 equivalentes de bromuro de propargilo y 1 equivalente de carbonato de potasio, disueltos en 20 mL de acetona. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 24 horas y fue monitoreada por TLC hasta que la conversión total de la materia prima. El crudo de reacción se extrajo con EtOAc o CH₂Cl₂ (20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (3 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniendo los derivados de alquinos correspondientes los cuales fueron utilizados en reacciones posteriores sin ser purificados.

2-propinoxibenceno (142a).



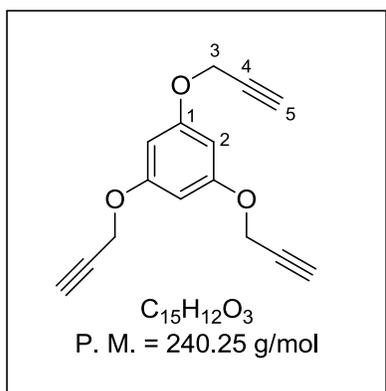
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (10.6 mmol) de fenol, 1.52 mL (31.8 mmol) de bromuro de propargilo y 1.46 g (10.6 mmol) de carbonato de potasio, obteniendo 1.37 g (98 % de rendimiento) de **142a** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, **H-3**), 7.09 (m, 3H, **H-2**, **H-4**), 4.74 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz, **H-5**), 2.60 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, **H-7**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 157.1 (**C-1**), 129.5 (**C-3**), 121.5 (**C-4**), 114.8 (**C-2**), 78.6 (**C-6**), 75.5 (**C-7**), 55.6 (**C-5**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3293, 3042, 2923, 1599, 1496, 1216, 1038, 755.

4-bromo-(2-propinoxi)benzeno (142b).



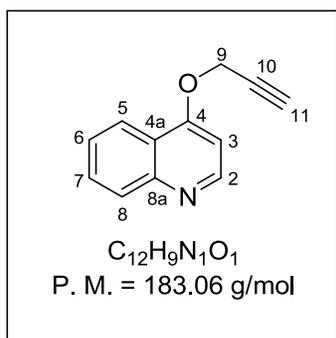
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (5.81 mmol) de 4-bromofenol, 1.50 mL (17.4 mmol) de bromuro de propargilo y 0.80 g (5.81 mmol) de carbonato de potasio, obteniendo 1.02 g (83 % de rendimiento) de **142b** como un aceite amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39 (dt, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, **H-3**), 6.98 (dt, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, **H-2**), 4.65 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, **H-5**), 2.53 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, **H-7**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 156.6 (**C-1**), 132.4 (**C-3**), 116.8 (**C-2**), 113.96 (**C-4**), 78.2 (**C-6**), 76.0 (**C-7**), 56.1 (**C-5**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3296, 2922, 2123, 1738, 1580, 1488, 1222, 1029, 823, 641.

1,3,5-tris(2-propinoyloxy)benzene (142c).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 1.0 g (6.16 mmol) de 1,3,5-tris(hidroxi)benzene, 4.70 mL (55.5 mmol) de bromuro de propargilo y 2.5 g (18.5 mmol) de carbonato de potasio, obteniendo 0.84 g (57 % de rendimiento) de **142c** como un aceite amarillo. IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3187, 2113, 1645, 1432, 1200, 787. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.¹⁰⁰

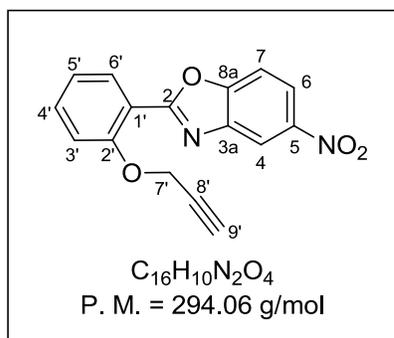
4-(2-propinoyloxy)quinoline (142d).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.50 g (3.44 mmol) de 4-hidroxiquinolina, 0.88 mL (10.3 mmol) de bromuro de propargilo y 0.48 g (3.44 mmol) de carbonato de potasio, obteniendo 0.39 g (63 % de rendimiento) de **142d** como un sólido café con p.f 187-189 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.44 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, **H-2**), 7.69 (ddd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz,

H-7), 7.64 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, **H-5**), 7.52 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, **H-8**), 7.40 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, **H-6**), 6.27 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, **H-3**), 4.83 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, **H-9**), 2.55 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, **H-11**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3160, 2117 ($C\equiv C$), 1624, 1489, 1225, 757.

5-nitro-2-(2-(2-propin-1-iloxy)fenil)benzoxazol (142e).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.50 g (1.94 mmol) de 5-nitro-2-(2-hidroxifenil)benzoxazol, 0.505 mL (5.85 mmol) de bromuro de propargilo y 0.27 g (1.94 mmol) de carbonato de potasio, obteniendo 0.50 g (87 % de rendimiento) de **142e** como un sólido café con p.f 135-137 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, **H-4**), 8.28

¹⁰⁰ Mendoza-Espinasa, D.; Negron-Silva, G. E.; Lomas-Romero, L.; Gutiérrez-Carrillo, A.; Soto-Castro, D. *Synthesis* **2013**, 45, 2431-2437.

(dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, **H-6**), 8.15 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, **H-6'**), 7.66 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, **H-7**), 7.56 (ddd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, **H-4'**) 7.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H-3'**), 7.17 (td, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, **H-5'**) 4.93 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, **H-7'**), 2.47 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, **H-9'**). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.5(**C-2**), 156.7 (**C-2'**), 154.1 (**C-5**), 145.7 (**C-7a**), 142.5 (**C-3a**), 133.7 (**C-4'**), 131.8 (**C-6'**), 122.0 (**C-6**), 121.1 (**C-5'**), 116.4 (**C-4**), 115.8 (**C-1'**), 114.4 (**C-3'**), 110.8 (**C-7**), 78.0 (**C-8'**), 76.7 (**C-9'**), 56.9 (**C-7'**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3261, 2921, 2845, 2126 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1526, 1348, 1023.

Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

MÉTODO A: Procedimiento general para la preparación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando Cu₂O/C como catalizador.

En un matraz balón de 10 mL provisto de una barra magnética y refrigerante, se colocaron 1 equivalente de la azida correspondiente y 1 equivalente del alquino terminal disueltos en una mezcla isopropanol-agua (1:1), se añadieron 5 % (p/p) de Cu₂O/C y 1.1 mL de Et₃N (para 100 mg de alquilazida). La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C y fue monitoreada por TLC hasta que la conversión total de la materia prima. El crudo de reacción se filtró a través de un papel de filtro y se extrajo con EtOAc o CH₂Cl₂ (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El correspondiente crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/Hexano o cristalización fraccionada para obtener los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

MÉTODO B: Procedimiento general para la preparación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando una mezcla de CuSO₄/NaCN como catalizador mediante una reacción one-pot.

En un matraz balón de 10 mL equipado con una barra magnética, se colocaron 2 equivalentes de azida de sodio y 1 equivalente del compuesto halogenado disueltos en una mezcla isopropanol-agua-DMF (1:1:1.5). Posteriormente se adicionó 1 equivalente del alquino terminal, 0.36 equivalentes de sulfato cúprico, 0.69 equivalentes de cianuro de sodio y 1.3 mL de Et₃N (para 100 mg de haluro de alquilo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y fue monitoreada por TLC hasta que la conversión total de la materia prima. El crudo de reacción se extrajo con EtOAc o CH₂Cl₂ (20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El correspondiente crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/Hexano o cristalización fraccionada para obtener los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

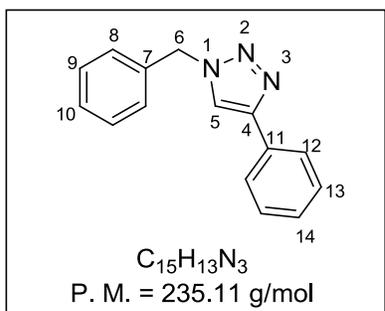
MÉTODO C: Procedimiento general para la preparación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando una mezcla de CuSO₄/Ph-B(OH)₂ como catalizador.

En un matraz balón de 10 mL equipado con una barra magnética, se colocó 1 equivalente de azida la cual se disolvió en una mezcla isopropanol-agua (1:1) seguido por la adición de 1 equivalente del alquino terminal, 0.10 equivalentes de sulfato cúprico, 0.20 equivalentes de ácido fenilborónico y 1.0 mL de Et₃N (por cada 100 mg de azida). La mezcla de reacción se colocó a temperatura ambiente y fue monitoreada por TLC hasta que la conversión total de la materia prima. El crudo de reacción se extrajo con EtOAc o CH₂Cl₂ (20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El correspondiente crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/Hexano o cristalización fraccionada para obtener los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

MÉTODO D: Procedimiento general para la preparación de los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando una mezcla de CuSO₄/Ph-B(OH)₂ como catalizador mediante calentamiento por Microondas.

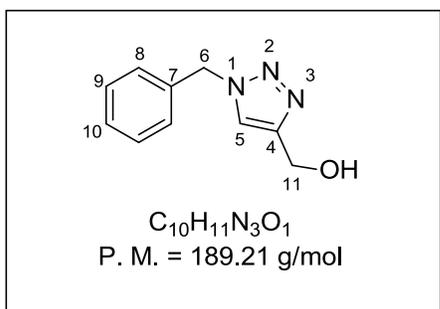
En un tubo equipado con una barra magnética, se colocó 1 equivalentes de azida la cual se disolvió en una mezcla isopropanol-agua (1:1) seguido por la adición de 1 equivalente del alquino terminal, 0.10 equivalentes de sulfato cúprico, 0.20 equivalentes de ácido fenilborónico y 1.0 mL de Et₃N (por cada 100 mg de azida). Este tubo se cerró herméticamente y el contenido se sometió a irradiación de microondas a 100 W y 125 ° C como la temperatura final durante 15 minutos. El crudo de reacción se extrajo con EtOAc o CH₂Cl₂ (20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El correspondiente crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/Hexano o cristalización fraccionada para obtener los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

1-Bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**117a**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.81 mL (0.734 mmol) de fenilacetileno y 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.139 g (84 % de rendimiento) de **117a** como un sólido blanco con p.f. 131-133 °C. **Método B**: Utilizando 0.10 g (0.58 mmol) de bromuro de bencilo, 0.076 g (1.17 mmol) de azida de sodio, 0.036 g (0.20 mmol) de sulfato cúprico, 0.020 g (0.40 mmol) de cianuro de sodio y 0.060 mL (0.58 mmol) de fenilacetileno, se obtuvo 0.172 g (98 % de rendimiento) de **117a** como un sólido blanco. **Método C**: Utilizando 0.200 g (1.50 mmol) de bencilazida, 0.18 mL (1.50 mmol) de fenilacetileno, 0.024 g (0.15 mmol) de sulfato cúprico y 0.036g (0.30 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.280 g (83 % de rendimiento) de **117a** como un sólido blanco con p.f. 131-133 °C. **Método D**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.81 mL (0.734 mmol) de fenilacetileno, 0.012 g (0.074 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.170 g (97 % de rendimiento en 10 minutos) de **117a** como un sólido blanco con p.f. 129-131 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

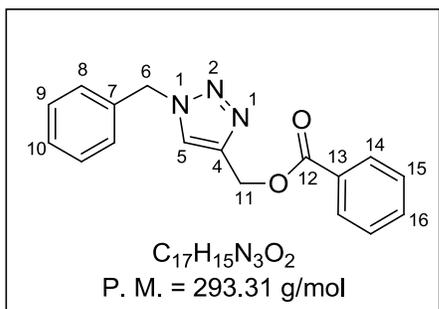
1-Bencil-4-hidroximetil-1*H*-1,2,3-triazol (**117b**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.016 mL (0.734 mmol) de alcohol propargílico y 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.096 g (69 % de rendimiento) de **117b** como un sólido blanco con p.f. 77-79 °C. **Método B**: Utilizando 0.288 g (1.69 mmol) de bromuro de bencilo, 0.219 g (3.38 mmol) de azida de sodio, 0.096 g (0.60 mmol) de sulfato cúprico, 0.056 g (1.16 mmol) de cianuro de sodio y 0.097 mL (1.69 mmol) de alcohol propargílico, se obtuvo 0.191 g (60 % de rendimiento) de **117b** como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.

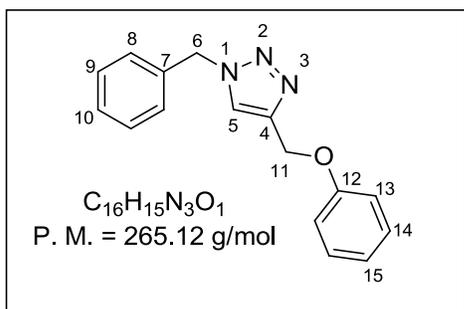
¹⁰¹ Amador-Sánchez, Y. Tesis de licenciatura “Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos mediante el uso de $CuSO_4$ y NaCN como agente reductor. Un nuevo método”, UAEH, 2013.

1-bencil-4-benzoiloximetil-1H-1,2,3-triazol (117c).



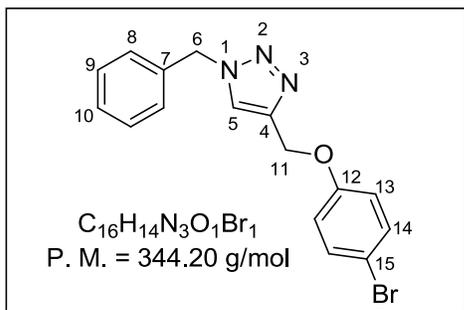
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.10 mL (0.734 mmol) de benzoato de propargilo y 5 mg de Cu_2O , se obtuvo 0.180 g (84 % de rendimiento) de **117c** como un sólido blanco con p.f. 106-109 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.94 (m, 2H, **H-14**), 7.54 (s, 1H, **H-5**), 7.45 (tt, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-16**), 7.35-7.19 (m, 7H, **H-8**, **H-9**, **H-10**, **H-15**), 5.44 (s, 2H, **H-6**), 5.36 (s, 2H, **H-11**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.4 (**C-12**), 143.3 (**C-4**), 134.3 (**C-7**), 133.2 (**C-16**), 129.8 (**C-14**), 129.6 (**C-13**), 129.1 (**C-8**), 128.8 (**C-10**), 128.3 (**C-15**), 128.1 (**C-9**), 123.8 (**C-5**), 58.0 (**C-11**), 54.2 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3070, 1722, 1603, 1453, 1275, 1111, 1052, 956. Análisis Elemental calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_2$: C 69.61; H 5.15; N 14.33. Encontrado: C 69.98; H 4.86; N 13.96.

1-Bencil-4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol (117d).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.097 g (0.734 mmol) de 2-propinoxibenceno y 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.161 g (83% de rendimiento) de **117d** como un sólido blanco con p.f. 126-128 °C. **Método B**: Utilizando 0.128 mL (0.75 mmol) de bromuro de bencilo, 0.098 g (1.50 mmol) de azida de sodio, 0.043 g de (0.26 mmol) de sulfato cúprico, 0.025 g (0.52 mmol) de cianuro de sodio y 0.10 g (0.75 mmol) de 2-propinoxibenceno, obteniendo 0.186 g (93 % de rendimiento) de **117d** como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

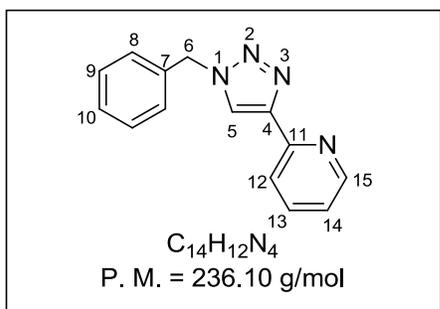
1-Bencil-4-((4-bromofenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (117e).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.20 g (1.46 mmol) de bencilazida, 0.308 g (1.46 mmol) de 4-bromo-(2-propinoxi)benceno y 10 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.402 g (80% de rendimiento) de **117e** como un sólido blanco con p.f. 132-134 °C.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (s, 1H, **H-5**), 7.30-7.23 (m, 5H, **H-8**, **H-10**, **H-14**), 7.17 (m, 2H, **H-9**), 6.74 (m, 2H, **H-13**), 5.12 (s, 2H, **H-6**), 5.03 (s, 2H, **H-11**). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 157.2 (**C-12**), 144.1 (**C-4**), 134.3 (**C-7**), 132.3 (**C-14**), 129.1 (**C-9**), 128.8 (**C-10**), 128.1 (**C-8**), 122.7 (**C-5**), 116.5 (**C-13**), 113.4 (**C-15**), 62.1 (**C-11**), 54.2 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3139, 1585, 1489, 1227, 995, 619. Análisis Elemental calculado para $C_{16}H_{14}N_3O_1Br_1$: C 55.83; H 4.10; N 12.21. Encontrado: C 55.84; H 4.03; N 11.83. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{16}H_{14}N_3O_1Br_1$ ($M+H^+$): 344.0399, encontrado: 344.0393.

1-Bencil-4-(2-piridinil)-1H-1,2,3-triazol (117f).

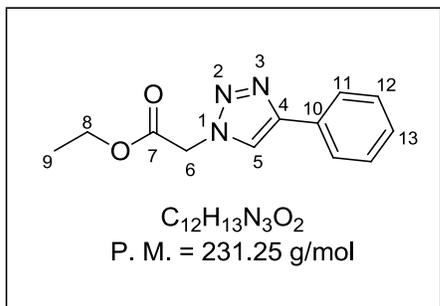


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.073 mL (0.734 mmol) de 2-etinilpiridina y 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.130 g (78% de rendimiento) de **117f** como un sólido blanco con p.f. 118-120 °C. **Método B**: Utilizando 0.089 mL (0.58 mmol) de bromuro de bencilo, 0.076 g (1.17

mmol) de azida de sodio, 0.034 g de (0.20 mmol) de sulfato cúprico, 0.020 g (0.40 mmol) de cianuro de sodio y 0.058 mL (0.58 mmol) de 2-etinilpiridina, se obtuvo 0.11 g (79 % de rendimiento) de **117f** como un sólido blanco. **Método C**: Utilizando 0.200 g (1.50 mmol) de bencilazida, 0.146 mL (1.50 mmol) de 2-etinilpiridina, 0.024 g de (0.15 mmol) de sulfato cúprico y 0.036g (0.30 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.33 g (97 % de rendimiento) de **117f** como un sólido blanco con p.f. 131-133 °C. **Método D**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.073 mL (0.734 mmol) de 2-etinilpiridina, 0.012 g de (0.074 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.165 g (97 % de

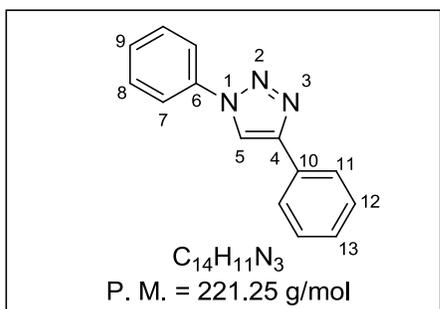
rendimiento en 10 minutos) de **117f** como un sólido blanco con p.f. 117-119 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (117g).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.825 mmol) de azidoacetato de etilo, 0.09 mL (0.825 mmol) de fenilacetileno y 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.150 g (77 % de rendimiento) de **117g** como un sólido blanco con p.f. 94-95 °C. **Método B**: Utilizando 0.089 mL (0.52 mmol) de bromuro de bencilo, 0.046 g (1.04 mmol) de azida de sodio, 0.029 g de (0.18 mmol) de sulfato cúprico, 0.017 g (0.36 mmol) de cianuro de sodio y 0.07 mL (0.52 mmol) de fenilacetileno, se obtuvo 0.083 g (60 % de rendimiento) de **117g** como un sólido blanco con p.f. 94-96 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

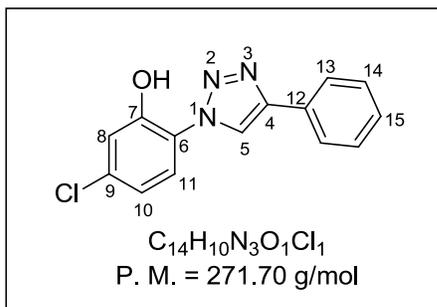
1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol (117h).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.510 g (4.3 mmol) de fenilazida, 0.47 mL (4.3 mmol) de fenilacetileno y 25 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.764 g (84 % de rendimiento) de **117h** como un sólido amarillo con p.f. 183-185 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H, **H-5**), 7.96-7.91 (m, 4H, H-7, **H-11**), 7.61 (m,

2H, **H-12**), 7.50-7.44 (m, 3H, **H-8**, **H-9**), 7.33 (tt, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-13**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 147.8 (**C-4**), 137.2 (**C-6**), 130.7 (**C-10**), 130.4 (**C-12**), 129.5 (**C-8**), 129.2 (**C-13**), 128.7 (**C-9**), 125.7 (**C-11**), 120.4 (**C-7**), 120.1 (**C-5**). IR (KBr); ν (cm $^{-1}$) 3121, 1598, 1504, 1228, 1042, 758.

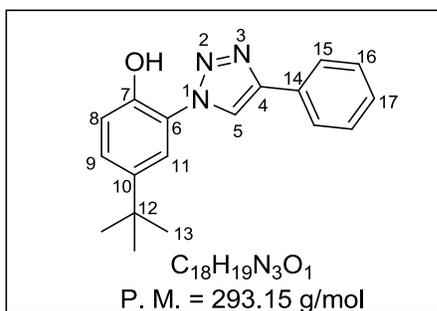
(1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-fenil)-1H-1,2,3-triazol (117i).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.375 g (2.2 mmol) de 2-azido-5-clorofenol, 0.25 mL (2.2 mmol) de fenilacetileno y 19 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.480 g (80 % de rendimiento) de **117i** como un sólido blanco con p.f. 276-278 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.10 (a, 1H, **O-H**), 8.86 (s, 1H, **H-5**), 7.87 (d,

2H, $J = 7.2$ Hz, **H-13**), 7.59 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, **H-11**), 7.40 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, **H-14**), 7.29 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, **H-15**), 7.10 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, **H-8**), 7.01 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, **H-10**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 151.5 (**C-7**), 146.7 (**C-4**), 134.5 (**C-9**), 130.8 (**C-12**), 129.4 (**C-14**), 128.5 (**C-15**), 127.4 (**C-11**), 125.7 (**C-13**), 124.2 (**C-6**), 123.5 (**C-5**), 119.9 (**C-10**), 117.1 (**C-8**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3452, 2919, 2850, 1601, 1438, 1235, 1060, 757. (EI) m/z calculado para $C_{14}H_{10}N_3O_1Cl_1$ ($M+H^+$): 272.0591, Encontrado: 272.0584.

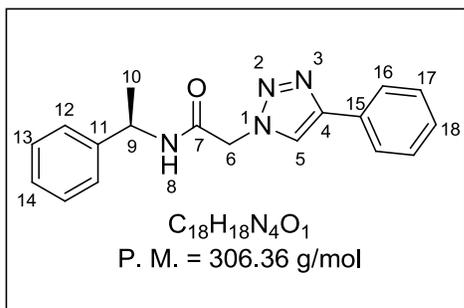
(1-(3-ter-butil-2-hidroxifenil)-4-fenil)-1H-1,2,3-triazol (117j).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.200 g (1.05 mmol) de 2-azido-4-terbutilfenol, 0.12 mL (1.05 mmol) de fenilacetileno y 10 mg de Cu_2O/C se obtuvo 0.227 g (79 % de rendimiento) de **117j** como un sólido blanco con p.f. 187-189 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.30 (a, 1H, **O-H**), 8.86 (s, 1H, **H-5**), 7.90

(dd, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-15**), 7.51 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, **H-11**), 7.38 (m, 2H, **H-16**), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-9**), 7.32 (tt, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-17**), 7.01 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H-8**), 1.25 (s, 9H, **H-13**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) 148.1 (**C-7**), 146.5 (**C-4**), 142.5 (**C-10**), 131.0 (**C-14**), 129.4 (**C-16**), 128.4 (**C-17**), 127.7 (**C-9**), 125.7 (**C-15**), 124.3 (**C-6**), 123.6 (**C-5**), 122.6 (**C-11**), 117.0 (**C-8**), 34.4 (**C-12**), 31.6 (**C-13**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3440, 2951, 2595, 1601, 1519, 1243, 1058, 760. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_1$ ($M+H^+$): 294.1601, Encontrado: 294.1625.

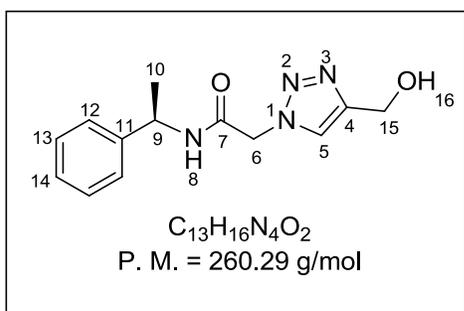
(R)- 2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(1-feniletil)acetamida (117k).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.480 g (2.35 mmol) de (R)-2-azido-N-(1-feniletil)acetamida, 0.258 mL (2.35 mmol) de fenilacetileno y 25 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.640 g (89 % de rendimiento) de **117k** como un sólido amarillo con p.f. 244-245 °C. RMN de 1H (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ 8.86 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, **N-H**), 8.47 (s, 1H, **H-5**), 7.81 (m, 2H, **H-16**), 7.41-7.20 (m, 8H, **H-12**, **H-13**, **H-14**, **H-17**, **H-18**), 5.15 (s, 2H, **H-6**), 4.90 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, **H-9**), 1.36 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, **H-10**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164.8 (**C-7**), 146.4 (**C-4**), 144.4 (**C-11**), 131.1 (**C-15**), 129.3 (**C-17**), 128.8 (**C-13**), 128.2 (**C-18**), 127.3 (**C-14**), 126.4 (**C-12**), 125.5 (**C-16**), 123.4 (**C-5**), 52.1 (**C-6**), 48.8 (**C-9**), 22.8 (**C-10**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3275, 3095, 1658, 1599, 750. Análisis Elemental calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_1$: C 70.57; H 5.92; N 18.29. Encontrado: C 70.31; H 5.69; N 18.65.

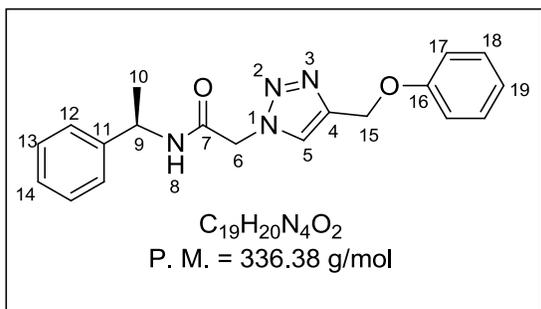
(R)-2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(1-feniletil)acetamida (117l).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.20 g (0.98 mmol) de (R)-2-azido-N-(1-feniletil)acetamida, 0.058 mL (2.35 mmol) de alcohol propargílico y 10 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.189 g (79 % de rendimiento) de **117l** como un sólido beige con p.f. 92-94 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400

MHz) δ 8.82 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, **H-8**), 7.88 (s, 1H, **H-5**), 7.37-7.22 (m, 5H, **H-12**, **H-13**, **H-14**), 5.10 (s, 2H, **H-6**), 4.91 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, **H-9**), 4.50 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz, **H-15**), 1.39 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, **H-10**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164.9 (**C-7**), 147.6 (**C-4**), 144.0 (**C-11**), 128.3 (**C-13**), 126.8 (**C-14**), 126.0 (**C-12**), 124.2 (**C-5**), 55.0 (**C-6**), 51.5 (**C-15**), 48.3 (**C-9**), 22.4 (**C-10**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2934, 2345, 1603, 1562, 1252, 1041, 702. Análisis Elemental calculado para $C_{13}H_{16}N_4O_2$: C 59.99; H 6.20; N 21.52. Encontrado: C 60.20; H 6.64; N 21.71.

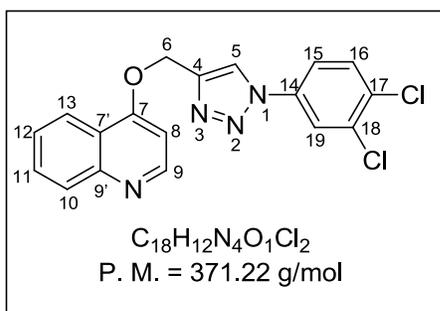
(R)-2-(4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(1-feniletil)acetamida (117m).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.200 g (0.594 mmol) de (R)-2-azido-N-(1-feniletil)acetamida, 0.078 g (0.594 mmol) de 2-propinoxibenceno y 10 mg de Cu₂O/C, se obtuvo 0.253 g (77 % de rendimiento) de **117m** como un sólido blanco con p.f. 133-135

°C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (s, 1H, **H-5**), 7.23 (m, 7H, **H-12**, **H-13**, **H-14**, **H-18**), 6.95 (m, 3H, **H-17**, **H-19**), 5.14 (s, 2H, **H-6**), 5.03 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, **H-9**), 4.94 (m, 2H, **H-15**), 1.40 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, **H-10**). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.1 (**C-7**), 158.0 (**C-16**), 144.6 (**C-4**), 142.3 (**C-11**), 129.6 (**C-18**), 128.7 (**C-13**), 127.5 (**C-14**), 126.1 (**C-12**), 124.6 (**C-5**), 121.4 (**C-19**), 114.7 (**C-17**), 61.6 (**C-6**), 52.9 (**C-15**), 49.6 (**C-9**), 21.7 (**C-10**). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3287, 3063, 1669, 1599, 1551, 1494, 1240, 1032. Análisis Elemental calculado para C₁₉H₂₀N₄O₂ C 67.84; H 5.99; N 16.66. Encontrado: C 67.47; H 5.35; N 16.78.

4-((1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)quinolina (117n).

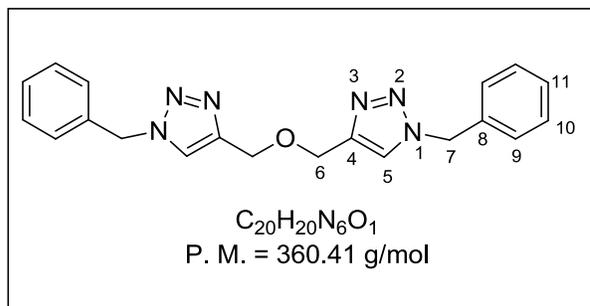


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.30 g (1.63 mmol) de 4-azido-1,2-diclorobenceno, 0.292 g (1.63 mmol) de 4-(2-propinoxiquinolina, 15 mg de Cu₂O/C, se obtuvo 0.130 g (78 % de rendimiento) de **117n** como un sólido café con p.f. 144-146 °C. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.90 (s, 1H, **H-5**), 8.17 (m, 2H, **H-9**, **H-19**),

8.13 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, **H-13**), 7.87 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, **H-15**), 7.79 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, **H-16**), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H-10**), 7.65 (ddd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, **H-11**), 7.32 (td, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, **H-12**), 6.11 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, **H-8**), 5.62 (s, 2H, **H-6**). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 176.9 (**C-7**), 145.2 (**C-9**), 144.3 (**C-9'**), 140.1 (**C-4**), 136.3 (**C-14**), 132.7 (**C-18**), 132.5 (**C-17**), 132.2 (**C-16**), 131.5 (**C-11**), 127.2 (**C-10**), 126.2 (**C-12**), 123.9 (**C-15**), 122.6 (**C-13**), 122.2 (**C-7'**), 120.6 (**C-19**), 117.3 (**C-5**), 109.7 (**C-8**), 47.4 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3073, 2923, 1631, 1491, 1222, 1046,

762. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{18}H_{12}N_4O_1Cl_2$ ($M+H^+$): 371.0460, Encontrado: 371.0468.

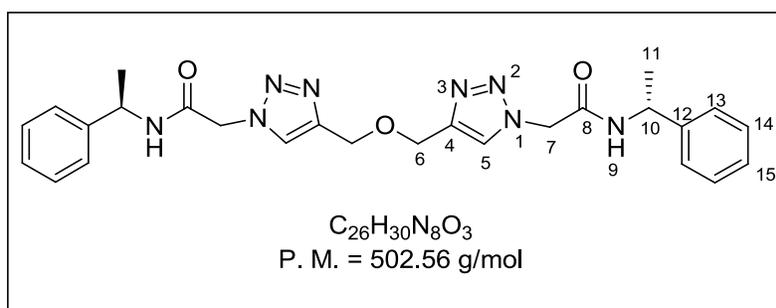
(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metiléter(117o).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.040 mL (0.367 mmol) de propargil éter, 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.248 g (95 % de rendimiento) de **117o** como un sólido amarillo con p.f. 124-126

°C. **Método D**: Utilizando 0.10 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.40 mL (0.734 mmol) de propargil éter, 0.012 g de (0.075 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.265 g (98 % de rendimiento en 10 minutos) de **117o** como un sólido blanco con p.f. 127-128 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.12 (s, 2H, **H-5**), 7.34-7.24 (m, 10H, **H-aromáticos**), 5.54 (s, 4H, **H-6**), 4.50 (s, 4H, **H-7**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 144.3 (**C-4**), 136.5 (**C-8**), 129.1 (**C-10**), 128.5 (**C-11**), 128.3 (**C-9**), 124.6 (**C-5**) 63.1 (**C-7**), 53.1 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3141, 2937, 2869, 1457, 1335, 1223, 1129, 1055, 728. Análisis Elemental calculado para $C_{20}H_{20}N_6O_1$: C 66.65; H 5.59; N 23.32. Encontrado: C 66.40; H 5.40; N 22.99.

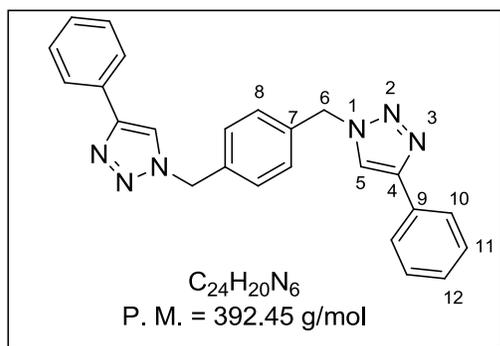
(1-(R)-2oxo-2-((1-feniletíl)animo)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metiléter (117p).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.21 g (1.02 mmol) de (*R*)-2-azido-*N*-(1-feniletíl) acetamida, 0.053 mL (0.514 mmol) de propargil éter, 10 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.603 g (83 % de rendimiento) de **117p** como un sólido amarillo con p.f. 182-184 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.01 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, **H-9**), 8.05 (s, 2H, **H-5**), 7.35-7.20 (m, 10H, **H-aromáticos**), 5.13 (s, 4H, **H-7**), 4.91 (q, 2H, J

= 7.0 Hz, **H-10**), 4.55 (s, 4H, **H-6**), 1.38 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, **H-11**). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164.9 (**C-8**), 144.5 (**C-4**), 143.7 (**C-12**), 128.5 (**C-14**), 127.5 (**C-15**), 126.4 (**C-13**), 126.1 (**C-5**), 62.9 (**C-6**), 51.9 (**C-7**), 48.8 (**C-10**), 22.9 (**C-11**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3300, 2976, 2681, 2499, 1669, 1585, 1059, 701.

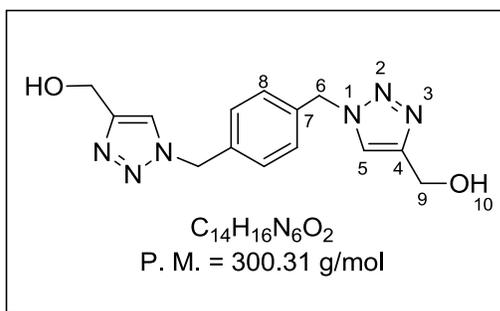
1,4-bis((4-(fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117q).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.531 mmol) de 1,4-bis(azidometil)benceno, 0.116 mL (1.06 mmol) de fenilacetileno y 5 mg de $\text{Cu}_2\text{O/C}$, se obtuvo 0.280 g (79 % de rendimiento) de **117q** como un sólido beige con p.f. 253-255 °C. **Método B**: Utilizando 0.100 g

(0.38 mmol) de 1,4-bis(bromometil)benceno, 0.099 g (1.52 mmol) de azida de sodio, 0.022 g de (0.14 mmol) de sulfato cúprico, 0.128 g (0.28 mmol) de cianuro de sodio y 0.70 mL (0.76 mmol) de fenilacetileno, se obtuvo 0.119 g (79 % de rendimiento) de **117q** como un sólido blanco con p.f. 253-255 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

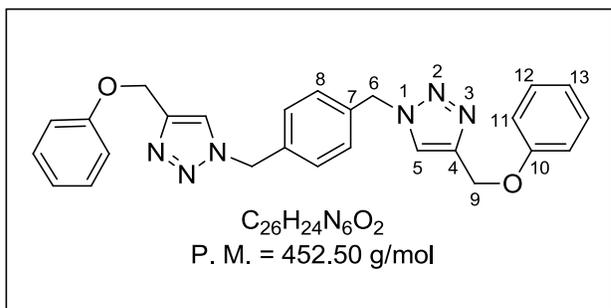
1,4-bis((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117r).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (0.531 mmol) de 1,4-bis(azidometil)benceno, 0.065 mL (1.06 mmol) de alcohol propargílico y 5 mg de $\text{Cu}_2\text{O/C}$, se obtuvo 0.134 g (84 % de rendimiento) de **117r** como un sólido amarillo con p.f. 71-74 °C. RMN de ^1H (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ 8.04 (s, 2H, **H-5**), 7.35 (s, 4H, **H-8**), 5.54 (s, 4H, **H-6**), 5.21 (a, **H-10**), 4.52 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, **H-9**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 149.4 (**C-4**), 137.1 (**C-7**), 129.3 (**C-8**), 128.3 (**C-5**), 55.9 (**C-9**), 53.2 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3163, 2928, 2115, 1652, 1467, 1258, 1041, 860. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: C 55.99; H 5.36; N 27.98. Encontrado: C 55.71; H 4.99; N 27.72.

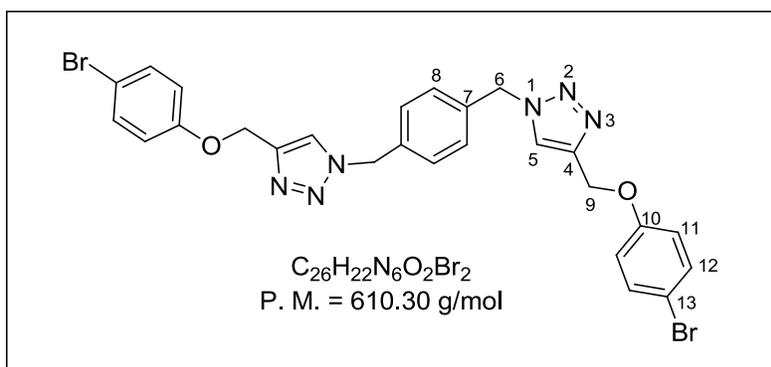
1,4-bis((4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117s).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.15 g (0.797 mmol) de 1,4-bis(azidometil)benceno, 0.240 g (1.59 mmol) de 2-propinoxibenceno, y 7.5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.255 g (71 % de rendimiento) de **117s** como un sólido

blanco con p.f. 192-194 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (s, 2H, **H-5**), 7.27-7.23 (m, 8H, **H-11**), 6.93 (m, 6H, **H-12**, **H-13**), 5.50 (s, 4H, **H-6**), 5.17 (s, 4H, **H-9**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 158.1 (**C-10**), 144.8 (**C-4**), 135.2 (**C-7**), 129.6 (**C-12**), 128.8 (**C-8**), 122.7 (**C-5**), 121.3 (**C-13**), 114.8 (**C-11**), 61.9 (**C-9**), 53.7 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3145, 1595, 1433, 1212, 1006, 758. Análisis Elemental calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_2$ C 69.01; H 5.35; N 18.57. Encontrado: C 69.07; H 5.16; N 18.44.

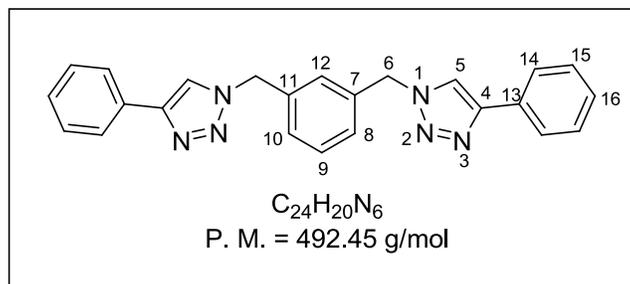
1,4-bis((4-(4-bromo-fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117t).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.20 g (1.06 mmol) de 1,4-bis(azidometil)benceno, 0.45 g (1.59 mmol) de 4-bromo-(2-propinoksi)benceno y 10 mg de Cu_2O/C se obtuvo 0.564 g (87 % de rendimiento) de **117t** como un sólido beige con p.f. 177-179 °C. RMN de 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 8.23 (s, 2H, **H-5**), 7.40 (d, 4H, $J = 8.8$ Hz, **H-12**), 7.27 (s, 4H, **H-8**), 6.95 (d, 4H, $J = 9.2$ Hz, **H-11**), 5.55 (s, 4H, **H-6**), 5.07 (s, 4H, **H-9**). RMN de ^{13}C ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ 157.7 (**C-10**), 143.1 (**C-4**), 136.4 (**C-7**), 132.6 (**C-12**), 128.8 (**C-8**), 125.2 (**C-5**), 117.5 (**C-11**), 112.7 (**C-13**), 61.7 (**C-9**), 52.8 (**C-6**). IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3074, 1590, 1489, 1238, 1040, 814, 619. Análisis Elemental calculado para $C_{26}H_{22}N_6O_2Br_2$: C 51.17; H 3.63; N 13.77. Encontrado: C 51.02;

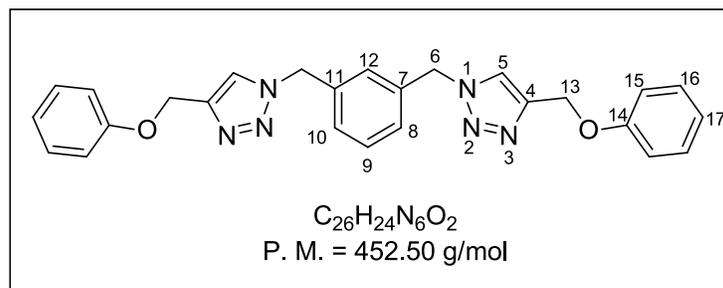
H 3.60; N 13.50. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{26}H_{22}N_6O_2Br_2$ ($M+H^+$): 609.0250, Encontrado: 609.0244.

1,3-bis((4-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117u).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.50 g (2.65 mmol) de 1,3-bis(azidometil)benceno, 0.58 mL (5.31 mmol) de fenilacetileno y 25 mg de Cu_2O/C se obtuvo 0.821 g (79 % de rendimiento) de **117u** como un sólido blanco con p.f. 162-164 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.77 (m, 4H, **H-14**), 7.68 (s, 2H, **H-5**), 7.36 (m, 6H, **H-9**, **H-12**, **H-15**), 7.29 (tt, 2H, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, **H-16**), 7.42 (m, 2H, **H-8**, **H-10**), 5.51 (s, 4H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 148.3 (**C-4**), 135.9 (**C-7**, **C-11**), 130.2 (**C-13**), 130.0 (**C-9**), 128.8 (**C-15**), 128.3 (**C-8**), 128.2 (**C-10**), 127.3 (**C-12**), 125.7 (**C-14**), 119.6 (**C-5**), 53.7 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3130, 2919, 1601, 1432, 1221, 1074, 764. Análisis Elemental calculado para $C_{24}H_{20}N_6$: C 73.45; H 5.14; N 21.24. Encontrado: C 73.02; H 5.16; N 21.59. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{24}H_{20}N_6$ ($M+H^+$): 393.1828, Encontrado: 393.1826.

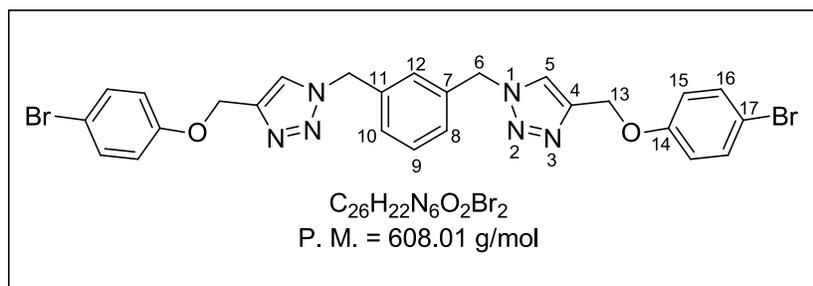
1,3-bis((4-(fenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117v).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.39 g (2.07 mmol) de 1,3-bis(azidometil)benceno, 0.54 g (4.14 mmol) de 2-propinoxibenceno y 20 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.739 g (80 % de rendimiento) de **117v** como un sólido blanco con p.f. 115-117 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.54 (s, 2H, **H-5**), 7.34 (t, 1H, $J = 7.6$

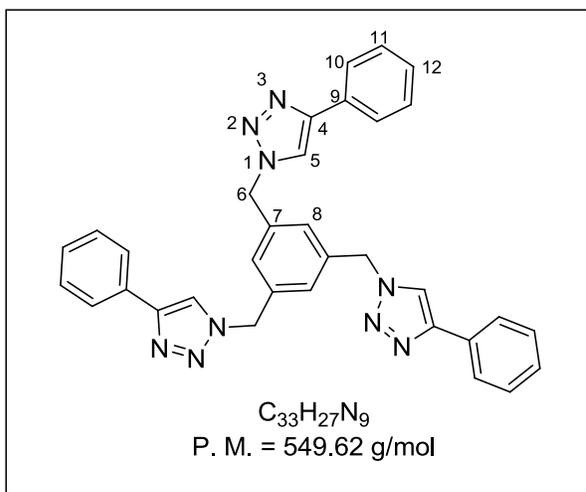
Hz, **H-9**), 7.20 (m, 6H, **H-8**, **H-16**), 7.13 (m, 1H, **H-12**), 6.93 (m, 6H, **H-15**, **H-17**), 5.47 (s, 4H, **H-6**), 5.15 (s, 4H, **H-13**). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 158.1 (**C-14**), 144.8 (**C-4**), 135.6 (**C-7**, **C-11**), 130.0 (**C-9**), 129.5 (**C-16**), 128.3 (**C-8**), 127.5 (**C-12**), 122.8 (**C-5**), 121.3 (**C-17**), 114.7 (**C-15**), 61.3 (**C-13**), 53.7 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3140, 2924, 1601, 1498, 1247, 1030, 756. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: C 69.01; H 5.35; N 18.57. Encontrado: C 68.70; H 5.32; N 18.43. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 453.2040, Encontrado: 453.2034.

1,3-bis((4-(4-bromo-fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117w).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.20 g (1.06 mmol) de 1,3-bis(azidometil)benceno, 0.28 g (2.12 mmol) de 4-bromo-(2-propinoxil)benceno y 10 mg de $\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$, se obtuvo 0.580 g (90 % de rendimiento) de **117w** como un sólido beige con p.f. 166-168 °C. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.25 (s, 2H, **H-5**), 7.42 (m, 4H, **H-16**), 7.35 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, **H-9**), 7.30 (m, 1H, **H-12**), 7.22 (dd, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-8**, **H-10**), 6.97 (m, 4H, **H-15**), 5.57 (s, 4H, **H-6**), 5.09 (s, 4H, **H-13**). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 157.7 (**C-14**), 143.1 (**C-4**), 137.0 (**C-7**, **C-11**), 132.5 (**C-16**), 129.8 (**C-9**), 128.2 (**C-8**), 128.0 (**C-12**), 125.3 (**C-5**), 117.5 (**C-15**), 112.7 (**C-17**), 61.7 (**C-13**), 53.0 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3153, 1592, 1489, 1253, 1044, 825. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{Br}_2$: C 51.17; H 3.63; N 13.77. Encontrado: C 51.13; H 3.46; N 13.01. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{Br}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 609.0250, Encontrado: 609.0239.

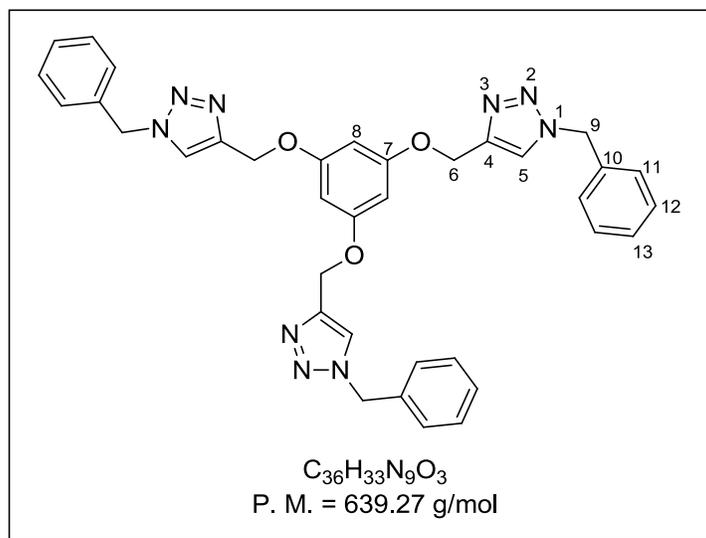
1,3,5-tris((4-fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benceno (117x).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.10 g (1.23 mmol) de 1,3,5-tris(azidometil)benceno, 0.402 mL (3.69 mmol) de fenilacetileno y 5 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.120 g (79 % de rendimiento) de **117x** como un sólido beige con p.f. 221-223 °C. **Método B**: Utilizando 0.200 g (0.56 mmol) de 1,3,5-tris-(bromometil) benceno, 0.219 g (3.38 mmol) de azida de

sodio, 0.017 g de (0.11 mmol) de sulfato cúprico, 0.100 g (0.21 mmol) de cianuro de sodio y 0.157 mL (1.68 mmol) de fenilacetileno, se obtuvo 0.253 g (75 % de rendimiento) de **117x** como un sólido blanco con p.f. 221-223 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

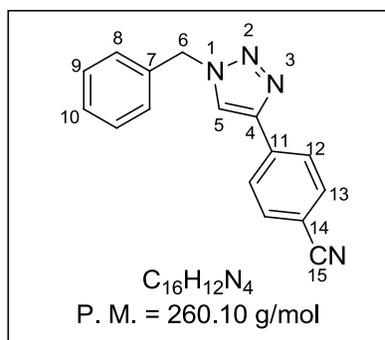
1,3,5-tris((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benceno (117y).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método A**: Utilizando 0.20 g (1.46 mmol) de bencilazida, 0.117 g (0.489 mmol) de 1,3,5-tris(2-propinoxi)benceno y 10 mg de Cu_2O/C , se obtuvo 0.130 g (78 % de rendimiento) de **117y** como un sólido blanco con p.f. 144-146 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.24 (s, 3H, **H-5**), 7.35-7.26 (m, 15H, **H-11**, **H-12**, **H-13**), 6.27 (s, 3H, **H-8**), 5.57 (s, 6H, **H-6**), 5.03 (s, 6H, **H-9**). RMN de ^{13}C

(DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 160.2 (C-7), 143.3 (C-4), 136.5 (C-10), 129.2 (C-12), 128.6 (C-13), 128.4 (C-11), 128.3 (C-8), 125.2 (C-5), 61.5 (C-9), 53.3 (C-6). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3141, 1610, 1457, 1153, 1051, 804, 720. Análisis Elemental calculado para C₃₆H₂₃N₉O₃: C 67.59; H 5.20; N 19.71. Encontrado: C 67.36; H 5.07; N 19.62. EMAR (EI) *m/z* calculado para C₃₆H₃₃N₉O₃ (M+H⁺): 640.2785, Encontrado: 640.2728.

1-Bencil-4-(4-benzonitril)-1*H*-1,2,3-triazol (127a).

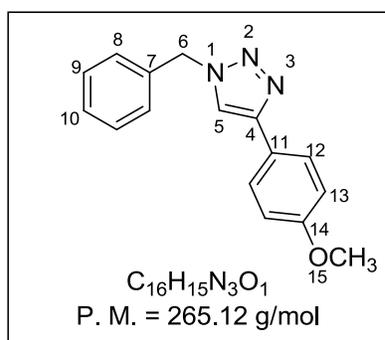


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B**: Utilizando 0.089 mL (0.58 mmol) de bromuro de bencilo, 0.076 g (1.17 mmol) de azida de sodio, 0.036 g de (0.20 mmol) de sulfato cúprico, 0.020 g (0.40 mmol) de cianuro de sodio y 0.074 g (0.58 mmol) de 4-etinilbenzonitrilo, se obtuvo 0.178 g (94 % de rendimiento) de **127a** como un sólido amarillo con p.f. 142-144 °C.

Método C: Utilizando 0.200 g (1.50 mmol) de bencilazida, 0.19 g (1.50 mmol) de 4-etinilbenzonitrilo, 0.024 g de (0.15 mmol) de sulfato cúprico y 0.036g (0.30 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.300 g (78 % de rendimiento) de **127a** como un sólido amarillo

Método D: Utilizando 0.100 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.96 g (0.734 mmol) de 4-etinilbenzonitrilo, 0.012 g de (0.074 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.174 g (89 % de rendimiento en 10 minutos) de **127a** como un sólido café con p.f. 143-145 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

1-Bencil-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (127b).

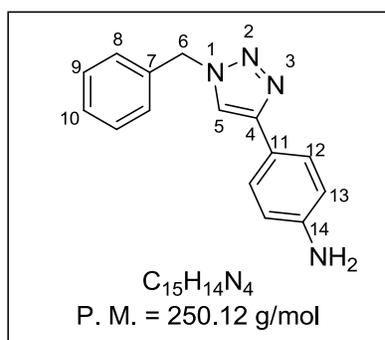


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B**: Utilizando 0.089 mL (0.58 mmol) de bromuro de bencilo, 0.076 g (1.17 mmol) de azida de sodio, 0.036 g de (0.20 mmol) de sulfato cúprico, 0.020 g (0.40 mmol) de cianuro de sodio y 0.073 g (0.58 mmol) de 1-etinil-4-metoxibenceno, se obtuvo 0.147 g (99 % de rendimiento) de **127b** como un sólido blanco con p.f. 147-

149 °C. **Método C**: Utilizando 0.200 g (1.50 mmol) de bencilazida, 0.198 g (1.50 mmol) de 1-etinil-4-metoxibenceno, 0.024 g de (0.15 mmol) de sulfato cúprico y 0.036g (0.30 mmol)

de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.349 g (88 % de rendimiento) de **127b** como un sólido blanco con p.f. 147-149 °C. **Método D:** Utilizando 0.100 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.99 g (0.734 mmol) de 1-etinil-4-metoxibenceno, 0.012 g de (0.074 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.187 g (93 % de rendimiento en 10 minutos) de **127b** como un sólido blanco con p.f. 144-146 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

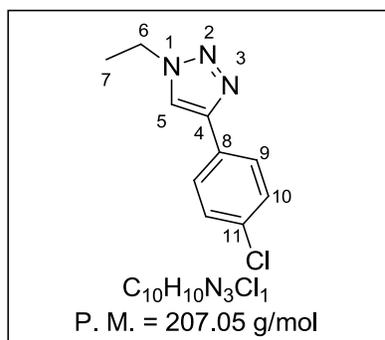
1-Bencil-4-(4-anilil)-1H-1,2,3-triazol (**127c**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B:** Utilizando 0.089 mL (0.58 mmol) de bromuro de bencilo, 0.076 g (1.17 mmol) de azida de sodio, 0.036 g de (0.20 mmol) de sulfato cúprico, 0.020 g (0.40 mmol) de cianuro de sodio y 0.100 g (0.58 mmol) de 4-etinilanilina, se obtuvo 0.142 g (97 % de rendimiento) de **127c** como un sólido café con p.f. 180-182 °C. **Método C:**

Utilizando 0.200 g (1.50 mmol) de bencilazida, 0.180 g (1.50 mmol) de 4-etinilanilina, 0.024 g de (0.15 mmol) de sulfato cúprico y 0.036g (0.30 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.365 g (97 % de rendimiento) de **127c** como un sólido café con p.f. 180-182 °C. **Método D:** Utilizando 0.100 g (0.734 mmol) de bencilazida, 0.090 g (0.734 mmol) de 4-etinilanilina, 0.012 g de (0.074 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.172 g (96 % de rendimiento en 10 minutos) de **127c** como un sólido amarillo con p.f. 181-182 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

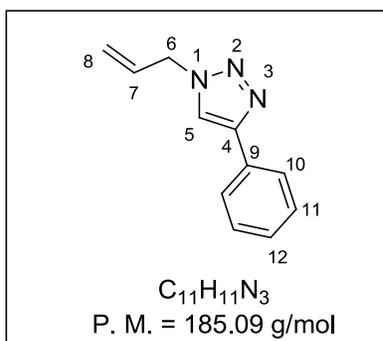
4-(4-Clorofenil)-1-etil-1H-1,2,3-triazol (**127d**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B:** Utilizando 0.200 mL (1.83 mmol) de bromoetano, 0.23 g (3.67 mmol) de azida de sodio, 0.105 g (0.66 mmol) de sulfato cúprico, 0.062 g (1.27 mmol) de cianuro de sodio y 0.250 g (1.83 mmol) de 1-cloro-4-etinilbenceno, se obtuvo 0.290 g (76 % de rendimiento) de **127d** como un sólido amarillo con p.f. 101-103 °C. Los

datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

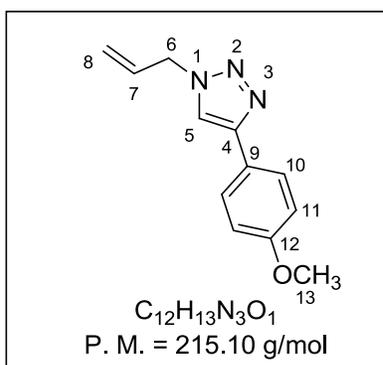
1-Alil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (127e).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B**: Utilizando 0.200 mL (1.65 mmol) de bromuro de alilo, 0.21 g (3.30 mmol) de azida de sodio, 0.094 g (0.59 mmol) de sulfato cúprico, 0.055 g (1.14 mmol) de cianuro de sodio y 0.180 mL (1.83 mmol) de fenilacetileno, se obtuvo 0.219 g (70 % de rendimiento) de **127e** como un sólido beige con p.f. 59-61 °C Los datos

espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

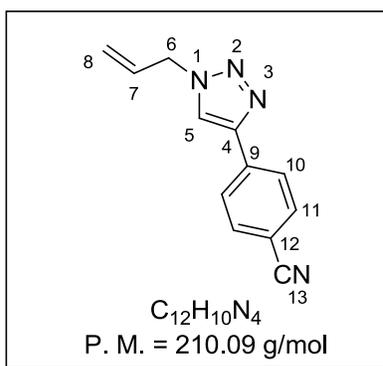
1-Alil-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (127f).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B**: Utilizando 0.200 mL (1.65 mmol) de bromuro de alilo, 0.21 g (3.30 mmol) de azida de sodio, 0.094 g (0.59 mmol) de sulfato cúprico, 0.055 g (1.14 mmol) de cianuro de sodio y 0.230 mL (1.65 mmol) de 4-etinilanol, se obtuvo 0.323 g (89 % de rendimiento) de **127f** como un sólido cristalino con p.f. 89-91 °C. Los datos

espectroscópicos coinciden con los descritos en la

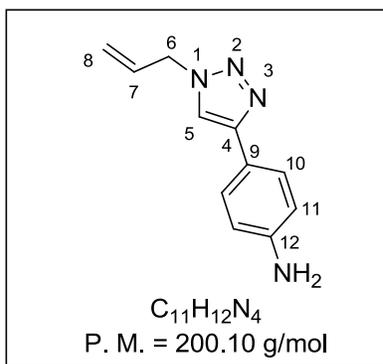
1-Alil-4-(4-benzonitril)-1H-1,2,3-triazol (127g).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B**: Utilizando 0.100 mL (0.82 mmol) de bromuro de alilo, 0.106 g (1.64 mmol) de azida de sodio, 0.047 g (0.29 mmol) de sulfato cúprico, 0.027 g (0.77 mmol) de cianuro de sodio y 0.150 g (0.82 mmol) de 4-etinilbenzocianuro, se obtuvo 0.147 g (85 % de rendimiento) de **127g** como un sólido cristalino con p.f. 103-105 °C. Los

datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la

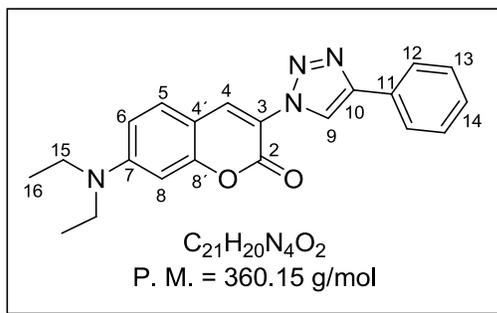
1-Alil-4-(4-anilil)-1H-1,2,3-triazol (127h).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método B**: Utilizando 0.200 mL (1.65 mmol) de bromuro de alilo, 0.21 g (3.30 mmol) de azida de sodio, 0.094 g (0.59 mmol) de sulfato cúprico, 0.055 g (1.14 mmol) de cianuro de sodio y 0.193 g (1.65 mmol) de 4-aminilanilina, se obtuvo 0.241 g (73 % de rendimiento) de **127h** como un sólido café con p.f. 110-112 °C. Los datos

espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁰¹

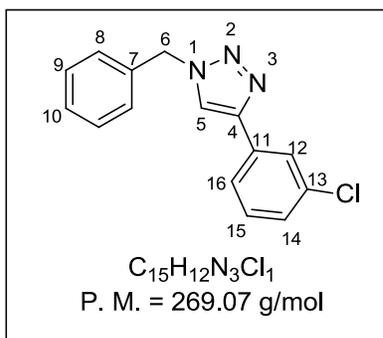
7-Dietilamino-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-cumarina (133b).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.200 g (0.55 mmol) de 3-azido-7-dietilaminocumarina, 0.031 g (0.019 mmol) de sulfato cúprico, 0.018 g (0.38 mmol) de cianuro de sodio y 0.060 mL (0.55 mmol) de fenilacetileno, se obtuvo 0.298 g (80 %

de rendimiento) de **133b** como un sólido cristalino color amarillo con p.f. 255-257 °C. RMN de 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.77 (s, 1H, **H-9**), 8.42 (s, 1H, **H-4**), 7.93 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, **H-12**), 7.47 (m, 3H, **H-5**, **H-13**), 7.37 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, **H-14**), 6.74 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.3$ Hz, **H-6**), 6.05 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, **H-8**), 3.48 (c, 4H, $J = 7.1$ Hz, **H-15**), 1.25 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, **H-16**). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 156.9 (**C-2**), 155.8 (**C-8'**), 151.7 (**C-7**), 147.2 (**C-10**), 134.6 (**C-4**), 130.6 (**C-11**), 129.9 (**C-5**), 128.8 (**C-13**), 128.1 (**C-14**), 125.6 (**C-12**), 120.4 (**C-9**), 116.8 (**C-3**), 110.0 (**C-6**), 106.9 (**C-4'**), 96.8 (**C-8**), 44.9 (**C-15**), 12.2 (**C-16**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3413, 2818, 2344, 1635, 1042, 658. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{21}H_{20}N_4O_2$ ($M+H^+$): 361.1659, Encontrado: 361.1662.

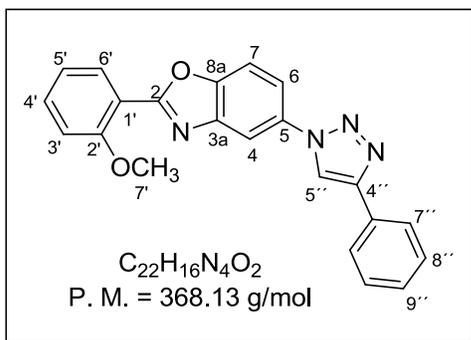
1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (135).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método C**: Utilizando 0.200 g (1.50 mmol) de bencilazida, 0.184 mL (1.50 mmol) de 3-cloro-1-etinilbenceno, 0.024 g (0.15 mmol) de sulfato cúprico y 0.036g (0.30 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.300 g (75 % de rendimiento) de **135** como un sólido blanco con p.f. 106-108 °C. **Método D**: Utilizando 0.100 g

(0.734 mmol) de bencilazida, 0.092 mL (0.734 mmol) de 3-cloro-1-etinilbenceno, 0.012 g de (0.074 mmol) de sulfato cúprico y 0.018g (0.15 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.186 g (93 % de rendimiento en 10 minutos) de **135** como un sólido blanco con p.f. 102-104 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.76 (td, 1H, $J = 0.48$ Hz, $J = 1.7$ Hz, **H-12**), 7.68 (s, 1H, **H-5**), 7.63 (dt, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-16**), 7.34 (m, 3H, H-8, **H-14**), 7.24 (m, 4H, **H-9**, **H-10**, **H-15**), 5.51 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 146.8 (**C-4**), 134.7 (**C-7**), 134.5 (**C-13**), 132.3 (**C-11**), 130.1 (**C-8**), 129.2 (**C-9**), 128.8 (**C-10**), 128.1 (**C-14**), 128.0 (**C-12**), 125.7 (**C-15**), 123.7 (**C-16**), 120.1 (**C-5**), 54.2 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3132, 1571, 1439, 1051, 792, 707.

2-(2-Metoxifenil)-5-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoxazol (138a)

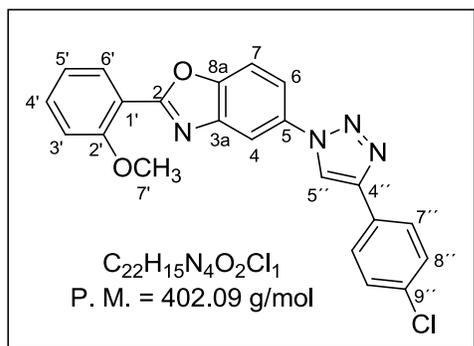


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método D**: Utilizando 0.100 g (0.38 mmol) de 5-azido-2-(2-metoxifenil) benzoxazol, 0.041 mL (0.38 mmol) de fenilacetileno, 0.006 g de (0.04 mmol) de sulfato cúprico y 0.009g (0.08 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.123 g (89 % de

rendimiento en 15 minutos) de **138a** como un sólido anaranjado con p.f. 131-133 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H, **H-5''**), 8.15 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, **H-4**), 8.17 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-6'**), 7.93 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, **H-7''**), 7.83 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, **H-6**), 7.72 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, **H-7**), 7.55 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-4'**), 7.47 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, **H-8''**), 7.37 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, **H-9''**), 7.12 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-5'**), 7.11 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-3'**), 4.04 (s, 3H, **H-7'**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 163.7 (**C-2**), 158.7 (**C-2'**), 150.1 (**C-5**), 148.5 (**C-**

4''), 143.0 (C-7a), 134.0 (C-3a), 133.5 (C-4'), 131.4 (C-6'), 130.1 (C-6''), 128.9 (C-9''), 128.4 (C-8''), 125.8 (C-7''), 120.8 (C-5'), 118.3 (C-6), 118.2 (C-5''), 115.3 (C-1'), 112.4 (C-4), 112.1 (C-3'), 111.3 (C-7), 56.2 (C-7'). IR (KBr); $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3079, 1658, 1602, 1257. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 369.1307, Encontrado: 369.1348.

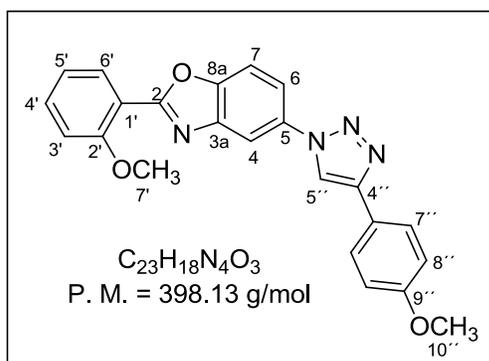
5-(4-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (138b).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método D**: Utilizando 0.066 g (0.25 mmol) de 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol, 0.034 mL (0.25 mmol) de 4-cloro-1-etinilbenceno, 0.004 g de (0.025 mmol) de sulfato cúprico y 0.006 g (0.050 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.074 g (91 % de

rendimiento en 15 minutos) de **138b** como un sólido blanco con p.f. 211-213 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H, H-5''), 8.18 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-6'), 8.13 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-4), 7.87 (dt, 2H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H-7''), 7.83 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H-6), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-7), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-4'), 7.44 (dt, 2H, $J = 8.2$, $J = 2.2$ Hz, H-8''), 7.06 (td, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, H-5'), 7.05 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3'), 4.04 (s, 3H, H-7'). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 163.9 (C-2), 158.8 (C-2'), 150.4 (C-5), 147.4 (C-4''), 143.2 (C-7a), 134.4 (C-3a), 133.9 (C-6''), 133.6 (C-4'), 131.6 (C-6'), 129.1 (C-9''), 128.7 (C-7''), 127.1 (C-8''), 121.0 (C-5'), 118.3 (C-5''), 115.5 (C-1'), 112.7 (C-4), 112.3 (C-3'), 111.4 (C-7), 56.4 (C-7'). IR (KBr); $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3082, 1607, 1622, 1263. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_1$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 403.0962, Encontrado: 403.0958.

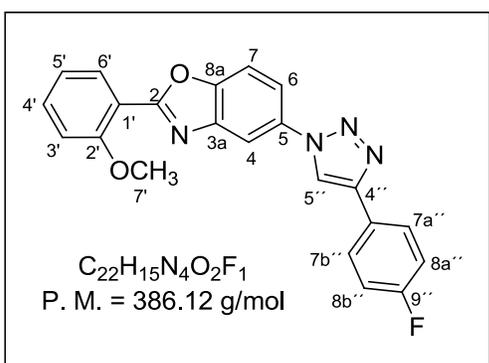
2-(2-Metoxifenil)-5-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoxazol (138c).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método D**: Utilizando 0.050 g (0.19 mmol) de 5-azido-2-(2-metoxifenil) benzoxazol, 0.023 mL (0.19 mmol) de 1-etinil-4-metoxibenceno, 0.003 g de (0.019 mmol) de sulfato cúprico y 0.005 g (0.037 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.069 g (93 % de

rendimiento en 15 minutos) de **138c** como un sólido beige con p.f. 164-166 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, **H-6'**), 8.11 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, **H-4**), 8.11 (s, 1H, **H-5''**), 7.82 (dt, 2H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, **H-7''**), 7.79 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, **H-6**), 7.68 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-7**), 7.52 (ddd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, **H-4'**), 7.10 (dt, 2H, $J = 7.7$, $J = 1.0$ Hz, **H-5'**), 7.09 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, **H-3'**), 6.96 (dt, 2H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, **H-8''**), 4.02 (s, 3H, **H-7'**), 3.83 (s, 3H, **H-10''**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 163.8 (**C-2**), 159.7 (**C-9''**), 158.6 (**C-2'**), 150.0 (**C-5**), 148.2 (**C-4''**), 142.9 (**C-7a**), 134.0 (**C-3a**), 133.6 (**C-4'**), 131.4 (**C-6'**), 127.1 (**C-7''**), 122.8 (**C-6''**), 121.0 (**C-5'**), 118.3 (**C-6**), 117.3 (**C-5''**), 115.5 (**C-1'**), 114.3 (**C-8''**), 112.3 (**C-4**), 112.2 (**C-3'**), 111.3 (**C-7**), 56.3 (**C-7'**), 55.4 (**C-10''**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3079, 1625, 1605, 1250, 1034, 756. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{23}H_{18}N_4O_3$ ($M+H^+$): 399.1457, Encontrado: 399.1452.

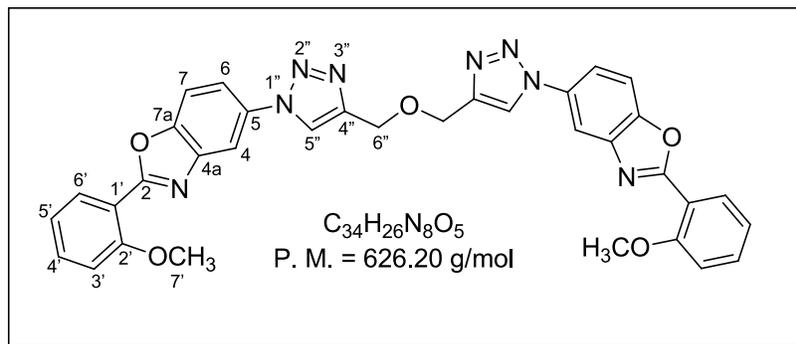
5-(4-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(2-Metoxifenil)benzoxazol (138d).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método D**: Utilizando 0.030 g (0.13 mmol) de 5-azido-2-(2-metoxifenil) benzoxazol, 0.013 mL (0.13 mmol) de 1-etinil-4-fluorobenceno, 0.002 g de (0.013 mmol) de sulfato cúprico y 0.003 g (0.026 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.031 g (73 % de

rendimiento en 15 minutos) de **138d** como un sólido blanco con p.f. 222-223 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, **H-6'**), 8.18 (s, 1H, **H-5''**), 8.14 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, **H-4**), 7.91 (m, 2H, **H-7''**), 7.84 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, **H-6**), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-7**), 7.56 (ddd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, **H-4'**), 7.17

5,5'-(4,4'-(oxibis(metileno))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(2-(2 metoxifenil) benzoxazol) (140)



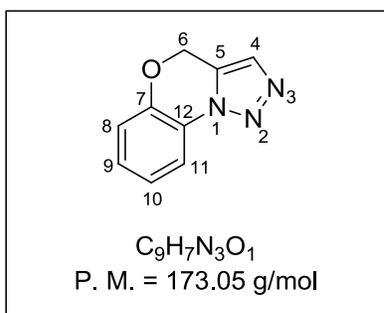
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, **Método D**: Utilizando 0.10 g (0.37 mmol) de 5-azido-2-(2-metoxifenil) benzoxazol, 0.017 g (0.19 mmol) de propargiléter, 0.003 g de (0.019 mmol) de sulfato cúprico y 0.005 g (0.037 mmol) de ácido fenilborónico, se obtuvo 0.10 g (85 % de rendimiento en 15 minutos) de **140** como un sólido amarillo con p.f. 118.9-119.8 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.13 (dd, 2H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-6'), 8.05 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, H-4), 8.02 (s, 2H, H-5''), 7.76 (dd, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H-6), 7.68 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-7), 7.53 (td, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H-4'), 7.10 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.82 (s, 4H, H-6''), 4.02 (s, 6H, H-7'). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 163.8 (C-2), 158.7 (C-2'), 150.2 (C-5), 145.3 (C-4''), 143.1 (C-7a), 134.0 (C-3a), 133.5 (C-4'), 131.5 (C-6'), 121.7 (C-5'), 121.0 (C-5'), 120.9 (C-6), 118.5 (C-5''), 115.4 (C-1'), 112.6 (C-4), 112.2 (C-3'), 111.5 (C-7), 63.1 (C-6''), 56.3 (C-7'). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2901, 1605, 1545, 1492, 1355, 1251, 1019.

Síntesis de 4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

Procedimiento general para la preparación de 4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143a-143j).

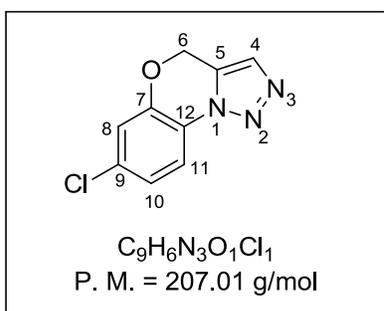
En un matraz balón de 25 mL, provisto de una barra magnética se colocaron 1 equivalente de azida aromática, 3 equivalentes de bromuro de propargilo y 1 equivalente de carbonato de potasio, disueltos en 20 mL de acetona. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 24 horas y fue monitoreada por cromatografía en capa fina observando la formación del producto deseado. Una vez transcurrido este tiempo el disolvente se evaporó en el rotavapor, el crudo de reacción se extrajo con AcOEt (20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de NH₄Cl (3 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El correspondiente crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre sílica gel con AcOEt/Hexano, obteniendo las benzoxazinas.

4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143a)



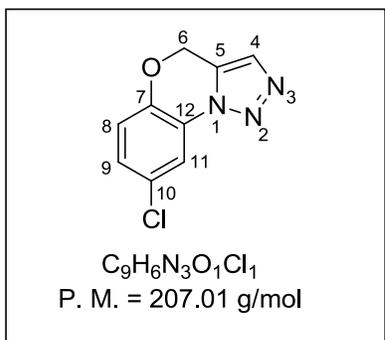
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.49 g (5.62 mmol) de 2-azido-aminofenol, 0.95 mL (10.87 mmol) de bromuro de propargilo y 0.51 g (5.62 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.54 g (87 % de rendimiento) de **143a** como un sólido beige con p.f. 59-61 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.97 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-8**), 7.55 (s, 1H, **H-4**), 7.20 (td, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-9**), 7.10 (m, 2H, **H-10**, **H-11**), 5.31 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 145.1 (**C-7**), 129.0 (**C-4**), 128.9 (**C-9**), 127.3 (**C-5**), 123.9 (**C-12**), 123.1 (**C-10**), 117.8 (**C-11**), 116.7 (**C-8**), 61.8 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3119, 2924, 1614, 1506, 1475, 1214, 997, 744. EMAR (EI) m/z calculado para $C_9H_7N_3O_1$ ($M+H^+$): 174.0661, Encontrado: 174.0663.

7-cloro-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143b)



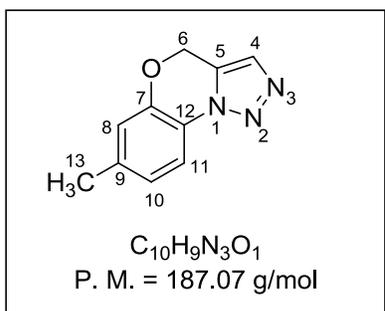
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.52 g (3.09 mmol) de 2-azido-5-clorofenol, 0.80 mL (9.28 mmol) de bromuro de propargilo y 0.43 g (3.09 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.57 g (91 % de rendimiento) de **143b** como un sólido beige con p.f. 144-146 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.97 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, **H-11**), 7.61 (s, 1H, **H-4**), 7.17 (m, 2H, **H-8**, **H-10**), 5.39 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 145.7 (**C-7**), 134.2 (**C-9**), 129.1 (**C-4**), 126.9 (**C-5**), 123.3 (**C-10**), 122.5 (**C-12**), 118.2 (**C-8**), 117.4 (**C-11**), 62.1 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3078, 1614, 1508, 1215, 1081, 1000, 801. EMAR (EI) m/z calculado para $C_9H_6N_3O_1Cl_1$ ($M+H^+$): 208.0272, Encontrado: 208.0274.

8-cloro-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143c)



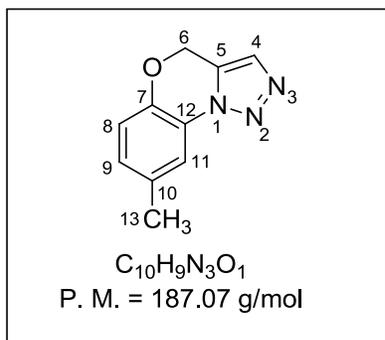
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.20 g (1.17 mmol) de 2-azido-4-clorofenol, 0.30 mL (3.51 mmol) de bromuro de propargilo y 0.16 g (1.17 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.20 g (84 % de rendimiento) de **143c** como un sólido beige con p.f. 179-181 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, **H-11**), 7.64 (s, 1H, **H-4**), 7.25 (dd, 1H, $J = 10.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-9**), 7.07 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, **H-8**), 5.04 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 142.7 (**C-7**), 128.3 (**C-4**), 127.9 (**C-9**), 127.4 (**C-10**), 126.3 (**C-5**), 123.5 (**C-12**), 118.2 (**C-8**), 116.1 (**C-11**), 61.1 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3083, 2925, 1603, 1478, 1218, 1091, 1010, 810. EMAR (EI) m/z calculado para $C_9H_6N_3O_1Cl_1$ ($M+H^+$): 208.0272, Encontrado: 208.0276.

7-metil-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143d)



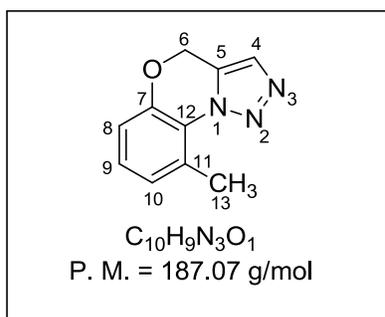
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.20 g (1.34 mmol) de 2-azido-5-metilfenol, 0.34 mL (4.02 mmol) de bromuro de propargilo y 0.18 g (1.34 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.173 g (69 % de rendimiento) de **143d** como un sólido beige con p.f. 120-122 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, **H-11**), 7.57 (s, 1H, **H-4**), 6.91 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, **H-10**), 6.87 (s, 1H, **H-8**), 5.31 (s, 2H, **H-6**), 2.31 (s, 3H, **H-13**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 145.0 (**C-7**), 139.4 (**C-9**), 128.8 (**C-4**), 127.1 (**C-5**), 123.7 (**C-10**), 121.6 (**C-12**), 118.1 (**C-8**), 116.4 (**C-11**), 61.8 (**C-6**), 21.4 (**C-13**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3004, 2926, 1624, 1515, 1467, 1255, 1023, 1152. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{10}H_9N_3O_1$ ($M+H^+$): 188.0818, Encontrado: 188.0821.

8-metil-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143e)



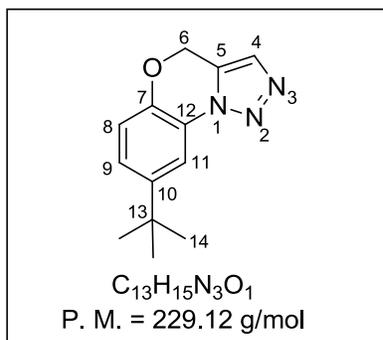
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.89 g (5.96 mmol) de 2-azido-4-metilfenol, 1.54 mL (17.9 mmol) de bromuro de propargilo y 0.91 g (5.96 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.91 g (90 % de rendimiento) de **143e** como un sólido café con p.f. 107-110 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.82 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, **H-11**), 7.57 (s, 1H, **H-4**), 7.02 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, **H-9**), 6.95 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H-8**), 5.30 (s, 2H, **H-6**), 2.34 (s, 3H, **H-13**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 142.8 (**C-7**), 132.7 (**C-10**), 129.3 (**C-9**), 128.8 (**C-4**), 127.4 (**C-5**), 123.3 (**C-12**), 117.3 (**C-8**), 116.7 (**C-11**), 61.6 (**C-6**), 20.7 (**C-13**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3063, 2920, 1596, 1505, 1317, 1222, 1099, 1011, 816. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{10}H_9N_3O_1$ ($M+H^+$): 188.0818, Encontrado: 188.0820.

9-metil-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143f)



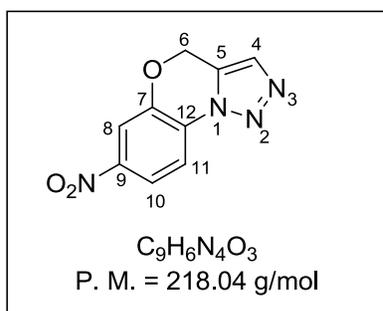
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.16 g (1.07 mmol) de 2-azido-3-metilfenol, 0.28 mL (3.21 mmol) de bromuro de propargilo y 0.15 g (1.07 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.16 g (78 % de rendimiento) de **143f** como un sólido beige con p.f. 190-193 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H, **H-4**), 7.15 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, **H-9**), 6.99 (m, 2H, **H-8**, **H-10**), 5.27 (s, 2H, **H-6**), 2.83 (s, 3H, **H-13**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 146.7 (**C-7**), 130.2 (**C-11**), 129.1 (**C-4**), 128.3 (**C-9**), 127.9 (**C-5**), 126.5 (**C-10**), 124.0 (**C-12**), 115.6 (**C-8**), 61.5 (**C-6**), 21.3 (**C-13**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2920, 1608, 1467, 1260, 1053, 994, 762. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{10}H_9N_3O_1$ ($M+H^+$): 188.0818, Encontrado: 188.0817.

8-(terc-butil)-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143g)



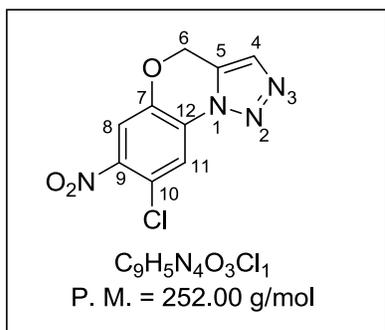
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.50 g (2.61 mmol) de 2-azido-4-ter-butilfenol, 0.68 mL (7.84 mmol) de bromuro de propargilo y 0.36 g (2.61 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.41 g (81 % de rendimiento) de **143g** como un sólido beige con p.f. 79-81 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.01 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, **H-11**), 7.55 (s, 1H, **H-4**), 7.21 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-9**), 6.95 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H-8**), 5.27 (s, 2H, **H-6**), 1.28 (s, 9H, **H-14**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 143.9 (**C-10**), 140.2 (**C-7**), 126.3 (**C-5**), 124.9 (**C-4**), 123.3 (**C-9**), 120.7 (**C-12**), 114.6 (**C-8**), 111.0 (**C-11**), 59.1 (**C-6**), 32.0 (**C-13**), 28.7 (**C-14**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2958, 1624, 1509, 1318, 1224, 1103, 1003. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{13}H_{15}N_3O_1$ ($M+H^+$): 230.1287, Encontrado: 230.1289.

7-nitro-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143h)



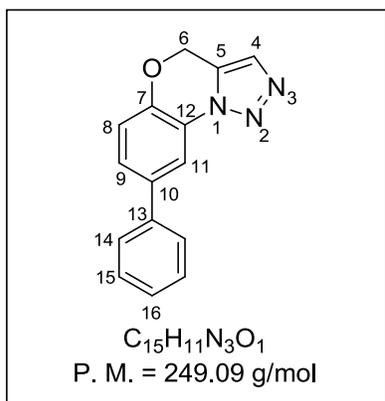
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.25 g (1.38 mmol) de 2-azido-5-nitrofenol, 0.36 mL (4.16 mmol) de bromuro de propargilo y 0.19 g (1.38 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.12 g (37 % de rendimiento) de **143h** como un sólido amarillo con p.f. 231-233 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.01 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, **H-11**), 7.84 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-10**), 7.79 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, **H-8**), 7.51 (s, 1H, **H-4**), 5.35 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 148.3 (**C-7**), 146.7 (**C-9**), 128.8 (**C-4**), 128.4 (**C-11**), 127.7 (**C-5**), 126.5 (**C-12**), 118.2 (**C-10**), 114.8 (**C-8**), 53.8 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 1626, 1527, 1348, 1215, 1131, 1005, 743. EMAR (EI) m/z calculado para $C_9H_6N_4O_3$ ($M+H^+$): 219.0512, Encontrado: 219.0513.

8-cloro-7-nitro-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143i)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.27 g (1.26 mmol) de 2-azido-4-cloro-5-nitrofenol, 0.74 mL (6.29 mmol) de bromuro de propargilo y 0.17 g (1.26 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.31 g (68 % de rendimiento) de **143i** como un sólido café con p.f. 186-188 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.27 (s, 1H, **H-11**), 7.98 (s, 1H, **H-8**), 7.86 (s, 1H, **H-4**), 5.63 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 146.9 (**C-7**), 144.5 (**C-9**), 130.5 (**C-11**), 128.9 (**C-4**), 126.9 (**C-5**), 119.1 (**C-10**), 118.7 (**C-12**), 115.9 (**C-8**), 63.1 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2924, 1633, 1510, 1354, 1219, 1015, 892. EMAR (EI) m/z calculado para $C_9H_5N_4O_3Cl_1$ ($M+H^+$): 253.0122, Encontrado: 253.0123.

8-fenil-4H-benzo[b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (143j)



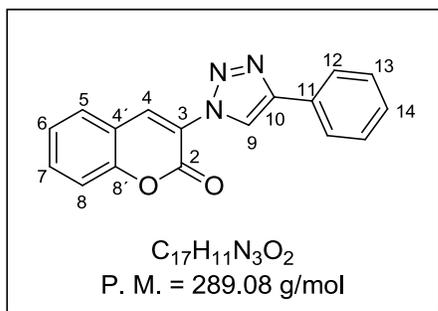
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.10 g (0.47 mmol) de 2-azido-4-fenilfenol, 0.13 mL (1.42 mmol) de bromuro de propargilo y 0.07 g (0.47 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvo 0.12 g (90 % de rendimiento) de **143j** como un sólido rojo con p.f. 113-115 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, **H-11**), 7.53 (s, 1H, **H-4**), 7.49 (m, 2H, **H-14**), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-9**), 7.33 (m, 2H, **H-15**), 7.25 (tt, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-16**), 7.04 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H-8**), 5.28 (s, 2H, **H-6**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 144.4 (**C-7**), 139.3 (**C-13**), 136.4 (**C-10**), 129.1 (**C-4**), 128.5 (**C-15**), 127.7 (**C-16**), 127.4 (**C-9**), 126.8 (**C-14**), 124.0 (**C-12**), 118.1 (**C-8**), 115.0 (**C-11**), 61.9 (**C-6**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3031, 1624, 1477, 1245, 1140, 1096, 998. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_1$ ($M+H^+$): 250.0974, Encontrado: 250.0977.

Síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas

Procedimiento general para la síntesis de 3-(1,2,3-triazol)cumarinas (146a-146k).

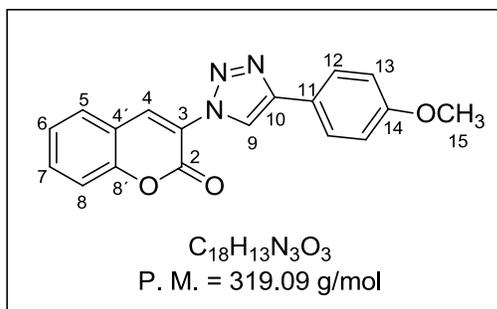
En un matraz balón de 25 mL, provisto de una barra magnética se colocaron 1.5 equivalentes de bromo acetato de etilo y 1 equivalente de azida de sodio los cuales se disolvieron en una mezcla de isopropanol:DMF (3:1) dejándolos en agitación por 10 minutos, una vez transcurrido este tiempo se adiciono 1 equivalente del salicilaldehído correspondiente con 0.1 mL de piperidina (por cada 100 mg de salicilaldehído) dejando esta mezcla 10 minutos en agitación antes de adicionar 1 equivalente del alquino terminal, 10 % mol. de Yoduro de cobre y por último 1.5 mL de trietilamina (por cada 100 mg de salicilaldehído). El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina observando la formación del producto deseado, una vez concluido el tiempo de reacción se adicionaron 20 mL de AcOEt, el precipitado formado se filtró en un embudo de fibra de vidrio y se lavó con AcOEt frío obteniendo las 3-triazol-cumarinas **146a-146k**.

3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146a)



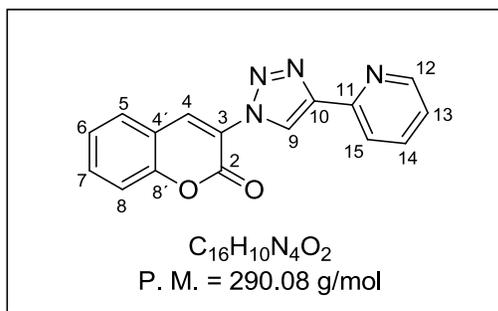
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.27 mL (2.54 mmol) de bromuro de propargilo, 0.31 g (4.91 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.63 mmol) de salicilaldehído, 0.18 mL (1.63 mmol) de fenilacetileno y 0.031 g (0.16 mmol) de CuI, se obtuvo 0.422 g (89 % de rendimiento) de **146a** como un sólido cristalino color blanco con p.f. 203-205 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H, **H-9**), 8.67 (s, 1H, **H-4**), 7.92 (m, 2H, **H-12**), 7.70 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, **H-5**), 7.65 (td, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, **H-7**), 7.44 (m, 4H, **H-6**, **H-8**, **H-13**), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-14**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 155.2 (**C-2**), 152.6 (**C-8'**), 148.0 (**C-10**), 132.9 (**C-5**), 132.7 (**C-7**), 129.9 (**C-6**), 129.0 (**C-13**), 128.9 (**C-14**), 128.5 (**C-12**), 125.8 (**C-4**), 125.6 (**C-3**), 123.0 (**C-4'**), 120.5 (**C-11**), 118.1 (**C-9**), 116.7 (**C-8**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3175, 3059, 1714, 1606, 1464, 1133, 1074, 1017, 756. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{17}H_{11}N_3O_2$ ($M+H^+$): 290.0924, Encontrado: 290.0925.

3-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146b).



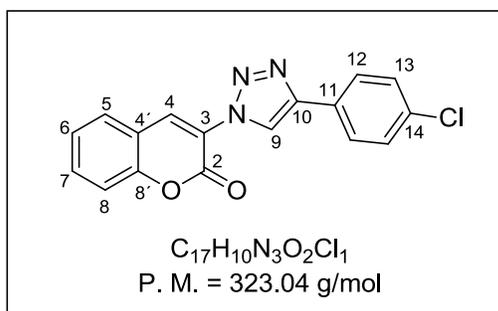
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.27 mL (2.54 mmol) de bromuro de propargilo, 0.31 g (4.91 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.63 mmol) de salicilaldehído, 0.21 mL (1.63 mmol) de 4-etinilanisol y 0.031 g (0.16 mmol) de CuI, se obtuvo 0.449 g (85 % de rendimiento) de **146b** como un sólido color blanco con p.f. 217-219 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.93 (s, 1H, **H-9**), 8.73 (s, 1H, **H-4**), 7.93 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-5**), 7.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, **H-12**), 7.71 (m, 1H, **H-7**), 7.53 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, **H-8**), 7.45 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, **H-6**), 7.02 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, **H-13**), 3.77 (s, 3H, **H-15**). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 159.8 (**C-2**), 156.3 (**C-14**), 152.9 (**C-8'**), 147.0 (**C-10**), 135.6 (**C-5**), 133.4 (**C-7**), 130.0 (**C-6**), 127.3 (**C-12**), 125.8 (**C-4**), 123.6 (**C-3**), 122.8 (**C-4'**), 121.5 (**C-11**), 118.6 (**C-9**), 116.8 (**C-8**), 114.9 (**C-13**), 55.6 (**C-15**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3426, 3186, 1729, 1612, 1498, 1467, 1251, 1173, 1075, 1023. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{18}H_{13}N_3O_3$ ($M+H^+$): 320.1029, Encontrado: 320.1027.

3-(4-(pridin-2-il)-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146c).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.27 mL (2.54 mmol) de bromuro de propargilo, 0.31 g (4.91 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.63 mmol) de salicilaldehído, 0.16 mL (1.63 mmol) de 2-etinilpiridina y 0.031 g (0.16 mmol) de CuI, se obtuvo 0.351 g (91 % de rendimiento) de **146c** como un sólido cristalino color blanco con p.f. 235-236 °C. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.04 (s, 1H, **H-9**), 8.82 (s, 1H, **H-4**), 8.66 (ddd, 1H, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, **H-12**), 8.13 (td, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, **H-15**), 7.97 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, **H-5**), 7.95 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, **H-14**), 7.75 (ddd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-7**), 7.57 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, **H-8**), 7.49 (td, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, **H-6**), 7.41 (ddd, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-13**). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 156.4 (**C-2**), 152.9 (**C-11**), 150.3 (**C-8'**), 149.2 (**C-12**), 147.8 (**C-10**), 137.9 (**C-14**), 135.6 (**C-4**), 133.5 (**C-7**), 130.0 (**C-5**), 125.8 (**C-6**), 124.3 (**C-15**), 123.9 (**C-3**), 123.6 (**C-13**), 120.2 (**C-4'**), 118.6 (**C-9**), 116.7 (**C-8**). IR (KBr); ν (cm $^{-1}$) 3066, 2054, 1726, 1611, 1407, 1411, 1163, 1073, 1020, 729. EMAR (EI) m/z calculado para $C_{16}H_{10}N_4O_2$ ($M+H^+$): 291.0876, Encontrado: 291.0877.

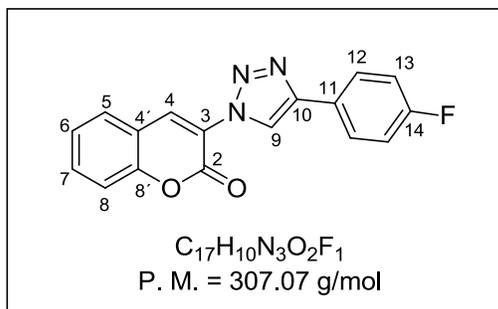
3-(4-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)-cumarina (146d).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.27 mL (2.54 mmol) de bromuro de propargilo, 0.31 g (4.91 mmol) de azida de sodio, 0.22 g (1.63 mmol) de salicilaldehído, 0.22 g (1.63 mmol) de 4-cloro-1-etinilbenceno y 0.031 g (0.16 mmol) de CuI, se obtuvo 0.412 g (78 % de rendimiento) de **146d** como un sólido cristalino color blanco con p.f. 274-276 °C. RMN de 1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 8.87 (s, 1H, **H-9**), 8.63 (s, 1H, **H-4**), 7.82 (m, 2H, **H-12**), 7.67 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-5**), 7.61 (td, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-7**), 7.39 (m, 4H, **H-6**, **H-8**, **H-13**). RMN de ^{13}C (CDCl $_3$, 100 MHz) δ 155.9 (**C-2**), 152.6 (**C-8'**), 149.9 (**C-10**), 146.9 (**C-14**), 133.3 (**C-13**), 132.9 (**C-12**), 129.9 (**C-11**), 129.0 (**C-7**), 128.5 (**C-5**), 127.2 (**C-6**), 127.1 (**C-4**), 125.7 (**C-3**), 120.6 (**C-4'**), 118.0 (**C-9**), 116.7

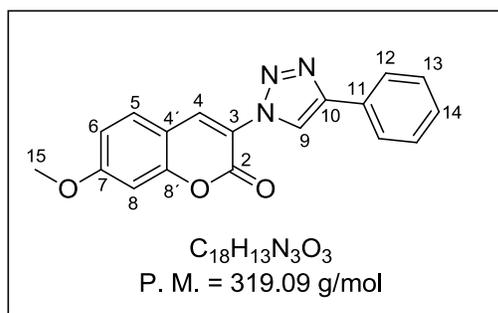
(**C-8**). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3060, 2967, 2037, 1720, 1611, 1463, 1274, 1067, 751. EMAR (EI) m/z calculado para C₁₇H₁₀N₃O₂Cl₁ (M+H⁺): 324.0534, Encontrado: 324.0534.

3-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (**146e**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.27 mL (2.54 mmol) de bromuro de propargilo, 0.31 g (4.91 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.63 mmol) de salicilaldehído, 0.19 mL (1.63 mmol) de 1-etinil-4-fluorobenceno y 0.031 g (0.16 mmol) de CuI, se obtuvo 0.483 g (96 % de rendimiento) de **146e** como un sólido cristalino color blanco con p.f. 242-244 °C. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.08 (s, 1H, **H-9**), 8.78 (s, 1H, **H-4**), 8.01 (m, 2H, **H-12**), 7.97 (dd, 2H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, **H-5**), 7.74 (td, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, **H-7**), 7.56 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, **H-8**), 7.48 (td, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, **H-6**), 7.32 (m, 2H, **H-13**). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 162.4 (1 $J_{C-F} = 243$ Hz, **C-14**), 156.4 (**C-2**), 152.9 (**C-8'**), 146.1 (**C-10**), 136.0 (**C-5**), 133.6 (**C-4**), 130.1 (**C-6**), 128.0 (3 $J_{C-F} = 8.6$ Hz, **C-12**), 126.7 (4 $J_{C-F} = 3.3$ Hz, **C-11**), 125.9 (**C-7**), 123.5 (**C-3**), 122.6 (**C-4'**), 118.6 (**C-9**), 116.7 (**C-8**), 116.4 (2 $J_{C-F} = 21.7$ Hz, **C-13**). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3236, 2055, 1721, 1619, 1464, 1226, 1075. EMAR (EI) m/z calculado para C₁₇H₁₀N₃O₂F₁ (M+H⁺): 308.0829, Encontrado: 308.0831.

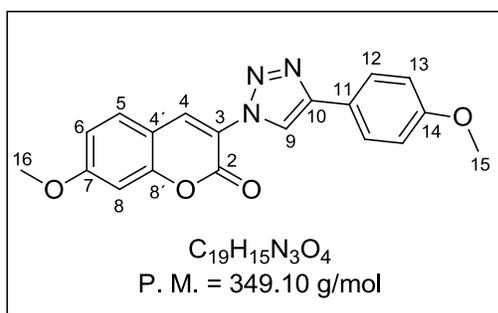
7-metoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-cumarina (**146f**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.22 mL (1.97 mmol) de bromuro de propargilo, 0.26 g (3.94 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.31 mmol) de 4-metoxisalicilaldehído, 0.14 mL (1.31 mmol) de fenilacetileno y 0.025 g (0.13 mmol) de CuI, se obtuvo 0.293 g (70 % de rendimiento) de **146f** como un sólido cristalino color blanco con p.f. 238-240 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.86 (s, 1H, **H-9**), 8.59 (s, 1H, **H-4**), 7.92 (m, 2H, **H-12**), 7.59 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-5**), 7.46 (m, 2H, **H-13**), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-14**), 6.98 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-6**), 6.93 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz, **H-8**), 3.92 (s, 3H, **H-15**). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100

MHz) δ 163.8 (C-2), 156.2 (C-7), 154.7 (C-8'), 147.9 (C-10), 133.6 (C-4), 130.1 (C-11), 129.9 (C-5), 128.9 (C-13), 128.4 (C-14), 125.9 (C-12), 120.4 (C-9), 120.2 (C-3), 114.1 (C-6), 111.9 (C-4'), 110.7 (C-8), 56.0 (C-15). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 3177, 3039, 1744, 1615, 1444, 1354, 1241, 1021, 762. EMAR (EI) m/z calculado para C₁₈H₁₃N₃O₃ (M+H⁺): 320.1029, Encontrado: 320.1033.

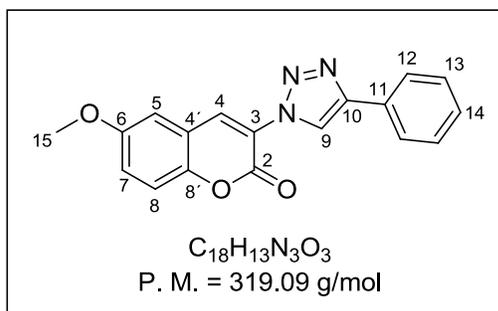
7-metoxi-3-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146g).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.22 mL (1.97 mmol) de bromuro de propargilo, 0.26 g (3.94 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.31 mmol) de 4-metoxisalicilaldehído, 0.14 mL (1.31 mmol) de 1-etinil-4-metoxifenol y 0.025 g (0.13 mmol) de

CuI, se obtuvo 0.324 g (72 % de rendimiento) de **146g** como un sólido cristalino color rojo con p.f. 231-233 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H, **H-9**), 8.57 (s, 1H, **H-4**), 7.84 (dt, 2H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.8$ Hz, **H-12**), 7.58 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, **H-5**), 6.99 (m, 2H, **H-13**), 6.97 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, **H-6**), 6.92 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, **H-8**), 3.92 (s, 3H, **H-16**), 3.85 (s, 3H, **H-15**). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.7 (C-2), 159.8 (C-14), 156.2 (C-7), 154.6 (C-8'), 147.8 (C-10), 133.4 (C-5), 129.9 (C-11), 127.2 (C-12), 122.8 (C-3), 120.0 (C-4), 119.5 (C-9), 114.3 (C-13), 114.0 (C-4'), 111.6 (C-6), 100.7 (C-8), 56.0 (C-16), 55.3 (C-15). IR (KBr); ν (cm⁻¹) 2926, 2851, 1727, 1611, 1443, 1238, 1123, 1019, 808. EMAR (EI) m/z calculado para C₁₉H₁₅N₃O₄ (M+H⁺): 350.1135, Encontrado: 350.1136.

6-metoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146h).

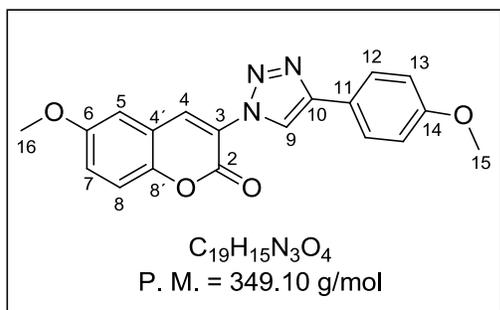


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.22 mL (1.97 mmol) de bromuro de propargilo, 0.26 g (3.94 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.31 mmol) de 5-metoxisalicilaldehído, 0.17 mL (1.31 mmol) de fenilacetileno y 0.025 g (0.13 mmol) de CuI, se

obtuvo 0.398 g (95 % de rendimiento) de **146h** como un sólido cristalino color amarillo con p.f. 213-215 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H, **H-9**), 8.63 (s, 1H, **H-4**), 7.92 (m, 2H, **H-12**), 7.46 (m, 2H, **H-13**), 7.37 (m, 2H, **H-8**, **H-14**), 7.21 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J =$

2.9 Hz, **H-7**), 7.07 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, **H-5**), 3.98 (s, 3H, **H-15**). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.9 (**C-2**), 155.9 (**C-6**), 148.0 (**C-8'**), 147.1 (**C-10**), 132.7 (**C-11**), 129.9 (**C-7**), 128.8 (**C-12**), 128.5 (**C-14**), 125.9 (**C-13**), 123.3 (**C-4'**), 121.0 (**C-4**), 120.5 (**C-3**), 118.6 (**C-9**), 117.8 (**C-8**), 110.3 (**C-5**), 55.9 (**C-15**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3184, 1724, 1593, 1438, 1278, 1144, 1095, 771. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 320.1029, Encontrado: 320.1031.

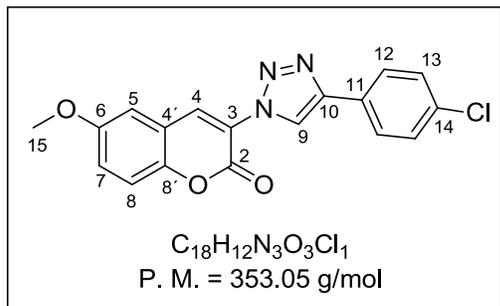
6-metoxi-3-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146i).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.22 mL (1.97 mmol) de bromuro de propargilo, 0.26 g (3.94 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.31 mmol) de 5-metoxisalicilaldehído, 0.17 mL (1.31 mmol) de 1-etinil-4-metoxifenol y 0.025 g (0.13 mmol) de

CuI , se obtuvo 0.371 g (81 % de rendimiento) de **146i** como un sólido cristalino color amarillo con p.f. 217-218 °C. RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.84 (s, 1H, **H-9**), 8.58 (s, 1H, **H-4**), 7.85 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, **H-12**), 7.39 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, **H-8**), 7.23 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, **H-7**), 7.14 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, **H-5**), 7.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, **H-13**), 3.98 (s, 3H, **H-16**), 3.85 (s, 3H, **H-15**). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 159.9 (**C-2**), 156.8 (**C-14**), 155.9 (**C-6**), 147.6 (**C-8'**), 147.1 (**C-10**), 132.8 (**C-11**), 127.0 (**C-12**), 123.4 (**C-7**), 122.4 (**C-4'**), 120.7 (**C-4**), 119.7 (**C-3**), 118.6 (**C-8**), 117.6 (**C-9**), 114.2 (**C-13**), 110.3 (**C-5**), 55.9 (**C-16**), 55.2 (**C-15**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3185, 2938, 1722, 1595, 1494, 1440, 1246, 1143, 1073, 1019. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 350.1135, Encontrado: 350.1136.

6-metoxi-3-(4-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146j).

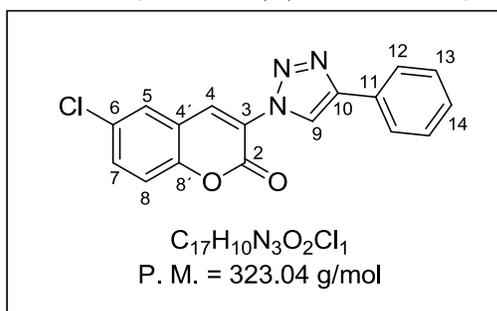


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.22 mL (1.97 mmol) de bromuro de propargilo, 0.26 g (3.94 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.31 mmol) de 5-metoxisalicilaldehído, 0.18 g (1.31 mmol) de 4-cloro-1-etinilbenceno y 0.025 g (0.13 mmol) de

CuI , se obtuvo 0.376 g (81 % de rendimiento) de **146j** como un sólido cristalino color beige

con p.f. 247-248 °C. RMN de ^1H (THF- d_8 , 400 MHz) δ 8.96 (s, 1H, **H-9**), 8.58 (s, 1H, **H-4**), 7.85 (dt, 2H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz **H-12**), 7.39 (dt, 2H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz **H-13**), 7.27 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, **H-8**), 7.25 (d, 2H, $J = 3.0$ Hz, **H-5**), 7.13 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, **H-7**), 3.76 (s, 3H, **H-15**). RMN de ^{13}C (THF- d_8 , 100 MHz) δ 158.4 (**C-2**), 156.9 (**C-6**), 148.8 (**C-8'**), 147.7 (**C-10**), 134.9 (**C-11**), 133.8 (**C-7**), 131.1 (**C-14**), 130.3 (**C-12**), 128.5 (**C-13**), 125.3 (**C-4'**), 122.5 (**C-4**), 121.8 (**C-3**), 120.6 (**C-9**), 110.3 (**C-8**), 112.1 (**C-5**), 56.7 (**C-15**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 3160, 2976, 1719, 1597, 1459, 1276, 1144, 1046, 940, 799. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_1$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 354.0639, Encontrado: 354.0638.

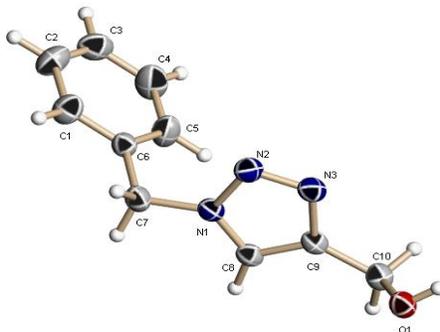
6-cloro-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)cumarina (146k).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, utilizando 0.20 mL (1.91 mmol) de bromuro de propargilo, 0.24 g (3.83 mmol) de azida de sodio, 0.200 g (1.27 mmol) de 5-clorosalicilaldehído, 0.14 mL (1.27 mmol) de fenilacetileno y 0.025 g (0.12 mmol) de CuI , se obtuvo 0.278 g (68 % de rendimiento) de **146k** como un sólido cristalino color beige con p.f. 245-246 °C. RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.85 (s, 1H, **H-9**), 8.57 (s, 1H, **H-4**), 7.88 (m, 2H, **H-12**), 7.72 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, **H-5**), 7.57 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, **H-7**), 7.42 (m, 2H, **H-13**), 7.38 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, **H-8**), 7.33 (tt, 1H, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, **H-14**), 3.85 (s, 3H, **H-15**). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 155.7 (**C-2**), 151.4 (**C-8'**), 148.1 (**C-10**), 132.9 (**C-6**), 132.2 (**C-11**), 131.0 (**C-7**), 130.4 (**C-3**), 129.3 (**C-13**), 129.0 (**C-14**), 128.8 (**C-5**), 128.5 (**C-4'**), 126.1 (**C-12**), 121.0 (**C-4**), 119.8 (**C-9**), 118.5 (**C-8**). IR (KBr); ν (cm^{-1}) 2921, 2852, 2054, 1733, 1627, 1242, 1141, 1075, 762. EMAR (EI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_1$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 324.0534, Encontrado: 324.0537.

APÉNDICE

Tabla 28. Datos cristalográficos del compuesto **117b**.



Compuesto	117b
Fórmula empírica	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O
Peso molecular	189.22
Temperatura	293.0
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	8.2516(4)
b (Å)	11.1000(6)
c (Å)	11.3310(7)
α (°)	93.241(5)
β (°)	106.093(5)
γ (°)	105.255(5)
Volumen Å ³	952.60(9)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.319
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.726
F (000)	400.0
Tamaño de cristal	0.5778 × 0.2995 × 0.2808
Longitud de onda (Å)	Cu Kα (λ = 1.5418)
2θ Rango (°)	8.2 a 134.16
Intervalos de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 13
Reflexiones colectadas	18222
Reflexiones independientes [R _{int}]	3403 [R _{int} = 0.0331, R _{sigma} = 0.0204]
Datos/restricciones/parámetros	3403/0/255
Bondad de ajuste	1.055
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0457, wR ₂ = 0.1286
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0627, wR ₂ = 0.1453
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.20/-0.20

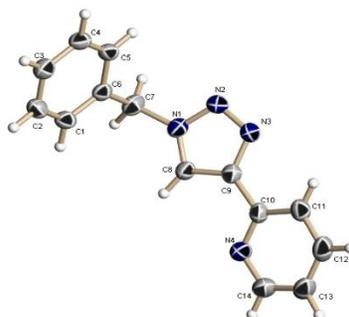
Tabla 29. Distancias de enlace para el compuesto **117b**.

C1	C2	1.383(3)	C8	C9	1.365(2)
C1	C6	1.370(2)	C8	N1	1.338(2)
C2	C3	1.366(3)	C8	C10	1.490(2)
C3	C4	1.362(3)	C9	N3	1.359(2)
C4	C5	1.381(3)	C10	O1	1.4192(19)
C5	C6	1.376(2)	N1	N2	1.3327(19)
C6	C7	1.509(2)	N2	N3	1.316(2)
C7	N1	1.468(2)			

Tabla 30. Ángulos de enlace para el compuesto **117b**

C6	C1	C2	120.65(18)	C8	C9	C10	130.76(16)
C3	C2	C1	120.40(19)	N3	C9	C8	107.02(15)
C4	C3	C2	119.28(19)	N3	C9	C10	122.21(15)
C3	C4	C5	120.6(2)	O1	C10	C9	111.88(13)
C6	C5	C4	120.53(19)	C8	N1	C7	128.98(14)
C1	C6	C5	118.54(16)	N2	N1	C7	119.83(14)
C1	C6	C7	119.67(15)	N2	N1	C8	111.10(13)
C5	C6	C7	121.75(16)	N3	N2	N1	106.57(13)
N1	C7	C6	112.35(13)	N2	N3	C9	109.66(13)
N1	C8	C9	105.64(15)				

Tabla 31. Datos cristalográficos del compuesto **117f**.



Compuesto	117f
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₂ N ₄
Peso molecular	236.28
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Fdd2
a (Å)	29.1797(14)
b (Å)	28.7731(14)
c (Å)	5.8098(3)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	4877.9(4)
Z	16
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.287
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.642
F (000)	1984.0
Tamaño de cristal	0.5353 × 0.3667 × 0.1916
Longitud de onda (Å)	Cu Kα (λ = 1.5418)
2θ Rango (°)	8.64 a 134.12
Intervalos de índice	-34 ≤ h ≤ 34, -34 ≤ k ≤ 34, -4 ≤ l ≤ 6
Reflexiones colectadas	5841
Reflexiones independientes [R _{int}]	1759 [R _{int} = 0.0222, R _{sigma} = 0.0170]
Datos/restricciones/parámetros	1759/1/163
Bondad de ajuste	1.065
Índices finales de R [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0444, wR ₂ = 0.1269
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0502, wR ₂ = 0.1337
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.22/-0.16

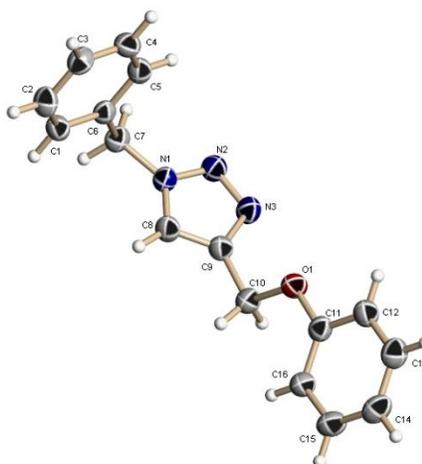
Tabla 32. Distancias de enlace para el compuesto **117f**.

C1	C2	1.375(4)	C9	C10	1.468(3)
C1	C6	1.394(4)	C9	N3	1.361(4)
C2	C3	1.371(5)	C10	C11	1.380(4)
C3	C4	1.380(4)	C10	N4	1.337(4)
C4	C5	1.371(4)	C11	C12	1.385(5)
C5	C6	1.385(4)	C12	C13	1.368(6)
C6	C7	1.502(4)	C13	C14	1.360(6)
C7	N1	1.464(4)	C14	N4	1.330(4)
C8	C9	1.366(4)	N1	N2	1.357(3)
C8	N1	1.336(4)	N2	N3	1.314(4)

Tabla 33. Ángulos de enlace para el compuesto **117f**

C2	C1	C6	120.5(3)	C11	C10	C9	121.8(3)
C3	C2	C1	120.6(3)	N4	C10	C9	116.2(3)
C2	C3	C4	119.4(3)	N4	C10	C11	122.1(3)
C5	C4	C3	120.5(3)	C10	C11	C12	118.2(3)
C4	C5	C6	120.7(3)	C13	C12	C11	120.1(3)
C1	C6	C7	120.3(3)	C14	C13	C12	117.4(3)
C5	C6	C1	118.3(2)	N4	C14	C13	124.5(4)
C5	C6	C7	121.4(3)	C8	N1	C7	129.4(3)
N1	C7	C6	111.9(2)	C8	N1	N2	110.5(3)
N1	C8	C9	105.5(3)	N2	N1	C7	119.8(3)
C8	C9	C10	129.2(3)	N3	N2	N1	106.9(2)
N3	C9	C8	108.1(2)	N2	N3	C9	109.0(3)
N3	C9	C10	122.8(3)	C14	N4	C10	117.8(3)

Tabla 34. Datos cristalográficos del compuesto 117d.



Compuesto	117d
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O
Peso molecular	265.31
Temperatura	293.0
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	5.7388(4)
b (Å)	8.1362(6)
c (Å)	29.4568(18)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1375.39(17)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.281
Coeficiente de adsorción mm ⁻¹	0.661
F (000)	560.0
Tamaño de cristal	0.5056 × 0.2467 × 0.206
Longitud de onda (Å)	CU Kα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	6 a 134.1
Intervalos de índice	-6 ≤ h ≤ 5, -9 ≤ k ≤ 9, -35 ≤ l ≤ 35
Reflexiones colectadas	7265
Reflexiones independientes [R _{int}]	2430 [R _{int} = 0.0287, R _{sigma} = 0.0272]
Datos/restricciones/parámetros	2430/0/181
Bondad de ajuste	1.032
Índices finales de R [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0499, wR ₂ = 0.1243
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0641, wR ₂ = 0.1391
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.15/-0.18

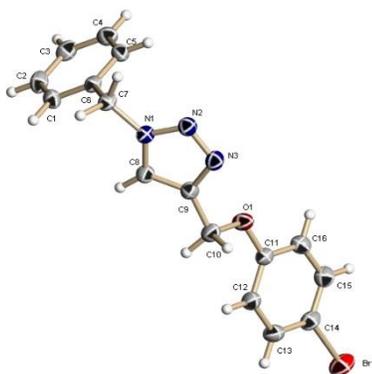
Tabla 35. Distancias de enlace para el compuesto **117d**.

C1	C2	1.398(4)	C9	N3	1.357(3)
C1	C6	1.366(4)	C10	O1	1.434(3)
C2	C3	1.367(4)	C11	C12	1.374(4)
C3	C4	1.364(4)	C11	C16	1.378(4)
C4	C5	1.384(4)	C11	O1	1.380(3)
C5	C6	1.380(4)	C12	C13	1.379(4)
C6	C7	1.511(4)	C13	C14	1.381(5)
C7	N1	1.477(3)	C14	C15	1.355(5)
C8	C9	1.353(4)	C15	C16	1.387(4)
C8	N1	1.342(3)	N1	N2	1.328(3)
C9	C10	1.486(4)	N2	N3	1.314(3)

Tabla 36. Ángulos de enlace para el compuesto **117d**

C6	C1	C2	120.2(3)	C12	C11	C16	120.0(3)
C3	C2	C1	120.0(3)	C12	C11	O1	116.0(2)
C4	C3	C2	120.1(3)	C16	C11	O1	124.0(3)
C3	C4	C5	119.9(3)	C11	C12	C13	120.2(3)
C6	C5	C4	120.7(3)	C12	C13	C14	119.9(3)
C1	C6	C5	119.0(2)	C15	C14	C13	119.6(3)
C1	C6	C7	120.6(3)	C14	C15	C16	121.2(3)
C5	C6	C7	120.3(2)	C11	C16	C15	119.1(3)
N1	C7	C6	112.00(19)	C8	N1	C7	128.7(2)
N1	C8	C9	105.7(2)	N2	N1	C7	120.9(2)
C8	C9	C10	129.8(2)	N2	N1	C8	110.4(2)
C8	C9	N3	107.9(2)	N3	N2	N1	107.50(19)
N3	C9	C10	122.3(2)	N2	N3	C9	108.6(2)
O1	C10	C9	108.8(2)	C11	O1	C10	117.5(2)

Tabla 37. Datos cristalográficos del compuesto 117e.



Compuesto	117e
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ OBr
Peso molecular	344.21
Temperatura	293
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	5.6644(4)
b (Å)	8.1333(4)
c (Å)	32.7009(13)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1506.53(13)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.518
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	3.736
F (000)	696.0
Tamaño de cristal	0.4032 × 0.2823 × 0.1897
Longitud de onda (Å)	Cu Kα (λ = 1.5418)
2θ Rango (°)	10.82 to 134.16
Intervalos de índice	-6 ≤ h ≤ 6, -9 ≤ k ≤ 9, -39 ≤ l ≤ 38
Reflexiones colectadas	8209
Reflexiones independientes [R _{int}]	2674 [R _{int} = 0.0255, R _{sigma} = 0.0240]
Datos/restricciones/parámetros	2674/0/190
Bondad de ajuste	1.047
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0332, wR ₂ = 0.0781
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0398, wR ₂ = 0.0826
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.22/-0.31

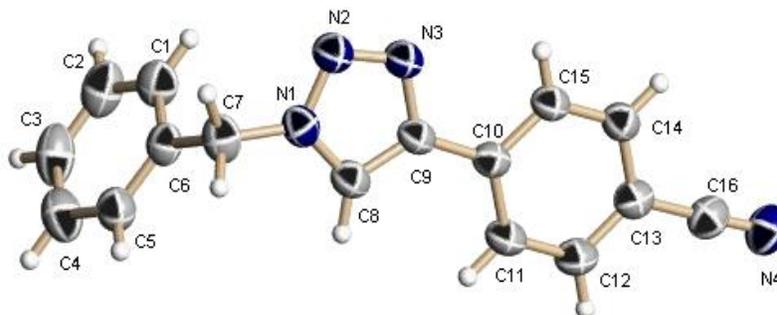
Tabla 38. Distancias de enlace para el compuesto **117e**.

Br1	C14	1.909(3)	C9	N3	1.353(4)
C1	C2	1.395(5)	C10	O1	1.437(4)
C1	C6	1.384(4)	C11	C12	1.383(4)
C2	C3	1.361(5)	C11	C16	1.378(5)
C3	C4	1.368(5)	C11	O1	1.373(3)
C4	C5	1.381(4)	C12	C13	1.390(5)
C5	C6	1.378(4)	C13	C14	1.375(5)
C6	C7	1.513(4)	C14	C15	1.370(4)
C7	N1	1.465(4)	C15	C16	1.384(4)
C8	C9	1.364(4)	N1	N2	1.332(3)
C8	N1	1.337(3)	N2	N3	1.307(3)
C9	C10	1.484(4)			

Tabla 39. Ángulos de enlace para el compuesto **117e**

C6	C1	C2	119.9(3)	O1	C11	C12	124.6(3)
C3	C2	C1	120.1(3)	O1	C11	C16	115.7(3)
C2	C3	C4	120.5(3)	C11	C12	C13	120.2(3)
C3	C4	C5	119.8(3)	C14	C13	C12	118.8(3)
C6	C5	C4	120.8(3)	C13	C14	Br1	119.3(2)
C1	C6	C7	120.7(3)	C15	C14	Br1	118.9(3)
C5	C6	C1	118.9(3)	C15	C14	C13	121.8(3)
C5	C6	C7	120.4(3)	C14	C15	C16	118.8(3)
N1	C7	C6	111.4(2)	C11	C16	C15	120.7(3)
N1	C8	C9	105.6(3)	C8	N1	C7	128.7(3)
C8	C9	C10	130.3(3)	N2	N1	C7	121.0(2)
N3	C9	C8	107.5(2)	N2	N1	C8	110.3(2)
N3	C9	C10	122.2(3)	N3	N2	N1	107.6(2)
O1	C10	C9	107.9(2)	N2	N3	C9	109.0(2)
C16	C11	C12	119.6(3)	C11	O1	C10	117.7(2)

Tabla 40 Datos cristalográficos del compuesto **127g**.



Compuesto	127g
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₂ N ₄
Peso molecular	260.30
Temperatura	298 (K)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Tamaño de cristal	0.5464 × 0.3656 × 0.2679 mm ³
a (Å)	5.8976 (3)
b (Å)	19.9737 (9)
c (Å)	11.9253 (6)
α (°)	90.00
β (°)	102.919
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1369.19(12)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.263
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.625
F (000)	544.0
2θ Rango (°)	8.8 a 134.14
Intervalos de índice	-5 ≤ h ≤ 7, -23 ≤ k ≤ 23, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	12511
Reflexiones independientes [R _{int}]	2437[0.0191]
Datos/restricciones/parámetros	2437/0/181
Bondad de ajuste	1.028
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0405, wR ₂ = 0.1040
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0525, wR ₂ = 0.1147
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.08/-0.16 eÅ ⁻³

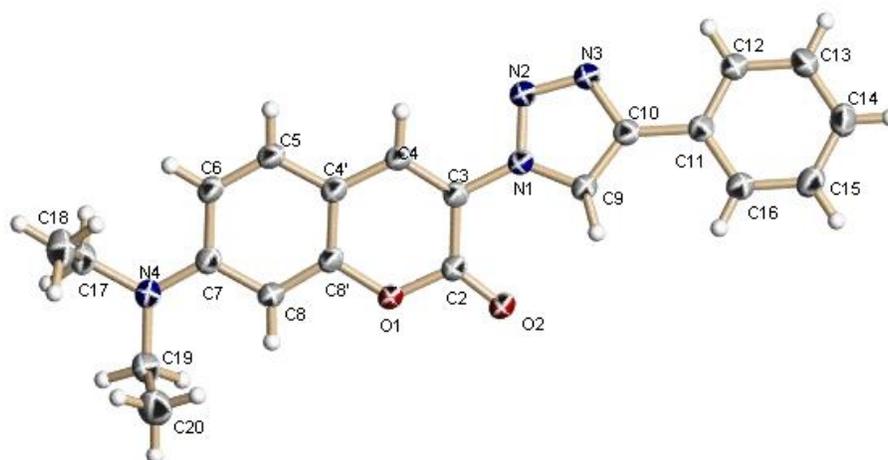
Tabla 41. Distancias de enlace para el compuesto **127g**.

C1	C2	1.371(3)	C9	N3	1.3622(19)
C1	C6	1.371(2)	C10	C11	1.3933(19)
C2	C3	1.359(3)	C10	C15	1.395(2)
C3	C4	1.368(3)	C11	C12	1.374(2)
C4	C5	1.384(3)	C12	C13	1.389(2)
C5	C6	1.376(2)	C13	C14	1.387(2)
C6	C7	1.504(2)	C13	C16	1.442(2)
C7	N1	1.459(2)	C14	C15	1.375(2)
C8	C9	1.367(2)	C16	N4	1.139(2)
C8	N1	1.342(2)	N1	N2	1.3442(18)
C9	C10	1.463(2)	N2	N3	1.3107(19)

Tabla 42. Ángulos de enlace para el compuesto **127g**

C6	C1	C2	121.33(19)	C15	C10	C9	122.13(13)
C3	C2	C1	119.9(2)	C12	C11	C10	121.10(14)
C2	C3	C4	120.01(19)	C11	C12	C13	119.85(14)
C3	C4	C5	120.1(2)	C12	C13	C16	118.77(15)
C6	C5	C4	120.08(19)	C14	C13	C12	119.73(15)
C1	C6	C5	118.60(16)	C14	C13	C16	121.50(15)
C1	C6	C7	120.33(15)	C15	C14	C13	120.18(14)
C5	C6	C7	121.04(16)	C14	C15	C10	120.71(15)
N1	C7	C6	113.12(13)	N4	C16	C13	178.2(2)
N1	C8	C9	105.45(13)	C8	N1	C7	129.55(15)
C8	C9	C10	132.11(13)	C8	N1	N2	110.88(13)
N3	C9	C8	107.28(14)	N2	N1	C7	119.57(15)
N3	C9	C10	120.61(13)	N3	N2	N1	106.62(13)
C11	C10	C9	119.45(13)	N2	N3	C9	109.76(13)
C11	C10	C15	118.41(14)				

Tabla 43 Datos cristalográficos del compuesto 133b.



Compuesto	133b
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂
Peso molecular	360.41
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	monoclinic
Grupo espacial	P ₂ /c
a (Å)	11.7803(4)
b (Å)	19.8443(6)
c (Å)	7.6437(2)
α (°)	90.00
β (°)	98.403(3)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1767.69(9)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.354
Coeficiente de adsorción mm ⁻¹	0.724
F (000)	760.0
Tamaño de cristal	0.5018 × 0.3403 × 0.2714
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	7.58 a 148.9
Intervalos de índice	-14 ≤ h ≤ 14, -24 ≤ k ≤ 24, -8 ≤ l ≤ 9
Reflexiones colectadas	18529
Reflexiones independientes [R _{int}]	3616 [R _{int} = 0.0342, R _{sigma} = 0.0232]
Datos/restricciones/parámetros	3616/0/246
Bondad de ajuste	1.022
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0467, wR ₂ = 0.1259
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0612, wR ₂ = 0.1410
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.37/-0.21

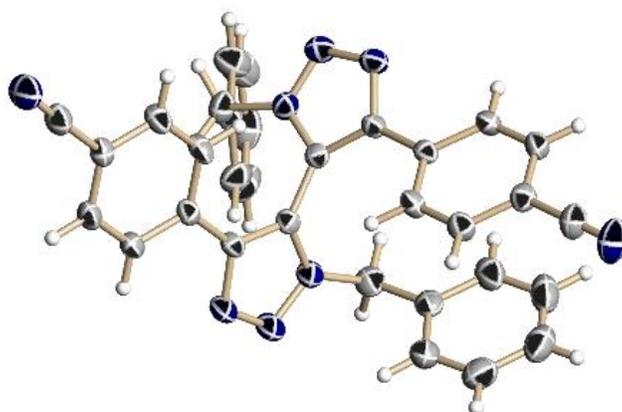
Tabla 44. Distancias de enlace para el compuesto **133b**.

C2	C3	1.460(2)	C10	N3	1.360(2)
C2	O1	1.372(2)	C11	C12	1.388(2)
C2	O2	1.206(2)	C11	C16	1.391(2)
C3	C4	1.348(2)	C12	C13	1.382(3)
C3	N1	1.421(2)	C13	C14	1.379(3)
C4	C4'	1.417(2)	C14	C15	1.385(3)
C5	C6	1.362(2)	C15	C16	1.386(3)
C5	C4'	1.408(2)	C17	C18	1.511(3)
C6	C7	1.422(2)	C17	N4	1.466(2)
C7	C8	1.410(2)	C19	C20	1.503(4)
C7	N4	1.370(2)	C19	N4	1.462(3)
C8	C8'	1.375(2)	C4'	C8'	1.398(2)
C9	C10	1.373(2)	C8'	O1	1.3823(19)
C9	N1	1.351(2)	N1	N2	1.359(2)
C10	C11	1.470(2)	N2	N3	1.304(2)

Tabla 45. Ángulos de enlace para el compuesto **133b**.

O1	C2	C3	115.96(14)	C14	C13	C12	120.67(18)
O2	C2	C3	126.94(16)	C13	C14	C15	118.92(18)
O2	C2	O1	117.08(14)	C14	C15	C16	120.91(18)
C4	C3	C2	121.39(15)	C15	C16	C11	119.99(17)
C4	C3	N1	121.02(14)	N4	C17	C18	115.38(18)
N1	C3	C2	117.58(14)	N4	C19	C20	113.4(2)
C3	C4	C4'	120.69(15)	C5	C4'	C4	125.17(15)
C6	C5	C4'	121.91(15)	C8'	C4'	C4	118.63(15)
C5	C6	C7	121.32(15)	C8'	C4'	C5	116.19(15)
C8	C7	C6	117.32(16)	C8	C8'	C4'	123.39(15)
N4	C7	C6	121.66(15)	C8	C8'	O1	116.88(14)
N4	C7	C8	121.00(16)	O1	C8'	C4'	119.73(15)
C8'	C8	C7	119.83(15)	C9	N1	C3	131.30(14)
N1	C9	C10	104.95(14)	C9	N1	N2	110.27(14)
C9	C10	C11	130.02(15)	N2	N1	C3	118.42(13)
N3	C10	C9	108.05(15)	N3	N2	N1	107.17(14)
N3	C10	C11	121.92(15)	N2	N3	C10	109.55(15)
C12	C11	C10	120.41(15)	C7	N4	C17	120.52(16)
C12	C11	C16	118.83(16)	C7	N4	C19	121.01(16)
C16	C11	C10	120.75(15)	C19	N4	C17	117.83(16)
C13	C12	C11	120.67(17)	C2	O1	C8'	123.37(12)

Tabla 46 Datos cristalográficos del compuesto **139**.



Compuesto	139
Fórmula empírica	C ₃₂ H ₂₂ N ₈
Peso molecular	518.58
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	7.6416(3)
b (Å)	13.1297(6)
c (Å)	13.9904(6)
α (°)	103.378(4)
β (°)	95.070(3)
γ (°)	91.410(3)
Volumen Å ³	1358.78(10)
Z	2
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.267
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.079
F (000)	540.0
Tamaño de cristal	0.5094 × 0.3315 × 0.2559
Longitud de onda (Å)	MoKα (λ = 0.71073)
2θ Rango (°)	5.88 to 52.74
Intervalos de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	32488
Reflexiones independientes [R _{int}]	5559 [R _{int} = 0.0263, R _{sigma} = 0.0185]
Datos/restricciones/parámetros	5559/0/361
Bondad de ajuste	1.026
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0444, wR ₂ = 0.1076
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0669, wR ₂ = 0.1217
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.22/-0.17

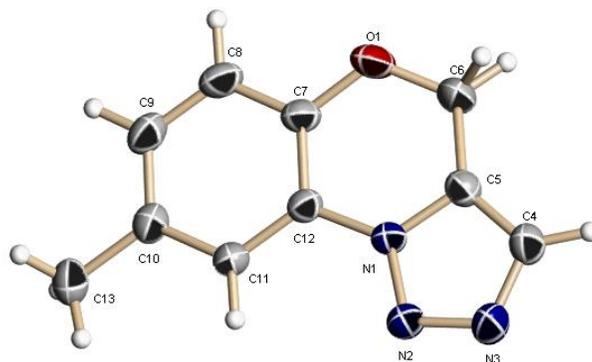
Tabla 47. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **139**.

C1	C2	1.411(3)	C11	C12	1.373(2)	C25	C26	1.464(2)
C1	C6	1.366(2)	C12	C13	1.386(2)	C25	N7	1.3672(19)
C2	C3	1.357(3)	C13	C14	1.387(2)	C26	C27	1.395(2)
C3	C4	1.347(4)	C13	C16	1.443(2)	C26	C31	1.394(2)
C4	C5	1.366(3)	C14	C15	1.373(2)	C27	C28	1.378(2)
C5	C6	1.377(2)	C16	N4	1.139(2)	C28	C29	1.383(2)
C6	C7	1.502(2)	C17	C18	1.380(3)	C29	C30	1.384(2)
C7	N1	1.475(2)	C17	C22	1.383(3)	C29	C32	1.441(2)
C8	C9	1.3824(19)	C18	C19	1.360(4)	C30	C31	1.376(2)
C8	C24	1.4605(19)	C19	C20	1.368(3)	C32	N8	1.142(2)
C8	N1	1.3624(18)	C20	C21	1.378(3)	N1	N2	1.3403(18)
C9	C10	1.4662(19)	C21	C22	1.380(3)	N2	N3	1.3146(18)
C9	N3	1.3644(18)	C22	C23	1.507(2)	N5	N6	1.3448(18)
C10	C11	1.3922(19)	C23	N5	1.469(2)	N6	N7	1.314(2)
C10	C15	1.390(2)	C24	C25	1.385(2)			

Tabla 48. Ángulos de enlace (°) para el compuesto 139.

C6	C1	C2	119.91(19)	C17	C22	C23	119.83(18)
C3	C2	C1	119.2(2)	C21	C22	C17	118.39(19)
C4	C3	C2	121.4(2)	C21	C22	C23	121.77(16)
C3	C4	C5	119.2(2)	N5	C23	C22	112.81(14)
C4	C5	C6	122.0(2)	C25	C24	C8	131.95(13)
C1	C6	C5	118.30(18)	N5	C24	C8	123.02(13)
C1	C6	C7	121.36(16)	N5	C24	C25	104.69(12)
C5	C6	C7	120.34(17)	C24	C25	C26	131.07(13)
N1	C7	C6	112.44(13)	N7	C25	C24	107.69(13)
C9	C8	C24	134.43(13)	N7	C25	C26	121.24(13)
N1	C8	C9	104.21(12)	C27	C26	C25	119.96(13)
N1	C8	C24	121.30(12)	C31	C26	C25	121.98(13)
C8	C9	C10	130.90(12)	C31	C26	C27	118.05(14)
N3	C9	C8	108.18(12)	C28	C27	C26	120.97(15)
N3	C9	C10	120.79(12)	C27	C28	C29	120.05(14)
C11	C10	C9	120.46(12)	C28	C29	C30	119.77(15)
C15	C10	C9	120.65(12)	C28	C29	C32	121.44(14)
C15	C10	C11	118.87(13)	C30	C29	C32	118.78(15)
C12	C11	C10	120.76(14)	C31	C30	C29	120.04(15)
C11	C12	C13	119.69(14)	C30	C31	C26	121.09(14)
C12	C13	C14	120.21(14)	N8	C32	C29	177.74(19)
C12	C13	C16	120.40(15)	C8	N1	C7	129.66(13)
C14	C13	C16	119.39(15)	N2	N1	C7	119.41(13)
C15	C14	C13	119.73(14)	N2	N1	C8	110.92(12)
C14	C15	C10	120.74(14)	N3	N2	N1	107.63(12)
N4	C16	C13	179.4(2)	N2	N3	C9	109.06(12)
C18	C17	C22	120.6(2)	C24	N5	C23	129.69(13)
C19	C18	C17	120.3(2)	N6	N5	C23	119.46(13)
C18	C19	C20	119.9(2)	N6	N5	C24	110.61(13)
C19	C20	C21	120.3(2)	N7	N6	N5	107.61(12)
C20	C21	C22	120.6(2)	N6	N7	C25	109.38(13)

Tabla 49 Datos cristalográficos del compuesto **143e**.



Compuesto	143e
Fórmula empírica	C ₁₀ H ₉ N ₃ O
Peso molecular	187.20
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	monoclinic
Grupo espacial	P2 ₁
a (Å)	7.7373(7)
b (Å)	10.2794(8)
c (Å)	11.2872(8)
α (°)	90.00
β (°)	96.285(8)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	892.33(12)
Z	2
Densidad (calculada) mg/mm ³	0.697
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.387
F (000)	196.0
Tamaño de cristal	0.25 × 23 × 38
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	7.88 to 147.14
Intervalos de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 13
Reflexiones colectadas	9181
Reflexiones independientes [R _{int}]	3355 [R _{int} = 0.0254, R _{sigma} = 0.0240]
Datos/restricciones/parámetros	3355/1/255
Bondad de ajuste	1.043
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0556, wR ₂ = 0.1454
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0797, wR ₂ = 0.1669
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.30/-0.30

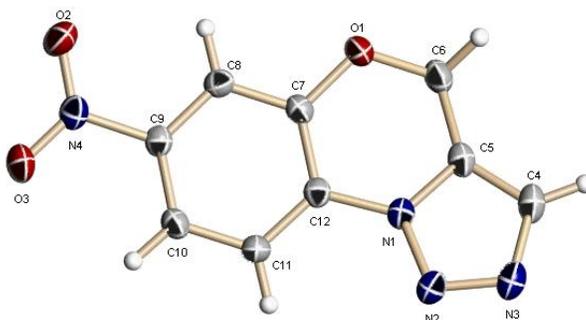
Tabla 50. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **143e**.

O1	C6	1.355(10)
O1	C7	1.315(9)
N1	N2	1.341(5)
N1	C5	1.340(8)
N1	C12	1.417(8)
N2	N3	1.318(9)
N3	C4	1.369(8)
C4	C5	1.361(8)
C5	C6	1.484(9)
C7	C8	1.417(9)
C7	C12	1.392(8)
C8	C9	1.361(13)
C9	C10	1.377(10)
C10	C11	1.377(9)
C10	C13	1.507(12)
C11	C12	1.388(9)

Tabla 51. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **143e**.

C7	O1	C6	123.6(6)	O1	C7	C12	123.3(6)
N2	N1	C12	125.2(5)	C12	C7	C8	115.8(7)
C5	N1	N2	111.1(5)	C9	C8	C7	121.5(6)
C5	N1	C12	123.6(5)	C8	C9	C10	121.5(7)
N3	N2	N1	107.2(6)	C9	C10	C13	121.4(7)
N2	N3	C4	108.3(5)	C11	C10	C9	118.9(7)
C5	C4	N3	108.3(7)	C11	C10	C13	119.6(7)
N1	C5	C4	105.1(6)	C10	C11	C12	120.0(6)
N1	C5	C6	118.4(6)	C7	C12	N1	114.5(6)
C4	C5	C6	136.6(7)	C11	C12	N1	123.2(5)
O1	C6	C5	115.3(6)	C11	C12	C7	122.3(6)
O1	C7	C8	120.9(6)				

Tabla 52 Datos cristalográficos del compuesto 143h.



Compuesto	143h
Fórmula empírica	C ₉ H ₆ N ₄ O ₃
Peso molecular	218.18
Temperatura (°K)	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a (Å)	11.2498(4)
b (Å)	5.5569(2)
c (Å)	14.4152(5)
α (°)	90.00
β (°)	99.207(4)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	889.55(5)
Z	3
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.222
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.815
F (000)	336.0
Tamaño de cristal	0.15 × .11 × 0.08
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	9.28 to 147.16
Intervalos de índice	-13 ≤ h ≤ 13, -6 ≤ k ≤ 5, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	8767
Reflexiones independientes [R _{int}]	1772 [R _{int} = 0.0251, R _{sigma} = 0.0163]
Datos/restricciones/parámetros	1772/0/145
Bondad de ajuste	1.038
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0366, wR ₂ = 0.0965
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0469, wR ₂ = 0.1047
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.14/-0.21

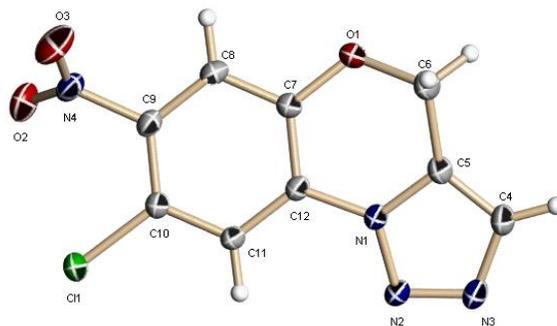
Tabla 53. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **143h**.

O1	C6	1.4416(19)	N4	C9	1.4685(18)
O1	C7	1.3647(17)	C4	C5	1.361(2)
O2	N4	1.2216(18)	C5	C6	1.487(2)
O3	N4	1.2178(17)	C7	C8	1.381(2)
N1	N2	1.3576(17)	C7	C12	1.394(2)
N1	C5	1.3506(19)	C8	C9	1.3819(19)
N1	C12	1.4053(17)	C9	C10	1.377(2)
N2	N3	1.3059(19)	C10	C11	1.381(2)
N3	C4	1.357(2)	C11	C12	1.382(2)

Tabla 54. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **143h**.

C7	O1	C6	118.38(12)	O1	C6	C5	112.18(12)
N2	N1	C12	124.51(12)	O1	C7	C8	117.92(13)
C5	N1	N2	111.58(12)	O1	C7	C12	122.80(13)
C5	N1	C12	123.61(13)	C8	C7	C12	119.12(13)
N3	N2	N1	105.90(13)	C7	C8	C9	118.31(13)
N2	N3	C4	109.67(13)	C8	C9	N4	118.00(13)
O2	N4	C9	118.28(13)	C10	C9	N4	118.67(13)
O3	N4	O2	123.58(13)	C10	C9	C8	123.30(13)
O3	N4	C9	118.14(14)	C9	C10	C11	118.09(13)
N3	C4	C5	108.96(14)	C10	C11	C12	119.73(14)
N1	C5	C4	103.88(15)	C7	C12	N1	115.80(12)
N1	C5	C6	118.55(13)	C11	C12	N1	122.74(13)
C4	C5	C6	137.49(15)	C11	C12	C7	121.43(13)

Tabla 55 Datos cristalográficos del compuesto **143i**.



Compuesto	143i
Fórmula empírica	C ₈ H ₄ N ₃ OCl
Peso molecular	193.59
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a (Å)	16.3146(3)
b (Å)	13.6645(2)
c (Å)	9.1416(2)
α (°)	90.00
β (°)	102.439(2)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1990.11(7)
Z	9
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.454
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	3.521
F (000)	882.0
Tamaño de cristal	026 × 28 × 18
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	8.52 a 146.92
Intervalos de índice	-20 ≤ h ≤ 20, -16 ≤ k ≤ 16, -10 ≤ l ≤ 11
Reflexiones colectadas	19651
Reflexiones independientes [R _{int}]	3954 [R _{int} = 0.0374, R _{sigma} = 0.0219]
Datos/restricciones/parámetros	3954/0/307
Bondad de ajuste	1.036
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0443, wR ₂ = 0.1193
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0535, wR ₂ = 0.1273
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.41/-0.29

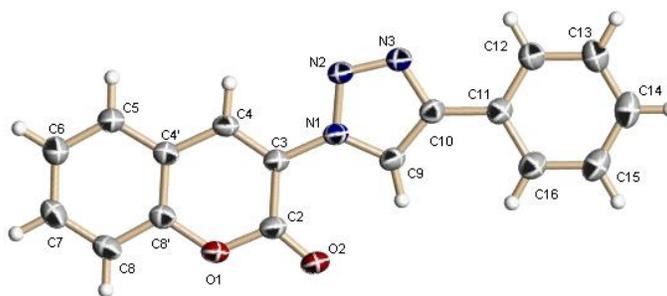
Tabla 56. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **143i**.

C11	C10	1.727(2)	N4	C9	1.468(3)
O1	C6	1.433(3)	C4	C5	1.360(3)
O1	C7	1.361(3)	C5	C6	1.483(3)
O2	N4	1.223(3)	C7	C8	1.382(3)
O3	N4	1.206(3)	C7	C12	1.399(3)
N1	N2	1.350(2)	C8	C9	1.385(3)
N1	C5	1.350(3)	C9	C10	1.386(3)
N1	C12	1.407(2)	C10	C11	1.386(3)
N2	N3	1.307(3)	C11	C12	1.377(3)
N3	C4	1.355(3)			

Tabla 57. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **143i**.

C7	O1	C6	117.38(18)	O1	C7	C8	118.38(18)
N2	N1	C5	111.48(17)	O1	C7	C12	122.19(18)
N2	N1	C12	125.38(17)	C8	C7	C12	119.34(19)
C5	N1	C12	123.05(18)	C7	C8	C9	118.27(19)
N3	N2	N1	106.10(17)	C8	C9	N4	117.38(18)
N2	N3	C4	109.61(18)	C8	C9	C10	122.49(18)
O2	N4	C9	118.0(2)	C10	C9	N4	120.11(19)
O3	N4	O2	124.7(2)	C9	C10	C11	121.47(16)
O3	N4	C9	117.3(2)	C11	C10	C11	119.35(16)
N3	C4	C5	108.8(2)	C11	C10	C9	119.12(19)
N1	C5	C4	104.05(19)	C12	C11	C10	118.81(18)
N1	C5	C6	118.4(2)	C7	C12	N1	115.96(18)
C4	C5	C6	137.4(2)	C11	C12	N1	122.11(18)
O1	C6	C5	112.36(19)	C11	C12	C7	121.92(18)

Tabla 58 Datos cristalográficos del compuesto **146a**.



Compuesto	146a
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂
Peso molecular	289.29
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a (Å)	12.9013(6)
b (Å)	7.3232(3)
c (Å)	15.7261(7)
α (°)	90.00
β (°)	113.248(5)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1365.14(10)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.408
Coeficiente de adsorción mm ⁻¹	0.780
F (000)	600.0
Tamaño de cristal	0.3754 × 0.3031 × 0.16
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	7.56 a 149
Intervalos de índice	-16 ≤ h ≤ 14, -9 ≤ k ≤ 8, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexiones colectadas	14623
Reflexiones independientes [R _{int}]	2786 [R _{int} = 0.0306, R _{sigma} = 0.0194]
Datos/restricciones/parámetros	2786/0/199
Bondad de ajuste	1.069
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0456, wR ₂ = 0.1215
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0540, wR ₂ = 0.1310
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.22/-0.20

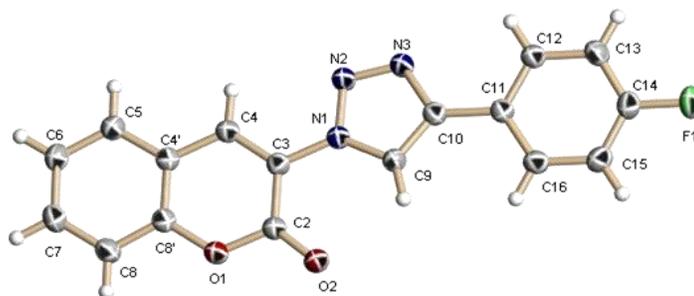
Tabla 59. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **146a**.

C2	C3	1.4657(19)	C10	C11	1.471(2)
C2	O1	1.371(2)	C10	N3	1.359(2)
C2	O2	1.197(2)	C11	C12	1.382(2)
C3	C4	1.338(2)	C11	C16	1.392(2)
C3	N1	1.4207(19)	C12	C13	1.388(3)
C4	C4'	1.437(2)	C13	C14	1.367(3)
C5	C6	1.375(2)	C14	C15	1.379(3)
C5	C4'	1.397(2)	C15	C16	1.388(3)
C6	C7	1.380(3)	C4'	C8'	1.387(2)
C7	C8	1.373(3)	C8'	O1	1.3789(19)
C8	C8'	1.382(2)	N1	N2	1.3562(17)
C9	C10	1.363(2)	N2	N3	1.300(2)
C9	N1	1.3491(19)			

Tabla 60. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **146a**.

O1	C2	C3	115.67(13)	C11	C12	C13	120.62(18)
O2	C2	C3	127.42(16)	C14	C13	C12	120.4(2)
O2	C2	O1	116.90(14)	C13	C14	C15	119.90(18)
C4	C3	C2	121.83(14)	C14	C15	C16	120.07(18)
C4	C3	N1	121.44(12)	C15	C16	C11	120.38(18)
N1	C3	C2	116.72(13)	C5	C4	C4	123.88(14)
C3	C4	C4'	120.46(13)	C8'	C4'	C4	118.07(14)
C6	C5	C4'	120.02(16)	C8'	C4'	C5	118.05(15)
C5	C6	C4'	120.57(17)	C8	C8'	C4'	122.13(15)
C8	C7	C6	120.68(16)	O1	C8'	C8	117.20(14)
C7	C8	C8'	118.55(15)	O1	C8'	C4'	120.67(14)
N1	C9	C10	105.32(13)	C9	N1	C3	131.72(12)
C9	C10	C11	130.26(14)	C9	N1	N2	110.08(12)
N3	C10	C9	107.85(14)	N2	N1	C3	118.20(12)
N3	C10	C11	121.81(14)	N3	N2	N1	107.00(12)
C12	C11	C10	120.77(14)	N2	N3	C10	109.75(13)
C12	C11	C16	118.63(16)	C2	O1	C8'	123.30(11)
C16	C11	C10	120.57(15)				

Tabla 61 Datos cristalográficos del compuesto **146e**.



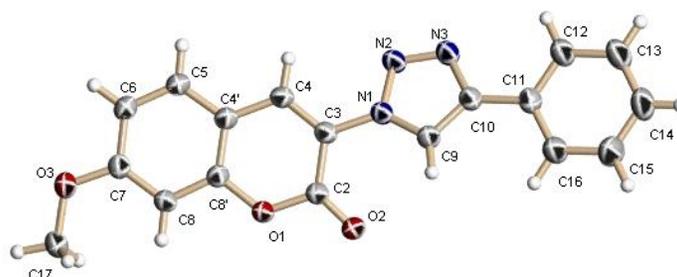
Compuesto	146e
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₀ N ₃ O ₂ F
Peso molecular	307.28
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	5.8032(3)
b (Å)	7.5652(4)
c (Å)	15.7517(7)
α (°)	79.805(4)
β (°)	89.756(4)
γ (°)	84.314(4)
Volumen Å ³	677.21(6)
Z	2
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.507
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.933
F (000)	316.0
Tamaño de cristal	0.6567 × 0.5217 × 0.3536
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	5.7 to 149
Intervalos de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 8, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexiones colectadas	11484
Reflexiones independientes [R _{int}]	2775 [R _{int} = 0.0678, R _{sigma} = 0.0290]
Datos/restricciones/parámetros	2775/0/208
Bondad de ajuste	1.046
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0501, wR ₂ = 0.1349
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0591, wR ₂ = 0.1493
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.21/-0.21

Tabla 62. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **146e**.

C2	C3	1.465(2)	C10	C11	1.469(2)
C2	O1	1.3695(19)	C10	N3	1.364(2)
C2	O2	1.1992(19)	C11	C12	1.390(2)
C3	C4	1.342(2)	C11	C16	1.392(2)
C3	N1	1.4252(19)	C12	C13	1.383(2)
C4	C4'	1.435(2)	C13	C14	1.378(3)
C5	C6	1.378(2)	C14	C15	1.367(3)
C5	C4'	1.397(2)	C14	F1	1.3579(19)
C6	C7	1.386(3)	C15	C16	1.381(2)
C7	C8	1.382(2)	C4'	C8'	1.393(2)
C8	C8'	1.382(2)	C8'	O1	1.3757(19)
C9	C10	1.365(2)	N1	N2	1.3562(18)
C9	N1	1.3537(19)	N2	N3	1.298(2)

Tabla 63. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **146e**.

O1	C2	C3	115.81(13)	C14	C13	C12	118.04(16)
O2	C2	C3	126.73(15)	C15	C14	C13	122.63(16)
O2	C2	O1	117.46(14)	F1	C14	C13	118.32(16)
C4	C3	C2	121.78(14)	F1	C14	C15	119.05(16)
C4	C3	N1	121.13(13)	C14	C15	C16	118.75(16)
N1	C3	C2	117.09(13)	C15	C16	C11	120.68(15)
C3	C4	C4'	120.33(14)	C5	C4'	C4	123.52(15)
C6	C5	C4'	120.23(16)	C8'	C4'	C4	118.13(14)
C5	C6	C7	120.08(16)	C8'	C4'	C5	118.35(15)
C8	C7	C6	121.02(16)	C8	C8'	C4'	121.96(15)
C8'	C8	C7	118.35(16)	O1	C8'	C8	117.54(14)
N1	C9	C10	104.88(13)	O1	C8'	C4'	120.50(14)
C9	C10	C11	130.37(14)	C9	N1	C3	131.46(13)
N3	C10	C9	108.05(14)	C9	N1	N2	110.35(13)
N3	C10	C11	121.57(14)	N2	N1	C3	118.19(12)
C12	C11	C10	120.35(14)	N3	N2	N1	107.07(13)
C12	C11	C16	118.77(15)	N2	N3	C10	109.65(13)
C16	C11	C10	120.88(14)	C2	O1	C8'	123.44(12)
C13	C12	C11	121.11(15)				

Tabla 64 Datos cristalográficos del compuesto **146f**.

Compuesto	146f
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃
Peso molecular	319.31
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a (Å)	5.17677(17)
b (Å)	9.5698(3)
c (Å)	30.6216(9)
α (°)	90.00
β (°)	92.127(3)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1515.96(8)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.399
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.807
F (000)	664.0
Tamaño de cristal	0.1865 × 0.0547 × 0.0547
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	5.78 a 155.36
Intervalos de índice	-6 ≤ h ≤ 6, -12 ≤ k ≤ 12, -38 ≤ l ≤ 38
Reflexiones colectadas	53243
Reflexiones independientes [R _{int}]	3210 [R _{int} = 0.0725, R _{sigma} = 0.0227]
Datos/restricciones/parámetros	3210/0/218
Bondad de ajuste	1.037
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0456, wR ₂ = 0.1057
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0689, wR ₂ = 0.1224
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.14/-0.20

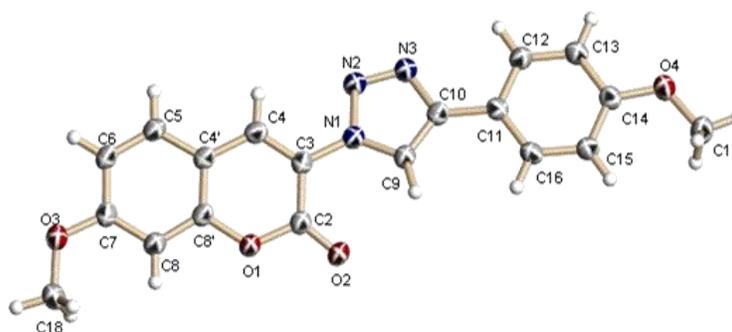
Tabla 65. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **146f**.

O1	C2	1.366(2)	C5	C4'	1.406(2)
O1	C8'	1.3764(19)	C6	C7	1.400(3)
O2	C2	1.203(2)	C7	C8	1.382(2)
O3	C7	1.357(2)	C8	C8'	1.382(2)
O3	C17	1.425(2)	C9	C10	1.362(2)
N1	N2	1.3575(19)	C10	C11	1.471(2)
N1	C3	1.416(2)	C11	C12	1.379(3)
N1	C9	1.356(2)	C11	C16	1.379(3)
N2	N3	1.306(2)	C12	C13	1.378(3)
N3	C10	1.361(2)	C13	C14	1.366(4)
C2	C3	1.460(2)	C14	C15	1.353(4)
C3	C4	1.348(2)	C15	C16	1.381(3)
C4	C4'	1.424(2)	C4'	C8'	1.390(2)
C5	C6	1.369(3)			

Tabla 66. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **146f**.

C2	O1	C8'	123.02(13)	C7	C8	C8'	117.84(16)
C7	O3	C17	117.99(15)	N1	C9	C10	105.36(15)
N2	N1	C3	119.31(13)	N3	C10	C9	107.91(16)
C9	N1	N2	110.07(14)	N3	C10	C11	121.61(16)
C9	N1	C3	130.57(14)	C9	C10	C11	130.47(17)
N3	N2	N1	106.86(14)	C12	C11	C10	120.92(18)
N2	N3	C10	109.80(14)	C12	C11	C16	117.96(19)
O1	C2	C3	116.38(14)	C16	C11	C10	121.12(18)
O2	C2	O1	117.35(15)	C11	C12	C13	120.8(2)
O2	C2	C3	126.27(17)	C14	C13	C12	120.4(2)
N1	C3	C2	116.84(15)	C15	C14	C13	119.5(2)
C4	C3	N1	121.82(15)	C14	C15	C16	120.7(2)
C4	C3	C2	121.34(16)	C11	C16	C15	120.7(2)
C3	C4	C4'	120.27(15)	C5	C4'	C4	124.13(15)
C6	C5	C4'	120.66(16)	C8'	C4'	C4	118.58(15)
C5	C6	C7	120.25(16)	C8'	C4'	C5	117.29(16)
O3	C7	C6	115.24(16)	O1	C8'	C8	116.31(15)
O3	C7	C8	124.08(17)	O1	C8'	C4'	120.41(15)
C8	C7	C6	120.68(17)	C8	C8'	C4'	123.28(16)

Tabla 67 Datos cristalográficos del compuesto **146g**.



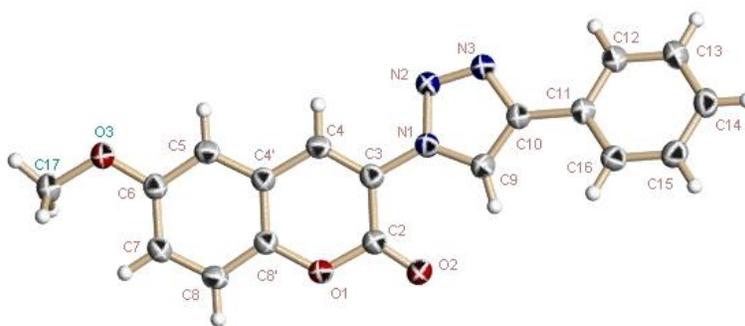
Compuesto	146g
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄
Peso molecular	349.34
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a (Å)	7.2786(3)
b (Å)	5.9228(3)
c (Å)	36.7067(16)
α (°)	90.00
β (°)	90.466(5)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1582.36(12)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.466
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.873
F (000)	728.0
Tamaño de cristal	0.1872 × 0.153 × 0.1185
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	9.64 a 148.88
Intervalos de índice	-9 ≤ h ≤ 8, -7 ≤ k ≤ 7, -45 ≤ l ≤ 45
Reflexiones colectadas	9333
Reflexiones independientes [R _{int}]	3129 [R _{int} = 0.0186, R _{sigma} = 0.0193]
Datos/restricciones/parámetros	3129/0/237
Bondad de ajuste	1.057
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0424, wR ₂ = 0.1079
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0566, wR ₂ = 0.1178
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.12/-0.17

Tabla 68. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **146g**.

O1	C2	1.3749(19)	C5	C6	1.363(2)
O1	C8'	1.3798(18)	C5	C4'	1.405(2)
O2	C2	1.2019(19)	C6	C7	1.399(2)
O3	C7	1.353(2)	C7	C8	1.387(2)
O3	C18	1.431(2)	C8	C8'	1.384(2)
O4	C14	1.3594(19)	C9	C10	1.367(2)
O4	C17	1.420(2)	C10	C11	1.469(2)
N1	N2	1.3607(19)	C11	C12	1.391(2)
N1	C3	1.417(2)	C11	C16	1.383(2)
N1	C9	1.356(2)	C12	C13	1.375(2)
N2	N3	1.299(2)	C13	C14	1.380(2)
N3	C10	1.367(2)	C14	C15	1.387(2)
C2	C3	1.458(2)	C15	C16	1.390(2)
C3	C4	1.344(2)	C4'	C8'	1.385(2)
C4	C4'	1.424(2)			

Tabla 69. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **146g**.

C2	O1	C8'	123.23(13)	N1	C9	C10	105.30(15)
C7	O3	C18	118.11(13)	N3	C10	C11	120.51(15)
C14	O4	C17	118.95(14)	C9	C10	N3	107.69(15)
N2	N1	C3	118.02(13)	C9	C10	C11	131.77(16)
C9	N1	N2	110.00(14)	C12	C11	C10	119.72(15)
C9	N1	C3	131.97(14)	C16	C11	C10	122.63(15)
N3	N2	N1	107.12(13)	C16	C11	C12	117.65(16)
N2	N3	C10	109.88(14)	C13	C12	C11	120.92(16)
O1	C2	C3	116.06(14)	C12	C13	C14	121.11(16)
O2	C2	O1	117.02(15)	O4	C14	C13	115.68(15)
O2	C2	C3	126.93(16)	O4	C14	C15	125.35(16)
N1	C3	C2	117.65(13)	C13	C14	C15	118.97(16)
C4	C3	N1	121.29(15)	C14	C15	C16	119.48(16)
C4	C3	C2	121.05(15)	C11	C16	C15	121.85(16)
C3	C4	C4'	121.06(15)	C5	C4'	C4	124.97(15)
C6	C5	C4'	121.55(16)	C8'	C4'	C4	118.35(14)
C5	C6	C7	120.13(15)	C8'	C4'	C5	116.67(15)
O3	C7	C6	115.42(14)	O1	C8'	C8	116.39(14)
O3	C7	C8	124.44(16)	O1	C8'	C4'	120.23(14)
C8	C7	C6	120.15(16)	C8	C8'	C4'	123.38(15)
C8'	C8	C7	118.12(15)				

Tabla 70 Datos cristalográficos del compuesto **146h**.

Compuesto	146h
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃
Peso molecular	319.31
Temperatura	293(2)
Sistema cristalino	monoclinic
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a (Å)	14.0621(5)
b (Å)	6.4884(3)
c (Å)	17.3730(7)
α (°)	90.00
β (°)	111.527(4)
γ (°)	90.00
Volumen Å ³	1474.55(10)
Z	4
Densidad (calculada) mg/mm ³	1.438
Coefficiente de adsorción mm ⁻¹	0.829
F (000)	664.0
Tamaño de cristal	0.4504 × 0.2365 × 0.1107
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ Rango (°)	6.96 to 134.14
Intervalos de índice	-16 ≤ h ≤ 16, -7 ≤ k ≤ 6, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexiones colectadas	13711
Reflexiones independientes [R _{int}]	2638 [R _{int} = 0.0296, R _{sigma} = 0.0181]
Datos/restricciones/parámetros	2638/0/218
Bondad de ajuste	1.040
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0382, wR ₂ = 0.0987
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0479, wR ₂ = 0.1076
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.12/-0.23

Tabla 71. Distancias de enlace (Å) para el compuesto **146h**.

C1	C2	1.3603(19)	C5	C4'	1.395(2)
O1	C8'	1.3849(17)	C6	C7	1.402(2)
O2	C2	1.2031(19)	C7	C8	1.378(2)
O3	C6	1.3650(18)	C8	C8'	1.375(2)
O3	C17	1.419(2)	C9	C10	1.361(2)
N1	N2	1.3551(17)	C10	C11	1.470(2)
N1	C3	1.4201(19)	C11	C12	1.390(2)
N1	C9	1.3562(19)	C11	C16	1.391(2)
N2	N3	1.3011(19)	C12	C13	1.385(2)
N3	C10	1.3654(19)	C13	C14	1.384(2)
C2	C3	1.464(2)	C14	C15	1.374(3)
C3	C4	1.346(2)	C15	C16	1.382(2)
C4	C4'	1.434(2)	C4'	C8'	1.396(2)
C5	C6	1.382(2)			

Tabla 72. Ángulos de enlace (°) para el compuesto **146h**.

C2	O1	C8'	123.09(12)	C8'	C8	C7	119.23(14)
C6	O3	C17	118.32(12)	N1	C9	C10	105.34(13)
N2	N1	C3	119.33(12)	N3	C10	C11	122.43(13)
N2	N1	C9	110.09(12)	C9	C10	N3	107.74(13)
C9	N1	C3	130.53(12)	C9	C10	C11	129.83(14)
N3	N2	N1	107.02(12)	C12	C11	C10	121.08(14)
N2	N3	C10	109.80(13)	C12	C11	C16	118.59(14)
O1	C2	C3	116.38(13)	C16	C11	C10	120.32(14)
O2	C2	O1	117.23(14)	C13	C12	C11	120.51(15)
O2	C2	C3	126.39(15)	C14	C13	C12	120.28(16)
N1	C3	C2	116.98(13)	C15	C14	C13	119.49(16)
C4	C3	N1	121.59(13)	C14	C15	C16	120.54(16)
C4	C3	C2	121.42(14)	C15	C16	C11	120.56(16)
C3	C4	C4'	120.37(13)	C5	C4'	C4	123.67(13)
C6	C5	C4'	120.27(13)	C5	C4'	C4'	118.24(13)
O3	C6	C5	115.74(13)	C8'	C4'	C4	118.09(13)
O3	C6	C7	124.14(14)	O1	C8'	C4'	120.39(13)
C5	C6	C7	120.13(14)	C8	C8'	O1	117.54(13)
C8	C7	C6	120.07(14)	C8	C8'	C4'	122.07(13)