



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**“Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol  
vía RMC Ugi-azida/pos-condensación”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

**QFB. CESIA MANUELLA AGUILAR MORALES**

ASESOR DE TESIS:

**D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA**

CO-ASESOR DE TESIS:

**D.Q. CARLOS JESÚS CORTÉS GARCÍA**



MORELIA, MICHOACÁN, JUNIO 2019.



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la Beca de Maestría con registro **No. 818154**. Proyecto 2.8 “Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos obtenidos por RMC Ugi-azida.”



El trabajo de tesis se publicó en la revista Synthetic Communications.

- DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1616301>

SYNTHETIC COMMUNICATIONS®  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1616301>



## Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3 triazoles hybrids via Ugi-azide/CuAAC

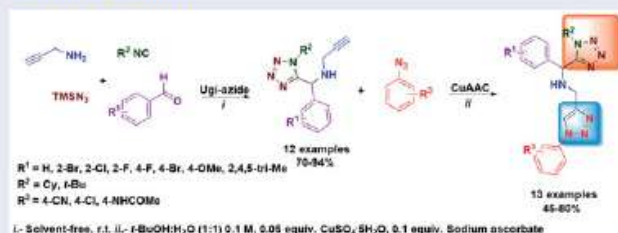
Cesia M. Aguilar-Morales<sup>a</sup>, Denisse de Loera<sup>b</sup>, Claudia Contreras-Celedón<sup>a</sup>, Carlos J. Cortés-García<sup>a</sup> , and Luis Chacón-García<sup>a</sup> 

<sup>a</sup>Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia, Mexico; <sup>b</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico

### ABSTRACT

A new synthetic strategy to obtain new linked 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3-triazoles via the Ugi-azide reaction followed by a copper-catalyzed alkyne-azide reaction (CuAAC) was developed. This strategy used solvent-free conditions for the Ugi-azide reaction. This two-step strategy affords the products in moderate to good yields. To the best of our knowledge, this is the first report using the CuAAC reaction as a post-condensation process in an Ugi-azide reaction and therefore, the first describing the synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole (1,5-DS-T) linked to the 1,2,3-triazole moiety, which are molecules that may have potential applications in medicinal chemistry.

### GRAPHICAL ABSTRACT



### ARTICLE HISTORY




Received 16 March 2019


### KEYWORDS

1,5-Disubstituted tetrazole; 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles; hybrids compounds; multicomponent reaction; Ugi-azide

## Introduction

Molecular hybridization is now considered a powerful strategy for designing new biologically active compounds. This approach makes the drug discovery process more efficient, particularly for compounds containing two or more biologically relevant moieties that act synergistically.<sup>[1]</sup> An efficient approach to synthesizing such compounds is multicomponent reaction (MCR)/Post-condensation which has permitted the synthesis of

**CONTACT** Luis Chacón-García  lchacon@umich.mx; Carlos J. Cortés-García  ccortes@umich.mx  Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán C.P. 58033, Mexico.

 Supplemental data for this article can be accessed on the publisher's website.

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at [www.tandfonline.com/lsyc](http://www.tandfonline.com/lsyc).

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

---

Este trabajo fue presentado en:

**“Síntesis de Bis-heterociclos nitrogenados mediante un doble proceso Ugi-Azida/CuCAA”.**

**Cesia Manuella Aguilar Morales**, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortes García.

1<sup>er</sup> Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, del 31 de Julio al 4 de agosto de 2017 llevado a cabo en Morelia, Michoacán, México.

**“Síntesis de compuestos híbridos nitrogenados vía una reacción de Ugi-Azida/Post-condensación”.**

**Cesia Manuella Aguilar Morales**, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortes García.

12° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el sexto Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, el 6 de octubre de 2017 llevado a cabo en Morelia, Michoacán.

**“Síntesis de compuestos híbridos nitrogenados”.**

**Cesia Manuella Aguilar Morales**, Luis Chacón García, Denisse Atenea de Loera Carrera, Carlos Jesús Cortes García.

XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, 22 y 23 de marzo de 2018 llevado a cabo en Mérida, Yucatán.

**“Estudios docking de tetrazoles 1,5-disustituidos como posibles inhibidores a la enzima transcriptasa reversa HIV-1”.**

---

**Cesia Manuella Aguilar Morales, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortes  
García.**

2do Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones  
Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, del  
2 al 6 de Julio de 2018 llevado a cabo en Morelia, Michoacán, México.

**“Síntesis de bis-heterociclos nitrogenados”.**

**Cesia Manuella Aguilar Morales, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortes  
García.**

13° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro  
de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, el 19 de octubre de 2018  
llevado a cabo en Morelia, Michoacán.

## AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, Manuel Aguilar y Martha Morales por haberme dado la vida y forjado como la persona que soy. Han estado en todo momento conmigo apoyándome, gracias por todo su amor, sacrificios y esfuerzos.

A mis hermanos, Arcelia, Antonio por ser ejemplos a seguir, apoyarme y comprenderme en todo momento, por sus palabras de aliento. En especial a mi hermana Anabelly por todo el apoyo, su motivación y consejos recibidos.

A mi hijo Manuel por ser mi motor de vida y fuente de motivación, por darme alegría y felicidad a mis días.

A Erick por todo su apoyo, comprensión y cariño.

A mis tías Quintila Aguilar y Consuelo Aguilar que siempre han estado cuidándome y preocupándose por mí, gracias por todo su apoyo.

Al Dr. Luis Chacón gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo.

Al Dr. Carlos Cortes por tanta paciencia, por compartir sus conocimientos y experiencia, por creer en mí capacidad.

A mis amigas Itzel y Rosa María que han estado conmigo apoyándome y ayudándome en todo momento.

A mis amigos y compañeros del laboratorio Gaby, Mely, Karina, Josué e Israel por su amistad, apoyo y comprensión. Gracias por compartir su tiempo, conocimientos y experiencia.

## ÍNDICE GENERAL.

### Contenido

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS.....	3
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE COMPUESTOS.....	8
RESUMEN .....	10
ABSTRACT .....	11
1. INTRODUCCIÓN .....	12
2. ANTECEDENTES .....	16
2.1 Tetrazoles.....	16
2.2 Actividad biológica de los Tetrazoles 1,5 disustituídos y 1,2,3- Triazoles 1,4 disustituídos.....	17
2.2.1 Actividad biológica de los Tetrazoles 1,5-disustituídos (T-1,5-DS).....	17
2.2.2 Moléculas Híbridas tetrazol 1,5-disustituídos- núcleos privilegiados.....	20
2.2.3 Actividad biológica de los 1,2,3- Triazoles 1, 4- disustituídos (1,2,3-T-1,4-DS).....	25
2.2.4 Moléculas Híbridas Triazol-núcleos privilegiados.....	29
2.3 Aproximaciones sintéticas.....	32
2.3.1 Tetrazoles 1,5-disustituídos.....	32
2.3.2 1,2,3-Triazoles .....	37
2.3.2.1 Estrategias sintéticas libre de metales.....	39
2.3.2.2 1,2,3-triazoles a partir de la reacción de multicomponentes de Ugi-4CR.....	40
3. JUSTIFICACIÓN .....	47
4. OBJETIVOS .....	48
5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS MOLÉCULAS OBJETIVO 140 Y 142.....	49
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	50
6.1 Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos.....	50
6.2 Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol.....	56

---

6.3 Estudio de anclaje molecular (Docking).....	65
7. CONCLUSIONES.....	69
8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS.....	70
8.1 Reactivos, disolventes e instrumentación. ....	70
8.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). ....	70
8.3 PARTE EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS DE TETRAZOLES 1,5- DISUSTITUIDOS .....	71
8.3.1 Procedimiento general para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos. (PG-1).....	71
8.4 PARTE EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS HIBRIDOS TRIAZOL-TETRAZOL.....	95
8.4.1 Procedimiento general para la síntesis de compuestos híbridos triazol- tetrazol. (PG-2) .....	95
8.5. Estudio de anclaje molecular (Docking). ....	126
ANEXOS .....	127



## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Representación esquemática de la estructura del HIV-1. ....	12
Figura 2. Transcriptasa inversa HIV-1, estructura cristalina. ....	13
Figura 3. Clasificación de tetrazoles con base a su patrón de sustitución. ....	16
Figura 4. T-1,5-DS como isómeros de enlaces cis-amida y ejemplos de actividad biológica reportada. ....	18
Figura 5. T-1,5-DS con actividad farmacológica. ....	19
Figura 6. T-1,5-DS como fármaco para el tratamiento del VIH. ....	20
Figura 7. Heterociclos de interés en química medicinal con base al núcleo del T-1,5-DS (2008-2015). ....	23
Figura 8. Heterociclos de interés en química medicinal con base al núcleo del T-1,5-DS (2016-2019). ....	24
Figura 9. 1,2,3-T-1,4-DS como isómeros de enlace amida. ....	27
Figura 10. 1,2,3-triazoles con actividad farmacológica. ....	28
Figura 11. Análogos de Rivabirina que contiene el núcleo de los 1, 2, 3- triazoles. ....	29
Figura 12. Híbridos núcleos privilegiados-1,2,3-T-1,4-DS. de interés en química medicinal. ....	31
Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del derivado tetrazol <b>140a</b> . ....	52
Figura 14. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C del derivado tetrazol <b>140a</b> . ....	52
Figura 15. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del compuesto híbrido triazol-tetrazol <b>142b</b> . .	62
Figura 16. Espectro de RMN DEPTQ del compuesto híbrido triazol-tetrazol <b>142b</b> . ....	63
Figura 17. Espectro de RMN de HMBC y correlaciones claves del compuesto híbrido triazol-tetrazol <b>142b</b> . ....	63
Figura 18. Interacción entre el ligando-receptor del compuesto <b>142t</b> , obtenida de Discovery Studio Visualizer. ....	67
Figura 19. Diagrama 2D de la interacción del ligando <b>142t</b> con los residuos del sitio de unión, obtenida de Discovery Studio Visualizer. ....	68

## ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1. Rutas generales de síntesis de T-1,5-DS.....	33
Esquema 2. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] mediante azidas y nitrilos. ....	33
Esquema 3. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.....	34
Esquema 4. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-DS.....	34
Esquema 5. Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos vía RMC. ....	35
Esquema 6. Síntesis de tetrazoles 1,5-DS vía RMC. ....	35
Esquema 7. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC. ....	36
Esquema 8. Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.....	36
Esquema 9. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5-DS mediante cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos. ....	37
Esquema 10. Reacción CuAAC. ....	38
Esquema 11. Cicloadición alquino-azida catalizada con plata (AgAAC). ....	38
Esquema 12. Síntesis de 1,2,3-triazoles libre de metales.....	40
Esquema 13. Síntesis de derivados cumarinas vía Ugi 4CR/SN2/CuAAC. ....	41
Esquema 14. Síntesis de derivados de triazol vía Ugi 4CR/CuAA. ....	42
Esquema 15. Síntesis de varios 5-metil-1H-1,2,3-triazoles.....	43
Esquema 16. Síntesis de dihidrotriazolo[1,5- $\alpha$ ]pirazinonas mediante un proceso RMC U-4CR/IAAC.....	44
Esquema 17. Síntesis de oxoisindolina-1,2,3-triazol mediante un proceso Ugi-3CR/CuAAC. ....	44
Esquema 18. Síntesis de macrociclos con núcleo de 1,2,3-T-1,4-DS mediante un proceso Ugi-4CR/CuAAC. ....	45
Esquema 19. Síntesis de dicetopiperazina e hidantoina fusionadas con triazolobenzodiazepinas mediante una secuencia RMC U-4CR/IAAC.....	45
Esquema 20. Síntesis de aminotriazolodiazepina vía doble proceso U-4CR/Huisgen. ....	46
Esquema 21. Esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos híbridos triazol-tetrazol. ....	49
Esquema 22. Mecanismo general de la RMC de Ugi-azida. ....	56
Esquema 23. Mecanismo de reacción de diazotización para la formación de las aril azidas <b>172</b> . ....	58
Esquema 24. Mecanismo general de la reacción CuAAC. ....	64

---

## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de la RMC de Ugi-azida. ....	51
Tabla 2. Síntesis los tetrazoles 1,5-disustituidos <b>140a-l</b> .....	53
Tabla 3. Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol <b>142a-o</b> .....	59
Tabla 4. Energía de enlace entre ligando-receptor, obtenidos en Autodock 4.2. ...	66

## LISTA DE ABREVIATURAS.

1,2,3-T-1,4-DS	1,2,3-Triazoles 1,4-disustituídos
T-1,5-DS	Tetrazoles 1,5-disustituídos
1,5-DS-T	1,5-disubstituted tetrazole (Por sus siglas en inglés)
°C	Grados centígrados
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
<sup>1</sup> H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
<sup>13</sup> C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
AcOEt	Acetato de etilo
AgAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por plata (Por sus siglas en inglés)
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Cy	Ciclohexilo
cm <sup>-1</sup>	Centímetro recíproco
COSY	Espectroscopia de correlación
cc	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (Por sus siglas en inglés)
CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Sulfato de cobre pentahidratado
equiv.	Equivalente
FDA	Administration de alimentos y medicamentos (Por sus siglas en inglés)
FT-IR	Transformada de Fourier para el infrarrojo
h	Hora
Hex	Hexano
Hep	Heptano
HN <sub>3</sub>	Ácido hidrazoico
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (Por sus siglas en inglés)
Hz	Hertz (s <sup>-1</sup> )
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molaridad
M <sup>+</sup>	Ion molecular

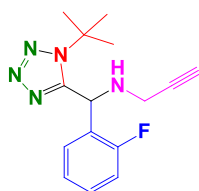
---

Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
$\mu$ L	Microlitro
mmol	Milimol
OMe	Metoxilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes de millón
RMC	Reacción de multicomponentes
RMC-I	Reacción de multicomponentes con isonitrilos
RMN	Resonancia magnética nuclear
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
<i>t</i> -BuOH	Terbutanol
t.a.	Temperatura ambiente
T	Temperatura
TI	Transcriptasa reversa
TMS	Tetrametilsilano
TMSN <sub>3</sub>	Azidotrimetilsilano
U-3CR	Reacción de Ugi de tres componentes
U-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

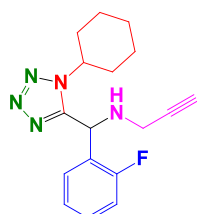
## LISTA DE COMPUESTOS.

## COMPUESTOS SINTETIZADOS

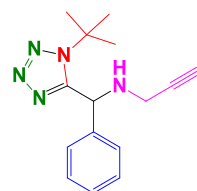
## Derivados de tetrazol-1,5-disustituidos



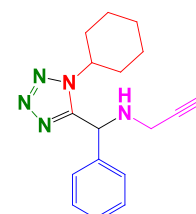
140a



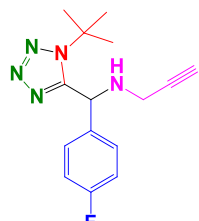
140b



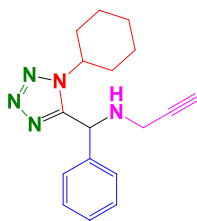
140c



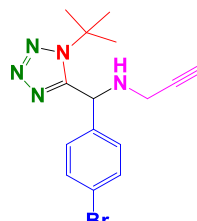
140d



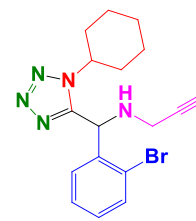
140e



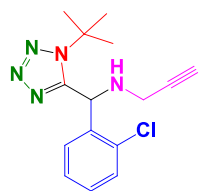
140f



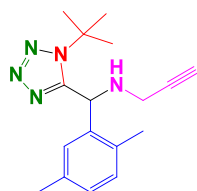
140g



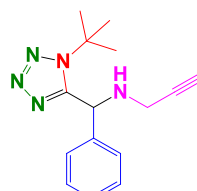
140h



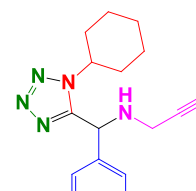
140i



140j

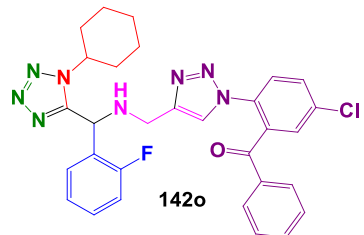
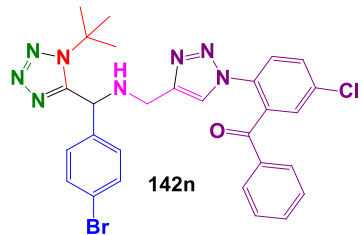
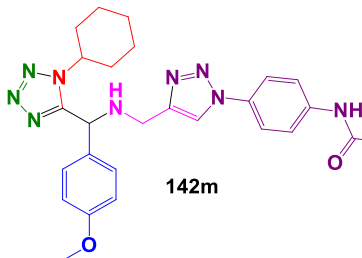
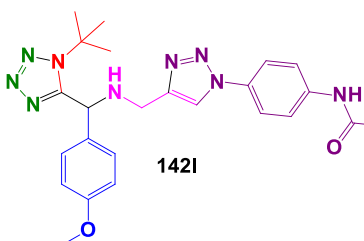
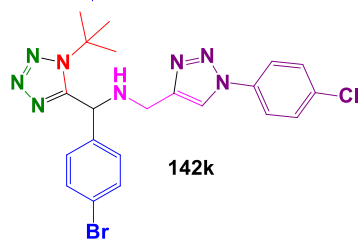
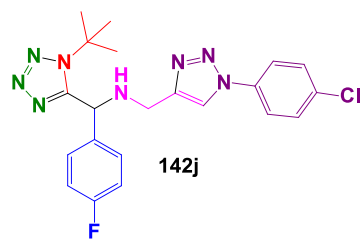
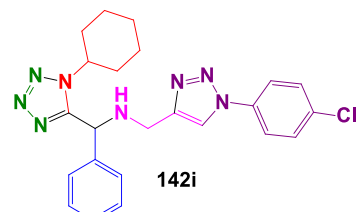
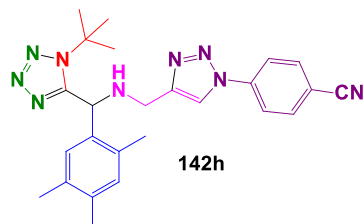
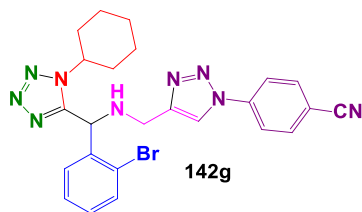
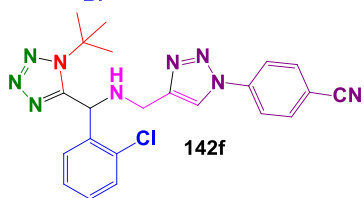
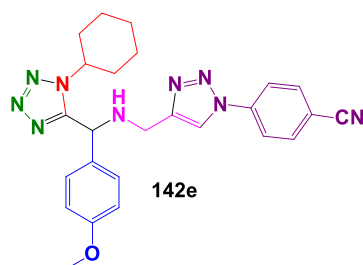
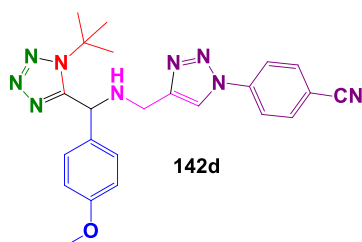
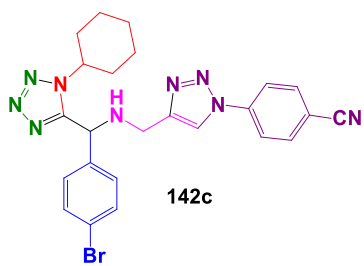
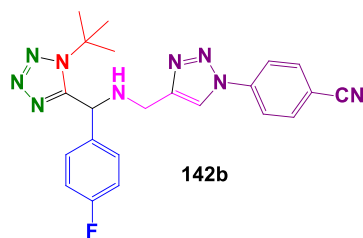
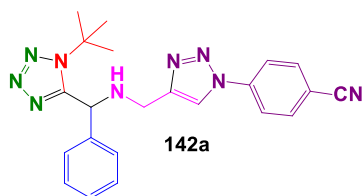


140k



140l

## Compuestos híbridos triazol-tetrazol



---

## RESUMEN

En el presente trabajo se describe una nueva ruta síntesis para la obtención de moléculas híbridas tipo “linked” tetrazoles 1,5-disustituidos-1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos **142a-o**, a partir de una reacción de multicomponentes de Ugi-azida seguido de una reacción de (CuAAC) como proceso de pos-condensación. La reacción de Ugi-azida se llevó a cabo bajo un protocolo libre de disolventes. Asimismo, las moléculas híbridas se les realizó pruebas preliminares *in-silico* mediante estudios docking con la enzima transcriptasa inversa que está relacionada a la bioquímica del VIH para la búsqueda de moléculas candidatas a estudios *in-vitro* para evaluar su actividad anti-VIH. Por último, este trabajo representa una aportación en el área de las reacciones de multicomponentes de Ugi-azida ya que se reporta por primera vez una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre como proceso de pos-condensación.

Palabras clave: Bis-heterociclos, Docking, Cicloadición, Isonitrilos, Huisgen.



## ABSTRACT

A new synthetic route to obtain new linked 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3-triazoles **142a-o** via the Ugi-azide reaction followed by a copper-catalyzed alkyne-azide reaction (CuAAC) was developed. The 1,5-DS-T were obtained in good yields under a solvent free methodology. In addition, the hybrid molecules were performed preliminary *in-silico* tests by docking studies with the reverse transcriptase enzyme that is related to the biochemistry of HIV for the search of molecules candidate for *in-vitro* studies to evaluate their anti-HIV activity. Finally, this work represents a contribution in the field of multicomponent reactions of Ugi-azide since it is reported for the first time a reaction of copper-catalyzed alkyne-azide reaction as a post-condensation process.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud estimó que a finales del 2015 más de 39 millones de personas fueron infectadas con el VIH <sup>[1]</sup> y en México hasta el 2018 se han presentado aproximadamente 203,312 casos de personas infectadas. <sup>[2]</sup> La infección producida por el VIH provoca la deficiencia del sistema inmunitario del paciente generando el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); esta infección afecta virtualmente todos los componentes del sistema inmune y principalmente a algunos de sus elementos más importantes, el linfocito T CD4, los macrófagos y las células dendríticas. <sup>[3]</sup>

Existen dos tipos del VIH: el VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 (Figura 1) es más virulento e infeccioso que el VIH-2 y es el causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo. <sup>[4]</sup>

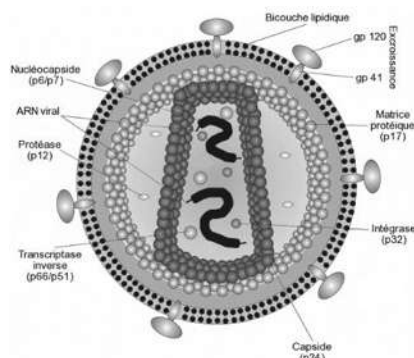


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del HIV-1.

La transcriptasa inversa (TI) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Figura 2) es un heterodímero asimétrico compuesto por una subunidad de 66kDa

<sup>1</sup> World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>. (acceso abril 4, 2019).

<sup>2</sup> Centro Nacional para la prevención y Control del VIH y el SIDA. <http://www.censida.salud.gob.mx/interior/cifras.html>. (acceso abril 4, 2019).

<sup>3</sup> Hernández-Requejo, D.; Pérez Dávila, J. *Rev Cubana Invest Biomed.* **2010**, 29, 223-230.

<sup>4</sup> Gilbert, P. B.; McKeague, I. W.; Eisen, G.; Mullins, C.; Guéye-Ndiaye, A.; Mboup, S.; Kanki, P. J. *Stat. Med.* **2003**, 22, 573-593.

de 565 aminoácidos (p66) y una subunidad de 51 kDa de 440 aminoácidos (p51). Los dominios p66 y p55 se derivan de la escisión del mismo precursor de poliproteína. El p51 se hace a partir de la escisión C-terminal de la subunidad p66 por la proteasa de HIV-1. Como resultado, comparten un término amino común, pero la subunidad p51 no tiene un dominio RNasa H., carece de los aminoácidos de un sitio activo y tiene una conformación de estructura terciaria diferente “cerrada” en comparación con p66. Debido a esto, p51 es enzimáticamente inactivo, desempeñando un papel estructural en gran medida. [5]

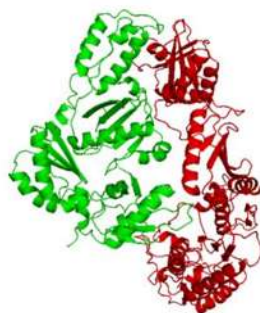


Figura 2. Transcriptasa inversa HIV-1, estructura cristalina.

La subunidad p66 contiene dos dominios enzimáticamente activos, polimerasa y RNasa H. Esta polimerasa cataliza la polimerización de ADN usando ARN o ADN como plantilla. Existen tres residuos (D110, D185, D186) en el sitio activo de la polimerasa se le denomina tríada catalítica. La ribonucleasa endonucleolítica H (RNasa H) degrada específicamente la cadena de ARN de dúplex de ARN: ADN que se producen durante la retrotranscripción. [6]

Los fármacos para el tratamiento del VIH se conocen como antirretrovirales. A la fecha, la FDA tiene aprobado 40 fármacos, estos se clasifican con base a su mecanismo de acción de acuerdo con el ciclo vírico del VIH, el cual presenta cinco dianas terapéuticas: a) inhibidores de entrada a los receptores CCR5 b) Inhibidores

<sup>5</sup> Kohlstaedt, L. A.; Wang, J.; Friedman, J. M.; Rice, P. A.; Steitz, T. A.; *Science*. **1992**, 256, 1783-1790.

<sup>6</sup> Abbondanzieri, E. A.; Bokinsky, G.; Rausch, J.W.; Zhang J.X.; Le Grice, S.F.J.; Zhuang, X. *Nature*. **2008**, 453, 184-189.

de Integrasa c) inhibidores de la transcriptasa inversa, estos se clasifican en nucleosídicos y no nucleosídicos, d) inhibidores de fusión y e) inhibidores de la proteasa; tan solo 19 fármacos son dirigidos a la inhibición de la transcriptasa inversa. Actualmente se utiliza como tratamiento una mezcla de fármacos y esto se le conoce como productos de combinación multiclase. <sup>[7]</sup> <sup>[8]</sup>

Una vez que la persona se infecta con el VIH, este se reproduce en el cuerpo y algunas veces el virus muta y cambia de forma; cuando un virus VIH logra mutar, el tratamiento antirretroviral se vuelve ineficiente. Algunas mutaciones causarán resistencia solamente a un fármaco, pero otras pueden causar resistencia a diferentes fármacos o una clase de fármacos. <sup>[9]</sup>

Con base a lo anterior, la búsqueda de nuevos compuestos y/u optimización de fármacos ya existentes para el tratamiento del VIH es un reto de gran interés para químicos sintéticos y medicinales. Para cumplir con este reto, se encuentra en la literatura el concepto de hibridización molecular que consiste en la asociación de dos o más núcleos privilegiados de interés en química medicinal a través de enlaces covalentes en la molécula “objetivo” con el propósito de encontrar compuestos candidatos a fármacos; también en la literatura se encuentra este concepto como síntesis de “bis-heterociclos”. <sup>[10]</sup> <sup>[11]</sup> <sup>[12]</sup>

El uso de herramientas sintéticas como las reacciones de multicomponentes (RMC) permite la síntesis de moléculas híbridas de una manera eficiente y en un mínimo de etapas. Las RMC son reacciones en la cual dos o más reactantes son combinados vía un proceso “one-pot” para formar un producto que contiene de

---

<sup>7</sup> U. S. Food & Drug Administration.

<https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>. (acceso abril 1, 2019).

<sup>8</sup> U. S. Department of Health and Human Services.

[https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/HIV\\_Pill\\_Brochure.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/HIV_Pill_Brochure.pdf). (acceso abril. 1, 2019).

<sup>9</sup> U. S. Department of Health and Human Services. <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/factsheets/21/58/fda-approvedhiv-medicines>. (acceso abril. 1, 2019).

<sup>10</sup> Brase, S. Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry Design, Synthesis, Evaluation. RSC Drug Discovery Series. U.K. **2016**.

<sup>11</sup> Barelier, S.; Krimm, I. *Curr. Op. in Chem. Biol.* **2011**, *15*, 469-474.

<sup>12</sup> Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Op. in Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347-361.

manera proporcional todos los componentes de la reacción con liberación de una molécula pequeña.<sup>[13][14][15]</sup> Su potencial sintético se basa en que el producto de estas reacciones sirve como plataforma sintética para llevar a cabo procesos de post-condensación para la obtención de moléculas de diversidad y complejidad estructural.<sup>[16][17]</sup> Asimismo, se pueden obtener moléculas híbridas en una etapa de reacción tan solo utilizando en los materiales de partida núcleos privilegiados.

Las RMC más importantes y estudiadas son las que hacen uso de isonitrilos como material de partida, de estas, la que permite obtener mayor diversidad y complejidad estructural son las reacciones de Ugi de 4 componentes (U-4CR), el cual consiste en hacer reaccionar una amina primaria o secundaria, un compuesto carbonílico de acetona o aldehído, un ácido carboxílico y un isonitrilo para generar una acetoamidoamidas. Al variar el componente ácido carboxílico de esta reacción se puede obtener otro tipo de compuestos,<sup>[18]</sup> entre estas, la que actualmente presenta mayor impacto biológico-sintético es la reacción de Ugi-azida que utiliza ácido hidrazoico como componente ácido para sintetizar tetrazoles 1,5-disustituido (T-1,5-DS), que son considerados como núcleos privilegiados de interés en química medicinal.<sup>[19]</sup>

Con base a lo anterior, en este trabajo se propone la síntesis de moléculas híbridas que contengan en su estructura dos núcleos privilegiados como son los T-1,5-DS y 1,2,3-triazoles-1,4-DS a partir de un doble proceso RMC Ugi-azida/CuAAC. Los compuestos híbridos fueron evaluados mediante estudios docking a la enzima transcriptasa inversa para evaluar su posible potencial como candidatos *in-vitro* a estudios de VIH.

---

<sup>13</sup> Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442-524.

<sup>14</sup> Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. First Edition. Editorial Wiley-VCH, Germany. **2006**.

<sup>15</sup> Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH, France. **2005**.

<sup>16</sup> Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Second Edition. Editorial Wiley-VCH, Germany. **2015**.

<sup>17</sup> Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.

<sup>18</sup> Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

<sup>19</sup> Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *3*, 1970-2042.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Tetrazoles.

Los tetrazoles son compuestos heterocíclicos que consisten en un anillo de 5 miembros con cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono. El tetrazol más simple es el tetrazol  $CN_4H_2$  **1**. El tetrazol más estudiado y conocido es el tetrazol 5-sustituido **4** su acidez es similar a la de los ácidos carboxílicos, por lo que son ampliamente conocidos por su uso como biomiméticos/bioisómeros de los ácidos carboxílicos. Sin embargo, existen otros tipos de tetrazoles que no son ácidos, por ejemplo, los tetrazoles disustituidos **5-6** y tetrazoles fusionados bicíclicos **7**. [20]

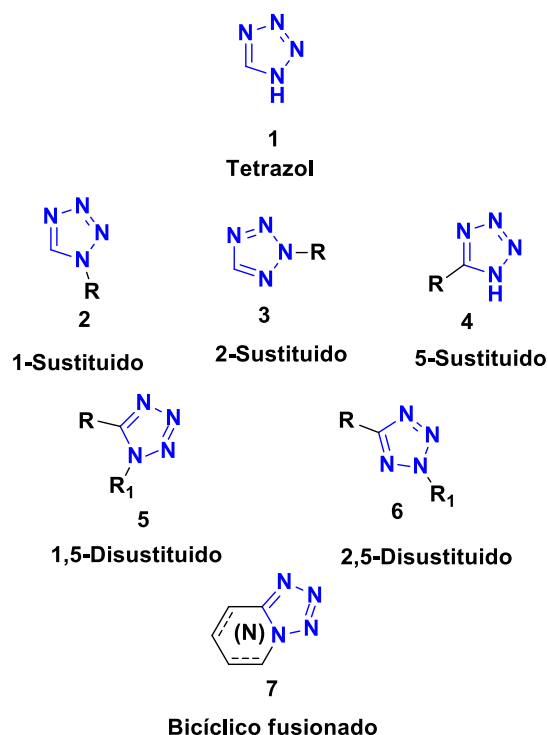


Figura 3. Clasificación de tetrazoles con base a su patrón de sustitución.

<sup>20</sup> Roh, J.; Vávrová, K.; Hrabálek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6101-6118.

## 2.2 Actividad biológica de los Tetrazoles 1,5 disustituídos y 1,2,3- Triazoles 1,4 disustituídos.

### 2.2.1 Actividad biológica de los Tetrazoles 1,5-disustituídos (T-1,5-DS).

Los T-1,5-DS son heterociclos aromáticos de cinco miembros los cuales a pesar de no estar presentes en productos naturales han presentado gran interés dentro del área de la química medicinal por su amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas que se les ha estudiado debido a su capacidad de comportarse como bioisómeros de los enlaces *cis*-amida **8**, lo cual ha permitido sintetizar tetrazoles biomiméticos de péptidos **9** que por su elevada estabilidad metabólica contribuyen al incremento de características deseables en compuestos con aplicaciones farmacológicas (Figura 4).<sup>[21] [22] [23]</sup> Algunas de las actividades biológicas reportadas para los T-1,5-DS es como inhibidores de diferentes enzimas tales como: la serina proteasa del virus de la hepatitis C,<sup>[24]</sup> proteasa del VIH,<sup>[25]</sup> oxidasa NAD(P)H,<sup>[26]</sup> ciclooxigenasa-2 (COX-2),<sup>[27]</sup> activadores de la glucoquinasa,<sup>[28]</sup> agentes antimigrañosos,<sup>[29]</sup> anticancerígenos<sup>[30]</sup> y antiproliferativos.<sup>[31]</sup> En la figura 4 se presentan algunas moléculas representativas de T-1,5-DS con aplicaciones en el área medicinal. Por ejemplo, el tetrazol **10** patentado por Shaw-Reid en 2005, que actúa como inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento del VIH,<sup>[32]</sup> el LY2183240 **11** sintetizado por Holtfrerich en 2013, actúa

<sup>21</sup> Malik, M. A.; Wani, M. Y.; Al-Thabaiti, S. A.; Shiek, R. A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, *78*, 15-37.

<sup>22</sup> Mohite, P.B.; Bhaskar, V. H. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 1557-1566.

<sup>23</sup> Singh, R. P.; Gao, H.; Meshri, D. T.; Shreeve, J. M. *Struct Bond.* **2007**, *125*, 35-83.

<sup>24</sup> Miao, Z.; Sun, Y.; Nakajima, S.; Tang, D.; Wu, F.; Xu, G.; Or, Y. S.; Wang, Z. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2005153877, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 153709.

<sup>25</sup> May, B. C.; Abell, A. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *1*, 172-178.

<sup>26</sup> Seki, M.; Tarao, Y.; Yamada, K.; Nakao, A.; Usui, Y.; Komatsu, Y. PCT Int. Appl. WO 2005-JP2974, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 266938.

<sup>27</sup> Al-Hourani, B. J.; Sharma, S. K.; Suresh, M. Wuest, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2235-2238.

<sup>28</sup> Nonoshita, K.; Ogino, Y.; Ishikawa, M.; Sakai, F.; Nakashima, H.; Nagae, Y.; Tsukahara, D.; Arakawa, K.; Nishimura, T.; Eiki, J. PCT Int. Appl. WO 2004- JP19843, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 153371.

<sup>29</sup> Luo, G.; Chen, L.; Degnan, A. P.; Dubowchik, G. M.; Macor, J. E.; Tora, G. O.; Chaturvedula, P. V. PCT Int. Appl. WO 2004-US40721, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 78091.

<sup>30</sup> Altintop, M. D.; Ozdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Ilgin, S.; Atli, O.; Iscan, G.; Kaplancikli, Z. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 299-307.

<sup>31</sup> Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Brancale, A.; Fu, X.; Li, J.; Zhang, S.; Hamel, E.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 475-488.

<sup>32</sup> Shaw-Reid, C.A.; Miller, M.D.; Hazuda, D.J.; Ferrer, M.; Sur, S. M.; Summa, V.; Lyle, T.A.; Kinzel, O.; Pescatore, G.; Muraglia, E.; Orvieto, F.; William, P. PCT Int. Appl. WO2005/115147, **2005**.

como inhibidor del ácido graso amida hidrolasa y es utilizado en el tratamiento de la inflamación y ansiedad, [33] el derivado de piperazina-tetrazol **12** patentada por Hulme en 2005, que actúa como inhibidor de la hormona concentradora de melanina para el tratamiento de la obesidad, [34] el tetrazol-fenotiazina **13** sintetizado por Thampi en 2003 que actúa como antiinflamatorio, [35] y el tetrazol **14** sintetizado por Ashton en 1992 que actúa como agente antihipertensivo. [36]

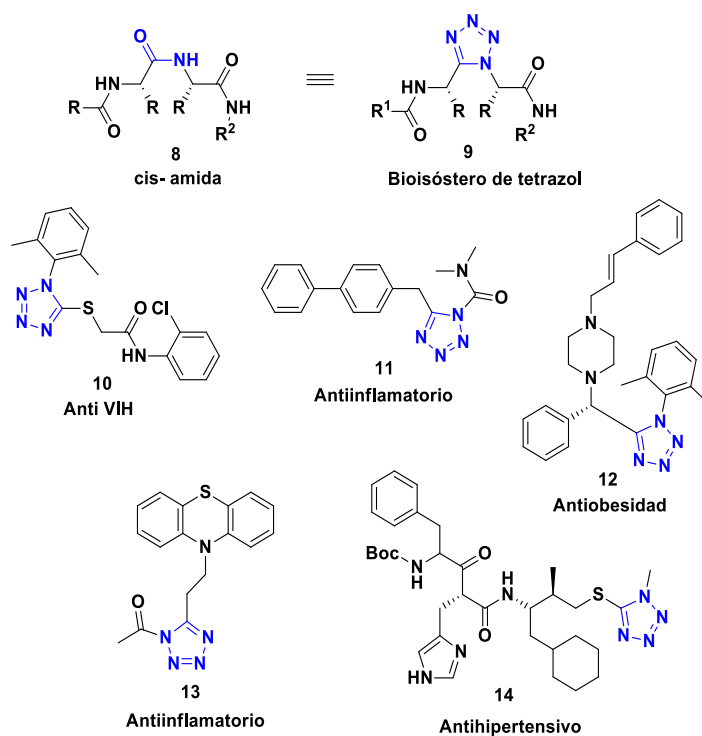


Figura 4. T-1,5-DS como isómeros de enlaces *cis*-amida y ejemplos de actividad biológica reportada.

En la figura 5 se presentan algunos T-1,5-DS con actividad farmacológica, el tetrazol **15** es un fármaco utilizado por su actividad antiplaquetaria, fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co. conocido con el nombre comercial Pletal, [37] el tetrazol

<sup>33</sup> Holtfrerich, A.; Hanekamp, W.; Lehr, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 64-75.

<sup>34</sup> Hulme, C.; Tempest, P.; Ma, V.; Nixey, T.; Balow, G.; PCT Int Appl. WO2005/019167, **2005**.

<sup>35</sup> Rajasekaran, A.; Thampi, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 39, 273-281.

<sup>36</sup> Ashton, W. T.; Cantone, C. L.; Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A.; Lynch, R. J.; Schorn, T. W.; Strouse, J. F.; Siegl, K.S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2103-2112.

<sup>37</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01166>. (acceso febrero 4, 2019)



**16** es un antibiótico  $\beta$ -lactámico de amplio espectro de actividad contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, también conocido como Moxalactam, <sup>[38]</sup> el tetrazol **17** es un antibiótico de cefalosporina de tercera generación, <sup>[39]</sup> el tetrazol **18** es un antibiótico de cefamicina semisintético de amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. <sup>[40]</sup>

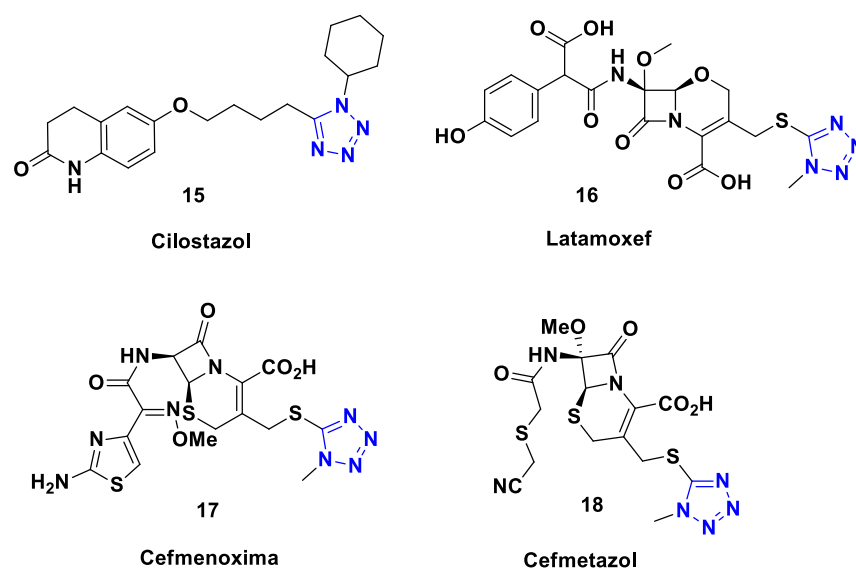


Figura 5. T-1,5-DS con actividad farmacológica.

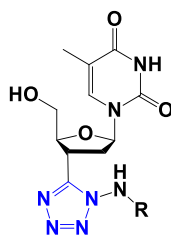
De los T-1,5-DS que se ha reportado para el tratamiento del VIH se encuentra el tetrazol **19** (Figura 6) desarrollado por la farmacéutica Bayer AG. <sup>[41]</sup>

<sup>38</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB04570>. (acceso febrero 4, 2019)

<sup>39</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00267>. (acceso febrero 4, 2019)

<sup>40</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00274>. (acceso febrero 4, 2019)

<sup>41</sup> Habich, D. *Synthesis*. **1992**, 1992, 358-360.



19

Anti VIH

Figura 6. T-1,5-DS como fármaco para el tratamiento del VIH.

### 2.2.2 Moléculas Híbridas tetrazol 1,5-disustituidos- núcleos privilegiados.

El alcance de la reacción de Ugi-azida en química medicinal ha permitido la síntesis de *bis*-heterociclos bioactivos que contienen en su estructura el núcleo de T-1,5-DS. En la Figura 7 se describen los *bis*-heterociclos sintetizados entre el 2008-2015 y en la Figura 8 los que abarcan del 2016 hasta lo hay reportado del 2019 (marzo 2019).

Los *bis*-heterociclos reportados entre 2008-2015 incluyen: (a) quinolonas-tetrazol **20**, reportadas por Chauhan en 2014 y el estudio de actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*.<sup>[42]</sup> (b) cromonas-tetrazol **21**, reportadas por el grupo de Gámez-Montaña en 2014, y el estudio de actividad antimicrobiana contra *Entamoeba histolítica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Tricromona vaginalis*.<sup>[43]</sup> (c) anilinoquinolinas-tetrazol **22** reportadas por Tukulula en 2013 y el estudio como agentes antimaláricos.<sup>[44]</sup> (d) isoindoles-tetrazol **23** reportadas por Yu y colaboradores en 2014, aun no se ha reportado actividad biológica.<sup>[45]</sup> (e) azepinoindol-tetrazol **24** reportadas por el grupo de Gámez-Montaña en 2013 y su estudio docking, los cuales mostraron afinidad a la proteína

<sup>42</sup> Chauhan, K.; Singh, P.; Kumar, V.; Shukla, P. K.; Siddiqi, M. I.; Chauhan, P. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 442-454.

<sup>43</sup> Cano, P. A.; Islas-Jácome, A.; González-Marrero, J.; Yépez-Mulia, L.; Calzada, F.; Gámez-Montaña, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1370-1376.

<sup>44</sup> Tukulula, M.; Njoroje, M.; Mugumbate, G. C.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Barteau, S.; Streckfuss, J.; Heudi, O.; Kameni-Tcheudji, J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4904-4913.

<sup>45</sup> Wu, R.; Gao, S.; Chen, X.; Yang, G.; Pan, L.; Hu, G.; Jia, P.; Zhong, W.; Yu, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3379.

5-Ht<sub>6</sub>.<sup>[46]</sup> (f) benzodiazepinas-tetrazol **25** reportadas por Dömling en 2012, aun no se ha reportado estudios de actividad biológica.<sup>[47]</sup> (g) quinoxalinonas-tetrazol **26**,<sup>[48]</sup> (h) hidantoinas-tetrazol **27**<sup>[49]</sup> y (i) pirrolididona-tetrazol **28**,<sup>[50]</sup> estas últimas (g-i) reportadas por Hulme no se reportó estudio de actividad biológica. (j) isoindolinonas-tetrazol **29**, reportadas Marcaccini en 2008<sup>[51]</sup> y (k) tetrahidroisoquinolinas-tetrazol **30**, reportadas por Shinde en 2014<sup>[52]</sup> (Figura 7).

<sup>46</sup> Gordillo-Cruz, R. E.; Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cortes-García, C. J.; Díaz-Cervantes, E.; Robles, J.; Gámez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6470-6476.

<sup>47</sup> Huang, Y.; Khoury, K.; Chanas, T.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5916-5919.

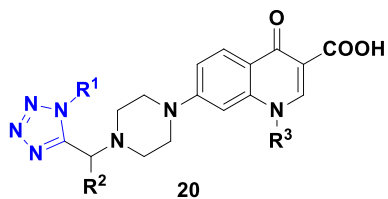
<sup>48</sup> Gunawan, S.; Nichol, G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1664-1667.

<sup>49</sup> Medda, F.; Hulme, C.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5593-5596.

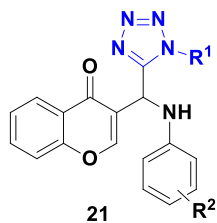
<sup>50</sup> Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 160-163.

<sup>51</sup> Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 149-152.

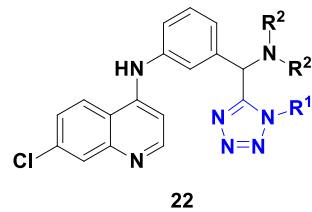
<sup>52</sup> Shinde, A. H.; Srilaxmi, M.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6821-6826.



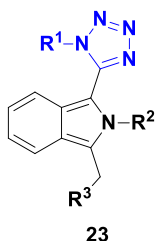
20  
 R<sup>1</sup>= Cy, *t*-Bu  
 R<sup>2</sup>= Ph, OMe, 4-piridil, 2-furfuril,  
 F, 2,3,4MeOC<sub>6</sub>H<sub>6</sub>  
 R<sup>3</sup>= Et, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>  
 32 ejemplos



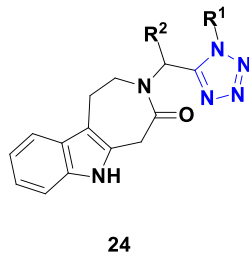
21  
 R<sup>1</sup>= Cy, *t*-Bu, 2,6-MePh  
 R<sup>2</sup>= H, I, NO<sub>2</sub>, OMe  
 33 ejemplos



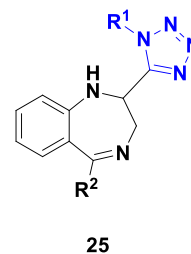
22  
 R<sup>1</sup>= H, *t*-Bu, Morfolinetil  
 R<sup>2</sup>= Me, Et, Morfolin, Cyb  
 15 ejemplos



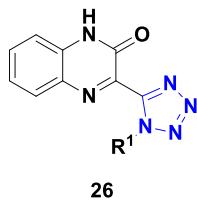
23  
 R<sup>1</sup>= Cy, *t*-Bu, Bn, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 R<sup>2</sup>= Bn, Ph, 4-MeOPh, 4-BrPh,  
 4-MePh, 4-ClPh, 4-FPh  
 R<sup>3</sup>= Ph, 4-MePh, *n*-Pr, ciclopropil  
 26 ejemplos



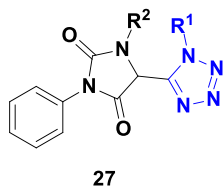
24  
 R<sup>1</sup>= Cy, *t*-Bu, 2,6-MePh  
 R<sup>2</sup>= 4-ClPh, 4-BrPh, Piperonil, Cy  
 9 ejemplos



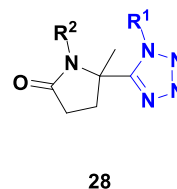
25  
 R<sup>1</sup>= Cy, *t*-Bu, Bn  
 R<sup>2</sup>= Ph, Me, 2-FPh  
 6 ejemplos



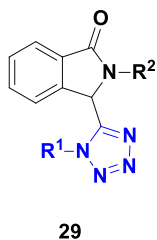
26  
 R<sup>1</sup>= Cy, 2,6-MePh, *n*-pencil, Cyp  
 11 ejemplos



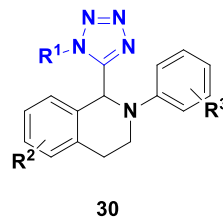
27  
 R<sup>1</sup>= Cy, 2,6-MePh, Pencil, 4-FPh  
 R<sup>2</sup>= *n*-Butil, PhEt, isobutil, Ph,  
 ciclopropil  
 12 ejemplos



28  
 R<sup>1</sup>= Cy, 2,6-MePh, Pencil, 4-  
 OMePh, Bn, Cyb, naftil  
 R<sup>2</sup>= Butil, PhEt, Ph, furfuril  
 24 ejemplos



29  
 R<sup>1</sup>= Cy, 2,6-MePh,  
 morfolinetinil, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OPh, 4-  
 CH<sub>3</sub>PhSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 R<sup>2</sup>= 4-ClPh, 4-FPh, Bn, CH<sub>3</sub>,  
 C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O  
 11 ejemplos



30  
 R<sup>1</sup>= Cy, *t*-Bu, Ph, Bn  
 R<sup>2</sup>= Br, Me  
 R<sup>3</sup>= Ph, 4-NO<sub>2</sub>Ph, Cy, 2,4-MePh  
 18 ejemplos

Figura 7. Heterociclos de interés en química medicinal con base al núcleo del T-1,5-DS (2008-2015).

Los *bis*-heterociclos reportados entre 2016-2019 incluyen: (a) imatinib-tetrazol **31**, reportado por el grupo de Gámez-Montaña en 2016 como candidatos potenciales para futuros estudios SAR de actividad citotóxica y/o propiedades inhibitoras de tirosina quinasa. <sup>[53]</sup> (b) quinolina-tetrazol **32** y (c) imidazol-piridina-tetrazol **33** reportadas por el grupo de Gámez-Montaña en 2016, aun no se ha reportado estudios de actividad biológica. <sup>[54]</sup> (d) indol-tetrazol **34** reportadas por Dömling y colaboradores en 2017, y su estudio como potentes inhibidores de MDM2-p53. <sup>[55]</sup> (e) pirrolo-pirazina-tetrazol **35** y **36** reportadas por el grupo de Ghandi y colaboradores en 2017, aun no se ha reportado estudios de actividad biológica. <sup>[56]</sup> (f) spiro-pirrolidina-tetrazol **37** reportadas por el grupo de Gámez-Montaña en 2017, aun no se ha reportado estudios de actividad biológica. <sup>[57]</sup> (g)  $\alpha$ ,  $\beta$ -diceto-tetrazol **38** reportadas por Hulme y colaboradores en 2018, aun no se ha reportado estudios de actividad biológica. <sup>[58]</sup> (h) imidazol-piridina-tetrazol **39** reportadas por Dömling y colaboradores en 2018, aun no se ha reportado estudios de actividad biológica. <sup>[59]</sup> y (i) indol-tetrazol **40**, reportadas por Wang y colaboradores en 2018, y su estudio de actividad antiviral. <sup>[60]</sup> (j) indol-tetrazol **41**, reportadas por Ghandi y colaboradores en 2019, su estudio de actividad biológica está actualmente bajo investigación. <sup>[61]</sup> (Figura 8).

<sup>53</sup> Cortés-García, C. J.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Gámez-Montaña R. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1277-1290.

<sup>54</sup> Basavanag-Unnamatla, M. V.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López, S. C.; Flores-Álamo, M.; Gámez-Montaña, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10576-10583.

<sup>55</sup> Surmiak, E.; Neochoritis, C. G.; Musielak, B.; Twarda-Clapa, A.; Kurpiewska, K.; Dubin, G.; Camacho, C.; Holak, T. A.; Dömling, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 384-407.

<sup>56</sup> Ghandi, M.; Salah, S.; Taheri, A.; Abbasi, A. *Mol. Divers.* **2017**, *22*, 291-303.

<sup>57</sup> Alvarez-Rodríguez, N. V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Cárdenas-Galindo, L. E.; Basavanag-Unnamatla, M. V.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2017**, *42*, 1600-1603.

<sup>58</sup> Foley, C.; Shaw, A.; Hulme, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1275-1278.

<sup>59</sup> Kurhade, S.; Diekstra, E.; Sutanto, F.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3871-3874.

<sup>60</sup> Zhang, J.; Hu, Y.; Foley, C.; Wang, Y.; Musharrafieh, R.; Xu, S.; Zhang, Y.; Ma, C.; Hulme, C.; Wang, J. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1-14.

<sup>61</sup> Salah, S.; Ghandi, M.; Abbasi, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, *56*, 1296-1305.

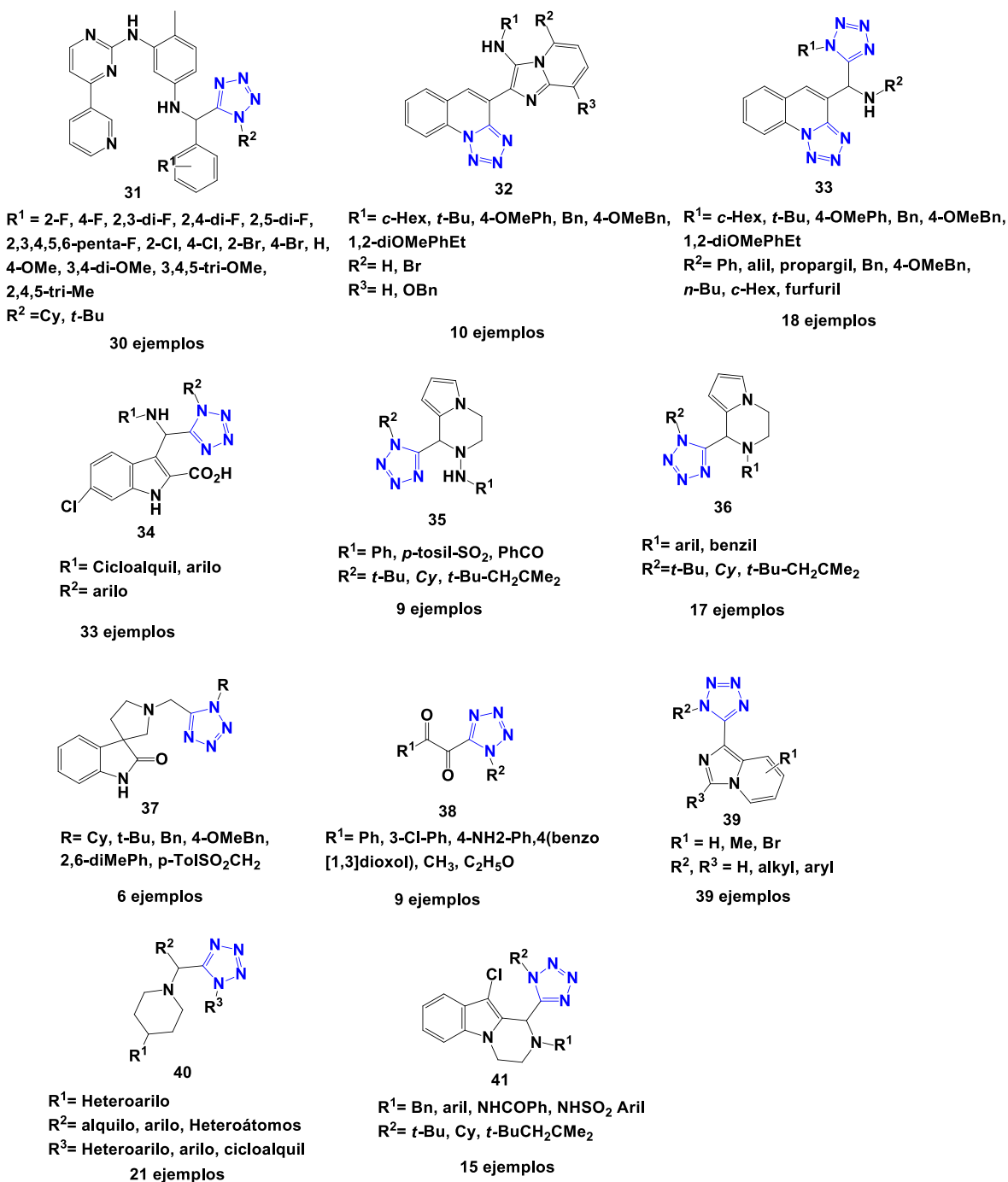


Figura 8. Heterociclos de interés en química medicinal con base al núcleo del T-1,5-DS (2016-2019).

### 2.2.3 Actividad biológica de los 1,2,3- Triazoles 1, 4- disustituidos (1,2,3-T-1,4-DS).

Los 1,2,3- Triazoles 1, 4- disustituidos (1,2,3-T-1,4-DS) son heterociclos nitrogenados de cinco miembros los cuales han presentado ser de gran relevancia biológica y farmacológica. [62] Estos heterociclos llevan décadas explorándose, siendo más de 7,000 derivados reportados antes de la reacción “click” con cobre desarrollada por Sharpless. [63][64][65][66] su interés en la química medicinal es debido a que presentan una alta estabilidad química, tanto en condiciones de hidrólisis ácida y básica, así como en condiciones reductivas y oxidativas, demostrado resistencia a la degradación metabólica. [67] También son considerados como isómeros de los enlaces amida, esto se debe a que el átomo de C-4 puede actuar como sitio electrofílico, el enlace de CH actúa como un donador de enlace de hidrógeno, y el par solitario de electrones N-3 actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno. [68] (Figura 9). Actualmente, una práctica común para la búsqueda de nuevas moléculas candidatas a fármacos es sintetizar moléculas “bio-híbridas” que contengan en su estructura enlaces amida y 1,2,3-triazoles. Ejemplo de algunas de estas moléculas son: Philips y colaboradores [69] reemplazaron el grupo acetamida en la molécula de Linezolid con un triazol; el derivado **44** mostrando una buena actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y bacterias resistentes a Linezolid. Monceaux y colaboradores [70] diseñaron una biblioteca de análogos **45** como potentes inhibidores de la  $\beta$ -secretasa, como posible terapia de la enfermedad de Alzheimer. Mohammed y colaboradores [71] sintetizaron una nueva clase de

<sup>62</sup> Kumar, D.; Reddy, V. B.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2065-2068.

<sup>63</sup> Hao, L.; Hui, X. P.; Zhang, Z. Y.; Guan, Z. W.; He, Y. L.; Yu, H. J. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, *20*, 1564.

<sup>64</sup> Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

<sup>65</sup> Lazrek, H. B.; Taourite, M.; Oulih, T.; Barascut, J. L.; Imbach, J. L.; Pannecouque, C.; Witrouw, M.; De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nuclei Acids.* **2001**, *20*, 1949-1960.

<sup>66</sup> Pramitha, P.; Bahulayan, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2598-2603.

<sup>67</sup> Ferreira, S. B.; Sodero, A. C.; Cardoso, M. F.; Lima, E. S.; Kaiser, F. P.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2364-2375.

<sup>68</sup> Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. *Drug Discov. Today.* **2017**, *22*, 1572-1581.

<sup>69</sup> Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.; Al-Hassawi, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 35-41.

<sup>70</sup> Monceaux, C. J.; Hirata-Fukae, C.; Lam, P. C-H.; Totrov, M. M.; Matsuoka, Y.; Carlier, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *21*, 3992-3996.

<sup>71</sup> Mohammed, I.; Kummetha, I. R.; Singh, G.; Sharova, N.; Lichinchi, G.; Dang, J.; Stevenson, M.; Rana, T. M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7677-7682.

antagonistas **46** del factor de infectividad viral VIH-1, basado en una estructura RN-18, obteniendo análogos de triazol con actividad mejorada. El anillo de triazol también se ha incorporado en derivados de macrociclos, como el análogo de criptoficina-52 **47**,<sup>[72]</sup> un derivado sintético de una familia de macrociclos naturales conocidos por su actividad citotóxica contra células cancerígenas resistentes a múltiples fármacos. Passarella y su grupo sintetizaron macrotriazoles **48** que son análogos de la migrastatina,<sup>[73]</sup> su evaluación de la capacidad para inhibir la migración de la línea celular MDA-MB361 de cáncer de mama humano, muestra un efecto significativo. La estructura del Vorinostat, un inhibidor de la histona deacetilasa fue modificada por el grupo de Tron para preparar isómeros **49** caracterizados por una actividad citotóxica similar y propiedades inhibidoras de la enzima<sup>[74]</sup> (Figura 9).

<sup>72</sup> Nahrwold, M.; Bogner, T.; Eissler, S.; Verma, S.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1064-1067.

<sup>73</sup> Gabba, A.; Robakiewicz, S.; Taciak, B.; Ulewicz, K.; Broggini, G.; Rastelli, G.; Krol, M.; Murphy, P. V.; Passarella, D. *J. Org. Chem.* **2017**, 60-69.

<sup>74</sup> Pirali, T.; Pagliai, F.; Mercurio, C.; Boggio, R.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Tron, G. C.; Genazzani, A. A. *J. Comb. Chem.* **2018**, *10*, 624-627.



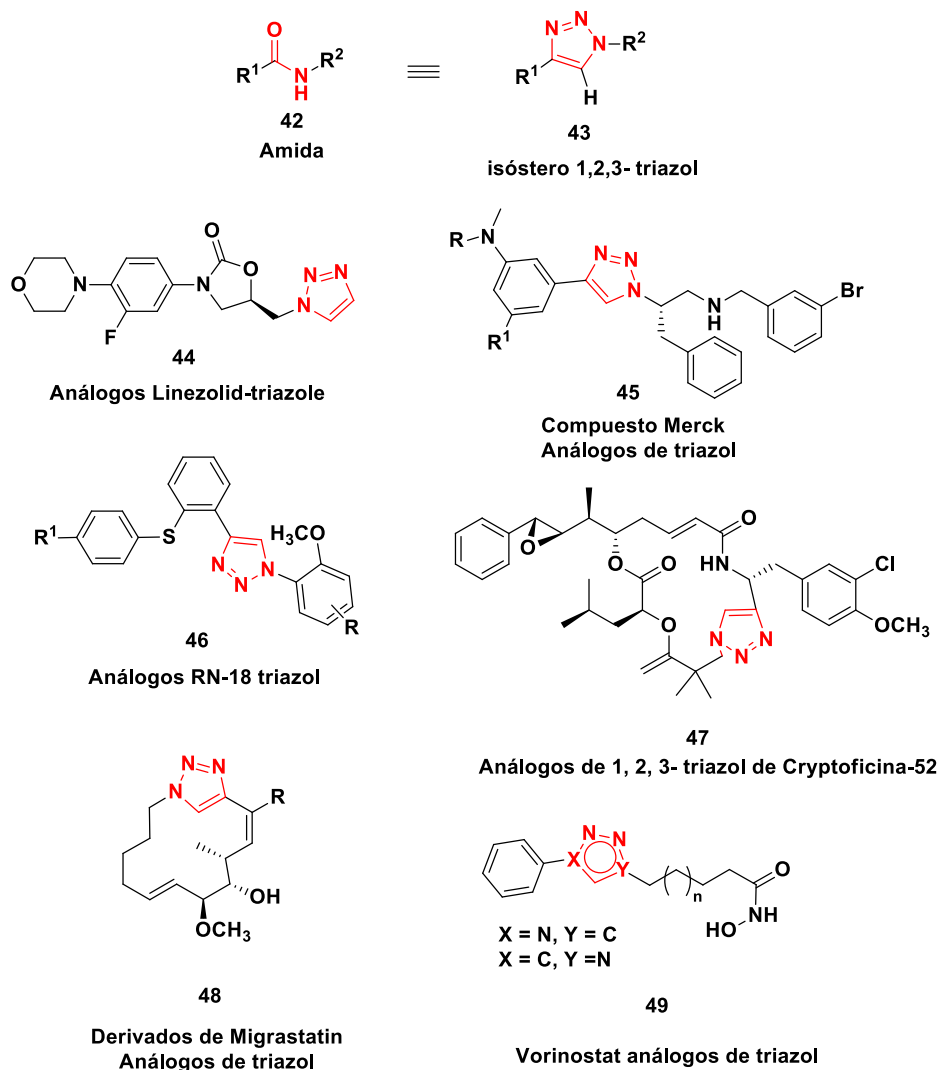


Figura 9. 1,2,3-T-1,4-DS como isósteros de enlace amida.

Los 1,2,3-triazoles han atraído un interés continuo en la química medicinal, algunos productos farmacéuticos actualmente en uso basados en los 1,2,3-triazoles incluyen: el antibiótico derivado de la penicilina Tazobactam **50**, un potente inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa. [75] El triazol **51** Ticagrelor es un inhibidor de la agregación plaquetaria producido por AstraZeneca, aprobado por la FDA el 20 de julio de 2011. [76] El antibacteriano **52** Cefatrizina es una cefalosporina de primera generación, semisintética de amplio espectro. [77] La Rufinamida **53** es un derivado de triazol y

<sup>75</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01606>. (acceso febrero 7, 2019)

<sup>76</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08816> (acceso febrero 7, 2019)

<sup>77</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13266>. (acceso febrero 7, 2019)

un medicamento anticonvulsivo para tratar trastornos convulsivos como el síndrome de Lennox-Gastuat, una forma de epilepsia infantil. <sup>[78]</sup> Por lo que estos heterociclos son ya considerados como núcleos “privilegiados” en química medicinal.

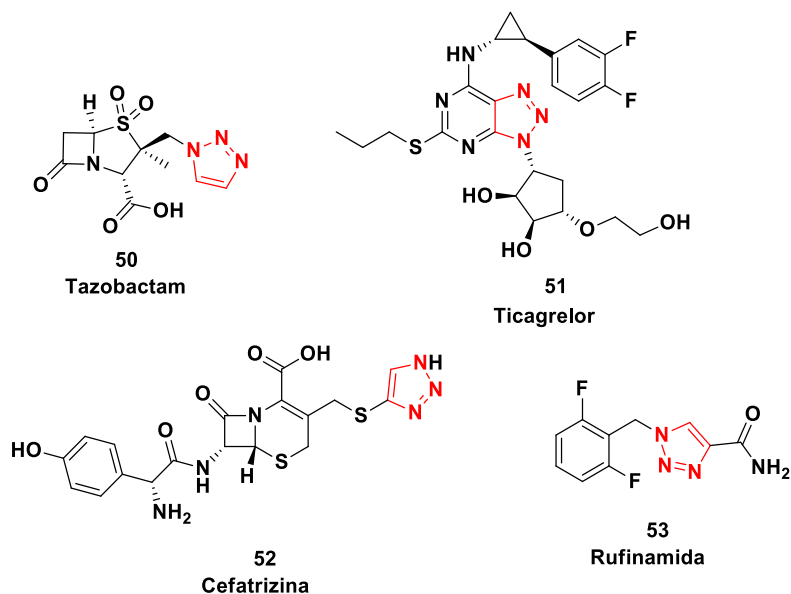


Figura 10. 1,2,3-triazoles con actividad farmacológica.

Dentro del campo de los antirretrovirales se encuentra la Ribavirina, la cual se conoce que es activo contra diferentes virus, como el VIH-1, herpes simple (VHS), influenza y hepatitis C. Sin embargo, su alta citotoxicidad ha limitado su aplicación clínica, lo que ha impulsado a la búsqueda de análogos menos citotóxicos. Por lo que el grupo de Ferreira <sup>[79]</sup> ha sintetizado análogos a la Rivabirina **54** (Figura 11) con actividad mejorada y menos citotóxicos que la Rivabirina.

<sup>78</sup> Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06201>. (acceso febrero 7, 2019)

<sup>79</sup> Ferreira, M. L. G.; Pinheiro, L. C. S.; Santos-Filho, O. A.; Peçanha, M. D. S.; Sacramento, C. Q.; Machado, V.; Ferreira, V. F.; Souza-Moreno L, T.; Boechat, N. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1501–1511.

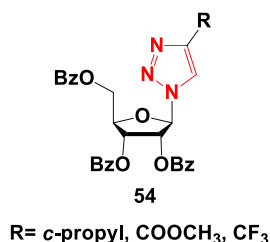


Figura 11. Análogos de Rivabirina que contiene el núcleo de los 1, 2, 3- triazoles.

### 2.2.4 Moléculas Híbridas Triazol-núcleos privilegiados.

La reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC por sus siglas en inglés) para la síntesis regioselectiva de los 1,2,3-T-1,4-DS ha permitido la obtención eficiente de moléculas híbridas o del tipo *bis*-heterocíclicas para el desarrollo de moléculas de relevancia biológica o candidatas a fármacos. Algunos ejemplos de esto se tienen: a) la síntesis del metronidazol-triazol **55** reportado por Rawat en 2009, que llevaron a cabo estudio de actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas y gramnegativas. <sup>[80]</sup> b) la síntesis del híbrido benzofurano-triazol **56** reportado en 2018 por el grupo de Sunitha y colaboradores realizaron estudios de actividad antibacteriana hacia bacterias grampositivas y gramnegativas <sup>[81]</sup> c) quinolona- triazol **57** reportado por Das en 2011, evaluaron su actividad antituberculosa contra *Mycobacterium tuberculosis* H37RV. <sup>[82]</sup> d) el híbrido cumarina-triazol **58** reportado por Kaye en 2010, que llevaron a cabo estudios como inhibidores potenciales de doble acción de la proteasa HIV-1 y transcriptasa inversa. <sup>[83]</sup> e) 1, 8-naftalimida-triazol **59** reportado por Li y Qian en 2011, realizaron estudios como agentes potenciales anticancerígenos. <sup>[84]</sup> f) benzimidazol-triazol **60** reportado por Khoshneviszadeh y Saeedi en 2018, que llevaron a cabo su evaluación como inhibidor de la tirosinasa.

<sup>80</sup> Beena.; Kumar, N.; Rohilla, R. K.; Roy, N.; Rawat, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1396-1398.

<sup>81</sup> Sunitha, V.; Kishore-Kumar, A.; Shankaraiah, P.; Jalapathi, P.; Lincoln, Ch. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1515-1524.

<sup>82</sup> Kumar, K. K.; Seenivasan, S. P.; Kumar, V.; Das, T. M. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2084–2090.

<sup>83</sup> Oloma, T. O.; Klein, R.; Lobb, K. A.; Sayed, Y.; Kaye, P. T.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6325-6328.

<sup>84</sup> Li, X.; Lin, Y.; Yuan, Y.; Liu, K.; Qian, X. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2299-2304.

[<sup>85</sup>] g) Isatin-triazol **61** reportado por Bathini en 2016, realizaron estudios como agentes citotóxicos. [<sup>86</sup>] h) Sabitha y Reddy en 2017, reportaron la síntesis del híbrido pirazol-triazol **62**, realizaron estudios como agentes citotóxicos. [<sup>87</sup>] i) piridina-triazol **63** reportado por Jha en 2017, se evaluaron frente a patógenos bacterianos como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimutium* y *Staphylococcus aureus* y algunas cepas antifúngicas contra *Fusarium solani*, *Aspergillus niger* y *Penicillium notatum*, siendo más potente comparable a los fármacos Ciprofloxacina y Griseofulvina [<sup>88</sup>] j) pirimidina-triazol **64** reportados por Wang en 2018, realizaron estudios de actividad anticancerígena. [<sup>89</sup>] (Figura 12).

<sup>85</sup> Mahdavi, M.; Ashtari, A.; Khoshneviszadeh, M.; Ranjbar, S.; Dehghani, A.; Akbarzadeh, T.; Larijani, B.; Khoshneviszadeh, M.; Saeedi, M. *Chem Biodivers.* **2018**, *15*, 1-10.

<sup>86</sup> Nagarsenkar, A.; Guntuku, L.; Guggilapu, S. D.; Bai, K. D.; Gannoju, S.; Naidu, V. G. M.; Bathini, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 782-793.

<sup>87</sup> Madhavalatha, B.; Fatima, N.; Sabitha, G.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, J. S.; Bhattacharjee, D.; Jain, N. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 1753-1763.

<sup>88</sup> Jha, A.; Ramarao, A. T. *Res. Chem, Intermed.* **2018**, *44*, 585-599.

<sup>89</sup> Wang, B.; Zhao, B.; Chen, Z-S.; Pang, L-P.; Zhao, Y-D.; Guo, Q.; Zhang, X-H.; Liu, Y.; Liu G-Y.; Zhang, H.; Zhang X-Y, Ma L, Y.; Liu, H-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1535-1542.

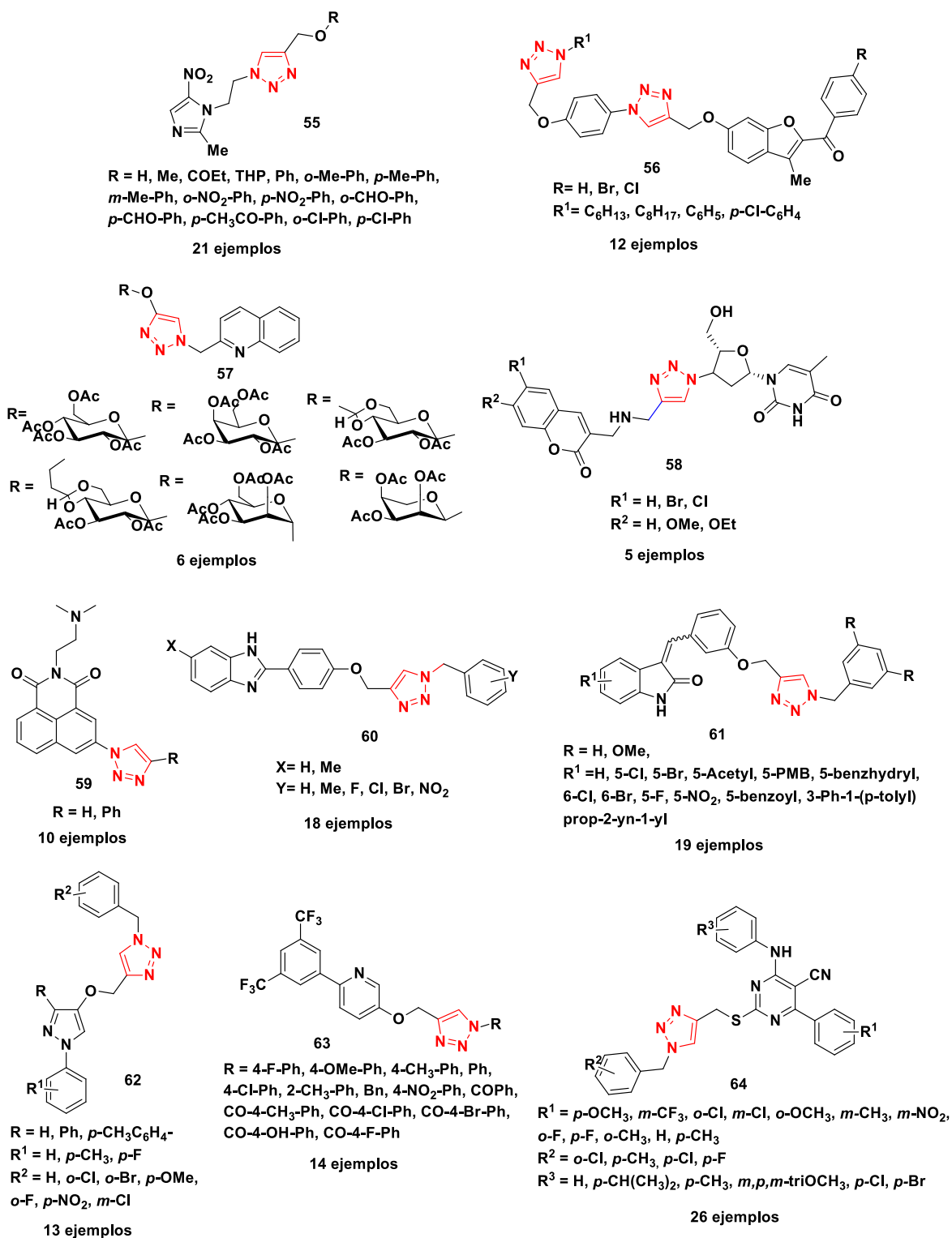


Figura 12. Híbridos núcleos privilegiados-1,2,3-T-1,4-DS. de interés en química medicinal.

## 2.3 Aproximaciones sintéticas

### 2.3.1 Tetrazoles 1,5-disustituídos.

Los T-1,5-DS al ser considerados núcleos privilegiados de interés en Química medicinal, presenta un reto a los Químicos orgánicos para desarrollar metodologías eficientes para su obtención, por lo que varias rutas de síntesis han sido descritas en la literatura y que se describen en el esquema 1: La más reciente incluye la reacción reportada por el grupo de Jiao en 2011, a partir de moléculas alifáticas **66** y una doble activación C-H y C-C catalizada con cobre en condiciones neutras para dar los T-1,5-DS en rendimientos del 50 al 90% (Esquema 1A).<sup>[90]</sup> Katritzky en 2007 sintetizó varios T-1,5-DS con rendimientos de 60-95% a partir de la reacción entre imidoilbenzotriazoles **67** y azida de sodio a temperatura ambiente (Esquema 1B).<sup>[91]</sup> Otras estrategias sintéticas consisten en la síntesis de cloruro o triflatos de imidoilos a partir de amidas secundarias **68** con  $\text{PCl}_5$ , anhídrido triflico, tetraclorosilano y  $\text{HN}_3$  o  $\text{NaN}_3$ <sup>[92]</sup> (Esquema 1C); LeTiran en 2001, reportó la síntesis de los T-1,5-DS con rendimientos de 75-80%; a partir de diferentes amidas secundarias con  $\text{PCl}_5$  y  $\text{HN}_3$ .<sup>[93]</sup> Thomas sintetizó los T-1,5-DS en bajos rendimientos del 27-72% a partir del anhídrido triflico y azida de sodio.<sup>[94]</sup> Ostrovskii sintetizó los T-1,5-DS en rendimientos moderados (35-70%) utilizando tetraclorosilano y azida de sodio.<sup>[95]</sup> Nishiyama en 1984 reportó la síntesis de T-1,5-DS a partir de cetonas **69** con  $\text{NaN}_3$  o  $\text{TMSN}_3$  con rendimientos del 25-80%, (Esquema 1D).<sup>[96]</sup> Butler sintetizó los T-1,5-DS a partir de oximas **70** con  $\text{HN}_3$  en rendimientos del 20-40% (Esquema 1E).<sup>[97]</sup>

<sup>90</sup> Chen, F.; Qin, C.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11487-11491.

<sup>91</sup> Katritzky, A. R.; Cai, C.; Meher, N. K. *Synlett*, **2007**, *8*, 1204-1208.

<sup>92</sup> Hegarty, A. F.; Tynan, N. M.; Ferguson, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *7*, 1328.

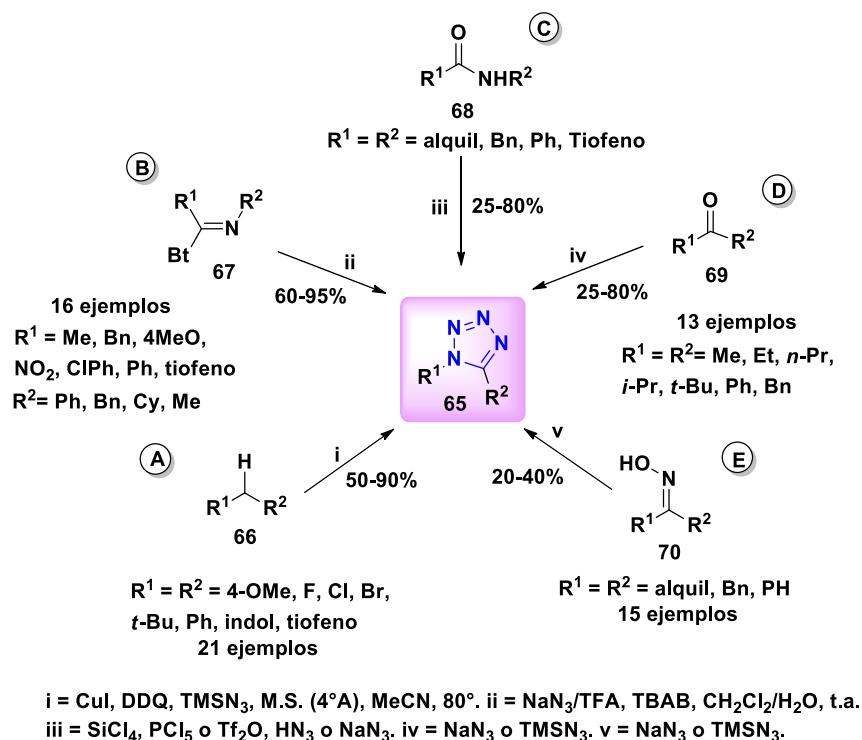
<sup>93</sup> LeTiran, A.; Stables, J. P.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2693-2708.

<sup>94</sup> Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, *1993*, 767-768.

<sup>95</sup> Esikov, K. A.; Morozova, S. E.; Malin, A. A.; Ostrovskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1370-1373.

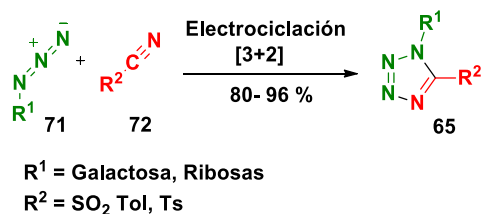
<sup>96</sup> Nishiyama, K.; Watanabe, A. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 455-458.

<sup>97</sup> Butler, R. N.; O'Donoghue, D. A. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, *18*.



Esquema 1. Rutas generales de síntesis de T-1,5-DS.

Una de las metodologías para formar tetrazoles es mediante una reacción de cicloadición [3+2] de azidas y nitrilos. [98] Aldhoun reportó una ruta de síntesis utilizando TMSCN y diversas azidas como materiales de partida para obtener una serie de T-1,5-DS con buenos rendimientos. [99]

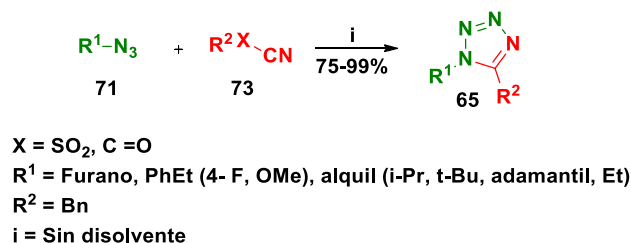


Esquema 2. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] mediante azidas y nitrilos.

<sup>98</sup> Sharpless, K. B.; Noodleman, L.; Demko, Z. D.; Himu, F.; *J. Am. Chem.* **2002**, *124*, 12210.

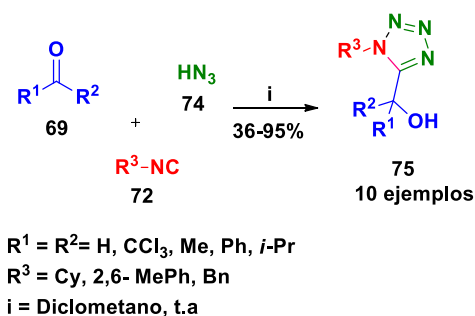
<sup>99</sup> Aldhoun, M.; Massi, A.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9565-9575.

La estrategia sintética más popular para la obtención de T-1,5-DS fue la que desarrolló Sharpless en 2002 a partir de una reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas en condiciones suaves y buenos rendimientos (75-99%). Además, esta metodología presenta como ventaja el no usar disolventes (Esquema 3).<sup>[100]</sup>



Esquema 3. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.

Pocas son las estrategias sintéticas que utilizan RMC-I para la síntesis de los T-1,5-DS. La primera en publicarse fue por Passerini y Ragni en 1931; a partir de la reacción entre un grupo cetona o aldehído **69**, el isonitrilo **72** y ácido hidrazoico **74** obteniéndose los T-1,5-DS **75** en buenos rendimientos (Esquema 4).<sup>[101]</sup>



Esquema 4. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-DS.

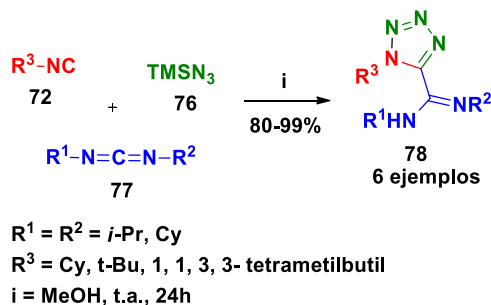
Kazemizadeh en 2012 reportó la síntesis de T-1,5-DS **78** mediante una RMC de 3-CR entre la reacción del isonitrilo **72**, la carbodiimida **77** y trimetilsililazida **76** a partir de un doble proceso que consistió en la adición nucleofílica del isonitrilo **72** al

<sup>100</sup> Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110-2113.

<sup>101</sup> Passerini, M.; Ragni, G. *Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964.

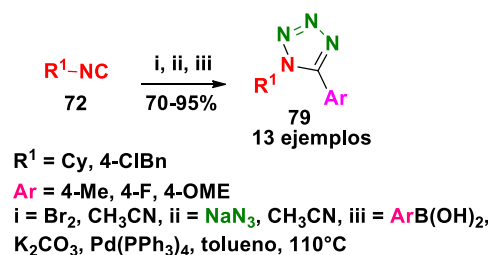


centro electrofílico de la carbodiimida seguido del ataque nucleofílico del ion azida para obtener el T-1,5-DS **78** mediante la reacción de electrociclización 1,5-dipolar (Esquema 5).<sup>[102]</sup>



Esquema 5. Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos vía RMC.

El grupo de El kaim sintetizó los tetrazoles **79** mediante una RMC de 3-CR mediante un triple proceso: bromación de isonitrilos, electrociclización y acoplamiento Suzuki (Esquema 6).<sup>[103]</sup>



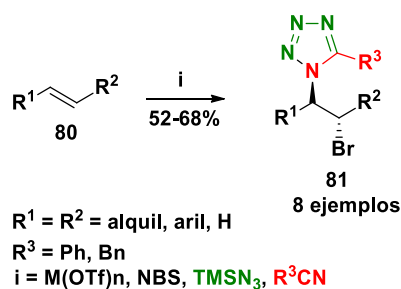
Esquema 6. Síntesis de tetrazoles 1,5-DS vía RMC.

Hajra en el 2007 reportó la síntesis de los tetrazoles **81** mediante la RMC entre alquenos, isonitrilos y trimetilsililazida catalizada con triflatos metálicos. La reacción se lleva a cabo mediante la secuencia: adición electrofílica entre alqueno y el bromo para dar el ion bromonio, que lleva a cabo la apertura mediante la adición

<sup>102</sup> Kazemizadeh, A. R.; Hajaliakbari, N.; Hajian, R.; Shajari, N.; Ramazani, A. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 594-597.

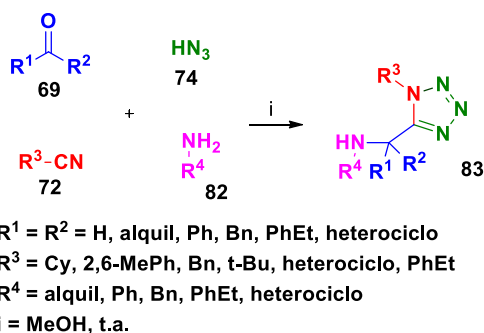
<sup>103</sup> El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261-1263.

nucleofílica del isonitrilo para dar el ion nitrilo en el cual se adiciona la azida para dar el 1,5-DS **81** vía una reacción de electrociclización 1.5 dipolar (Esquema 7).<sup>[104]</sup>



Esquema 7. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC.

La reacción más popular y más utilizada para las síntesis de los T-1,5-DS es la reacción de Ugi-azida reportada por Ivar Ugi en 1961,<sup>[105]</sup> esta consiste en la reacción entre una amina primaria o secundaria, un compuesto carbonílico de cetona o aldehído, ácido hidrazoico como fuente de azida y un isonitrilo. La mayoría de estas reacciones se llevan a cabo en condiciones de temperatura ambiente y MeOH, presentando como ventaja una tolerancia a diferentes grupos funcionales presentes en todos los componentes permitiendo incrementar su potencial sintético y generar diversidad estructural (Esquema 8).<sup>[106]</sup>



Esquema 8. Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.

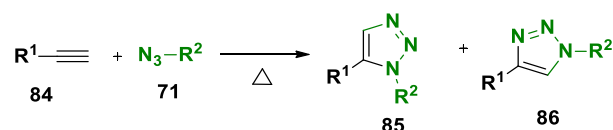
<sup>104</sup> Hajra, S.; Sinha, D.; Bhowmick, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1852-1855.

<sup>105</sup> (a) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.

<sup>106</sup> (a) Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60938-60955. (b) Roh, J.; Vavrova, K.; Hrabalek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6101-6118.

### 2.3.2 1,2,3-Triazoles

La primera estrategia de síntesis más común para la obtención de 1,2,3-triazoles fue la reacción de Huisgen que se lleva a cabo entre azidas y alquinos terminales a temperaturas arriba de 80°C, pero presenta como desventaja la formación de regioisómeros 1,4 y 1,5, siendo difícil su separación, además de presentar rendimientos bajos.



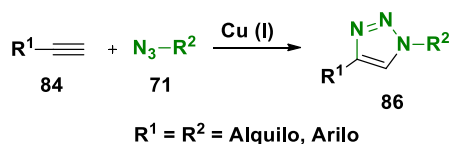
Esquema 9. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5-DS mediante cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos.

Para hacer más eficiente y regioselectiva la reacción de Huisgen, en el 2002 Meldal y Sharpless reportaron de manera independiente que esta reacción puede ser favorecida utilizando cobre y a temperatura ambiente, por lo que actualmente esta reacción se le conoce como cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC, por sus siglas en ingles), el cual se obtiene solamente el regioisómero 1,4 disustituido; esta reacción cumple los requisitos de lo que Sharpless acuñó en 2001 como Química “click”. CuAAC presenta compatibilidad con un amplio rango de grupos funcionales, condiciones de reacción suaves, amplia tolerancia al rango de pH compatibilidad con una variedad de solventes, además de obtener rendimientos altos. El cobre (I) es el componente clave para esta llevar a cabo esta química el cual se puede utilizar directamente el CuI, CuCl y CuBr o formarlo *in-situ* a partir de diferentes sales de Cu (II) como CuSO<sub>4</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub> mediante la reducción con ascorbato de sodio (el más utilizado), hidrazina <sup>[107]</sup> y TCEP [tris(2-carboxietil)fosfina]. <sup>[108]</sup> Asimismo, esta reacción tolera varios disolventes como EtOH, MeOH, THF, DMSO, DMF, CHCl<sub>3</sub>, piridina, tolueno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetonitrilo, *t*-

<sup>107</sup> Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules*. **2006**, *39*, 6451–6457.

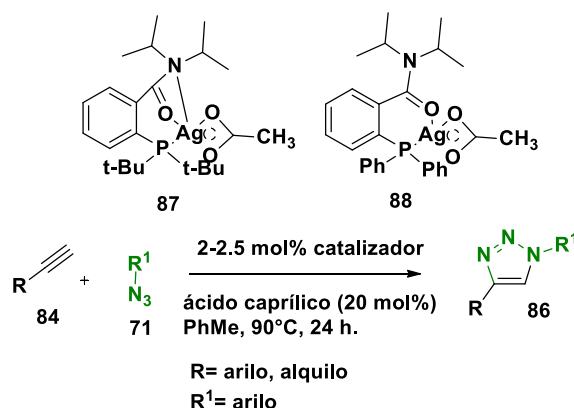
<sup>108</sup> Zhan, W. H.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 1691–1695.

BuOH y que actualmente el sistema de disolvente más utilizado es el *ter*-butanol/agua.



Esquema 10. Reacción CuAAC.

Otros grupos de investigación han explorado otros metales como fuentes alternativas, por ejemplo, el grupo de McNulty reportó un catalizador de plata (I) homogéneo, químicamente estable y eficiente para la cicloadición de alquino-azidas catalizadas con plata (AgAAC, por sus siglas en inglés) La reacción se realiza a temperatura ambiente o con calentamiento para obtener el 1,2,3-T-1,4-DS **86** (Esquema 11).<sup>[109]</sup>



Esquema 11. Cicloadición alquino-azida catalizada con plata (AgAAC).

<sup>109</sup> McNulty, J.; Keskar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 5462-5470.

### 2.3.2.1 Estrategias sintéticas libre de metales.

Debido a que los metales están asociados con la toxicidad celular, alteración metabólica y daño oxidativo en los sistemas biológicos. <sup>[110]</sup> Además del ciclooctino de uso frecuente para la formación de 1,2,3-triazoles, Ramachary y su grupo presentó en el 2008 que otros dipolarófilos, como las enaminas, enolatos y alquenos activados también son precursores útiles. Los aminoácidos como la prolina se han utilizado para catalizar la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de un compuesto carbonilo activado (Esquema 12A). <sup>[111]</sup> En el 2014 Wang y su grupo presentaron una cicloadición de azida-zwitterion (AZC) intermolecular catalítica oxidativa aerobia basada en el mecanismo de la reacción de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 12B). <sup>[112]</sup> Rademann y colaboradores en el 2009 desarrollaron un procedimiento para la síntesis en fase sólida de quimeros peptídicos con enlaces peptídicos *cis*-unidos (Esquema 12C). <sup>[113]</sup> Paixao <sup>[114]</sup> en el 2014 reportó un protocolo eficaz “one-pot” para la síntesis de los 1,2,3-T-1,4-DS. Este método es aplicable a diversos malonitrilos de alquilidenos y azidas aromáticas (Esquema 12D). Además, Lin y su grupo descubrió en el 2014 que también se podían usar azidas con un centro quiral (Esquema 12E). <sup>[115]</sup> Guan y colaboradores en el 2014 descubrieron el uso de nitroalquenos en la cicloadición 1,3-dipolar con azidas mediadas por ácido tosico. <sup>[116]</sup> (Esquema 12F y 12G).

<sup>110</sup> (a) Jomova, K.; Valko, M. *Toxicology*. **2011**, *283*, 65–87. (b) Gaetke, L. M.; Chow, C. K. *Toxicology*. **2003**, *189*, 147–163. (c) Kennedy, D. C.; McKay, C. S.; Legault, M. C. B.; Danielson, D. C.; Blake, J. A.; Pegoraro, A. F.; Stolow, A.; Mester, Z.; Pezacki, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *133*, 17993–18001.

<sup>111</sup> Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143–9147.

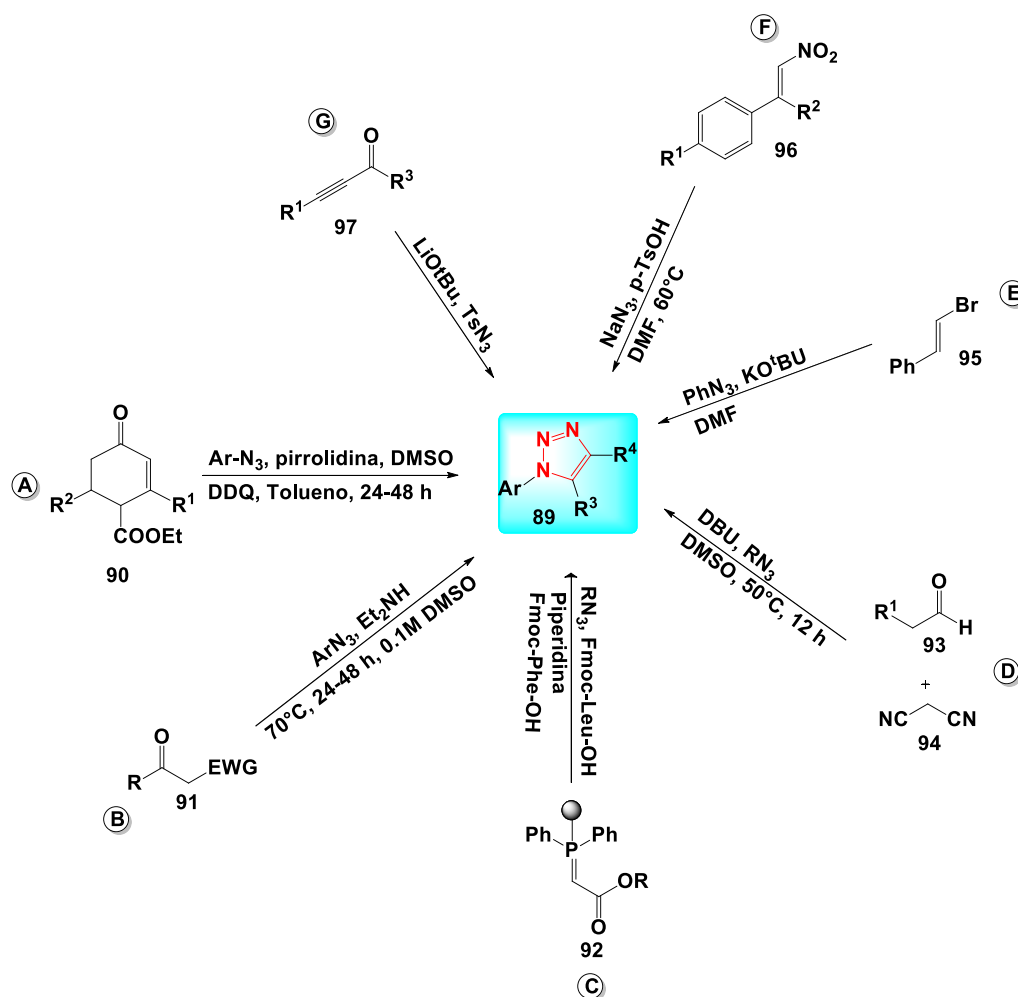
<sup>112</sup> Li, W.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14186–14190.

<sup>113</sup> Ahsanullah, P. S.; Kuhne, R.; Rademann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5042–5045.

<sup>114</sup> Ali, A.; Correa, A. G.; Alves, D.; Schpector, J. Z.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11926–11929.

<sup>115</sup> Wu, L.; Chen, Y.; Luo, J.; Sun, Q.; Peng, M.; Lin, Q. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3847–3850.

<sup>116</sup> Quan, X. J.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5728–5731.

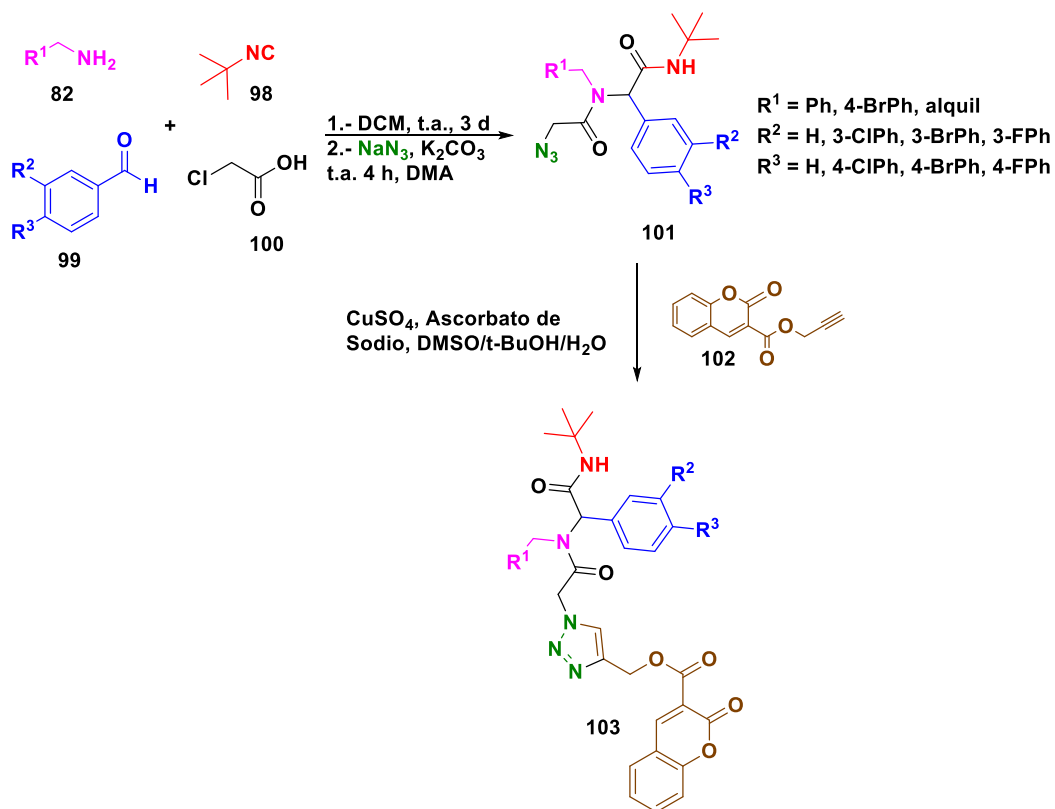


Esquema 12. Síntesis de 1,2,3-triazoles libre de metales.

### 2.3.2.2 1,2,3-triazoles a partir de la reacción de multicomponentes de Ugi-4CR.

Las reacciones de multicomponentes seguido de procesos de *post*-transformación ha permitido la síntesis de moléculas altamente complejas y con diversidad estructural para el desarrollo de moléculas candidatas a fármacos. De estas transformaciones las que poco se ha explorado en el contexto de las RMC de U-4CR ha sido las CuAAC en su versión inter o intramolecular para la síntesis de derivados de 1,2,3-triazoles, así como la cicloadición alquino-azida sin uso de sales de cobre (CAA, por sus siglas en inglés). Ejemplo de lo anterior se tiene: en el 2012

Bahulayan <sup>[117]</sup> reportó una síntesis eficiente de anfífilos bio-híbridos amido-triazol vía una secuencia Ugi 4CR/SN2/CuAAC con rendimientos cuantitativos y con un alto grado de regio y selectividad (Esquema 13).

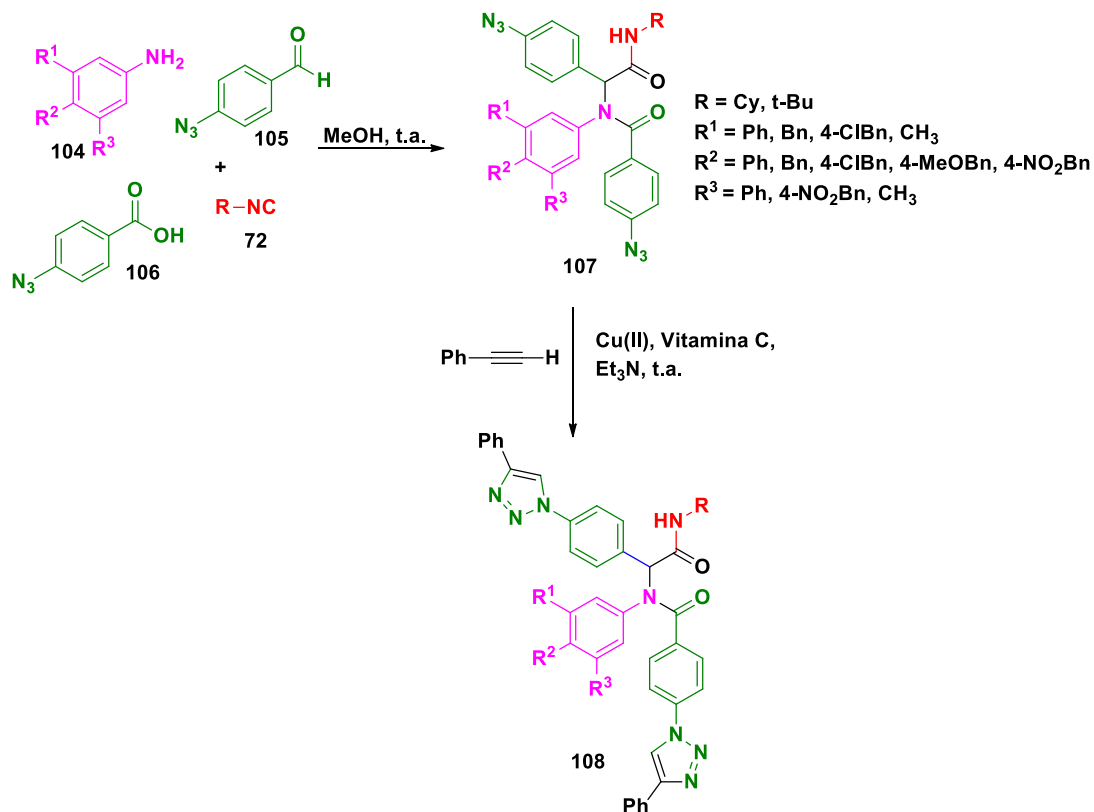


Esquema 13. Síntesis de derivados cumarinas vía Ugi 4CR/SN2/CuAAC.

Chun Cai y colaboradores <sup>[118]</sup> en el 2012 reportaron la síntesis en “one-pot” de varios 1,2,3-triazoles con rendimientos de buenos a moderados; el grupo funcional azida se encontraba en el componente aldehído y ácido carboxílico o ambos, y que permitió generar una biblioteca de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos y peptidomiméticos (Esquema 14).

<sup>117</sup> Pramitha, P.; Bahulayan, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2598-2603.

<sup>118</sup> Niu, T.; Cai, C.; Yi, L. *Helvetica Chimica Acta.* **2012**, *95*, 87-99.

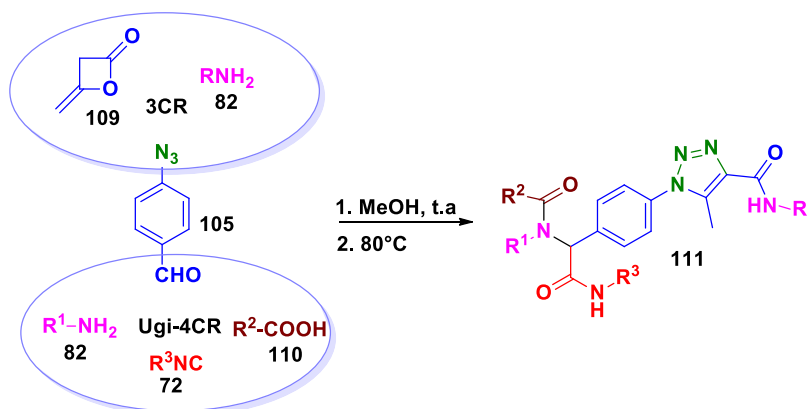


Esquema 14. Síntesis de derivados de triazol vía Ugi 4CR/CuAA.

Chun Cai y colaboradores en el 2012, <sup>[119]</sup> sintetizaron derivados peptidomiméticos modificados con 5-metil-1*H*-1,2,3-triazol a través de una reacción de U-4CR seguida de una cicloadición de tres componentes libre de cobre en rendimientos de moderados a buenos (Esquema 15).

<sup>119</sup> Niu, T.; Gu, L.; Yi, W.; Cai, C. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 309-315.

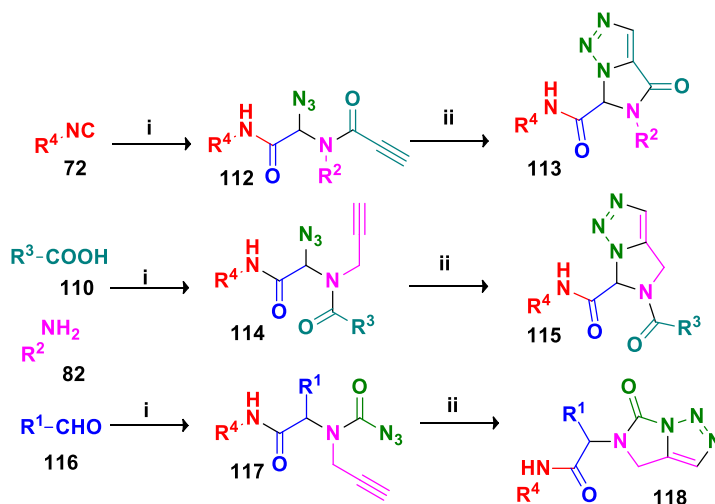




R = Bn, 4-CIPh, Ph, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph  
 R<sup>1</sup> = Ph, 4-CIPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, Cy, alquil  
 R<sup>2</sup> = Bn, CH<sub>3</sub>, 3-azido-Bn, 3-azido-2-CIBn, 2-azido-Bn  
 R<sup>3</sup> = Cy, *t*-Bu

Esquema 15. Síntesis de varios 5-metil-1*H*-1,2,3-triazoles.

El grupo de Akritopoulou-Zanze <sup>[120]</sup> en el 2004 reportaron la síntesis de dihidrotriazolo [1,5- $\alpha$ ]pirazinonas y triazolobenzodiazepinas mediante una secuencia sintética U-4CR/ICAA en buenos rendimientos (Esquema 16).

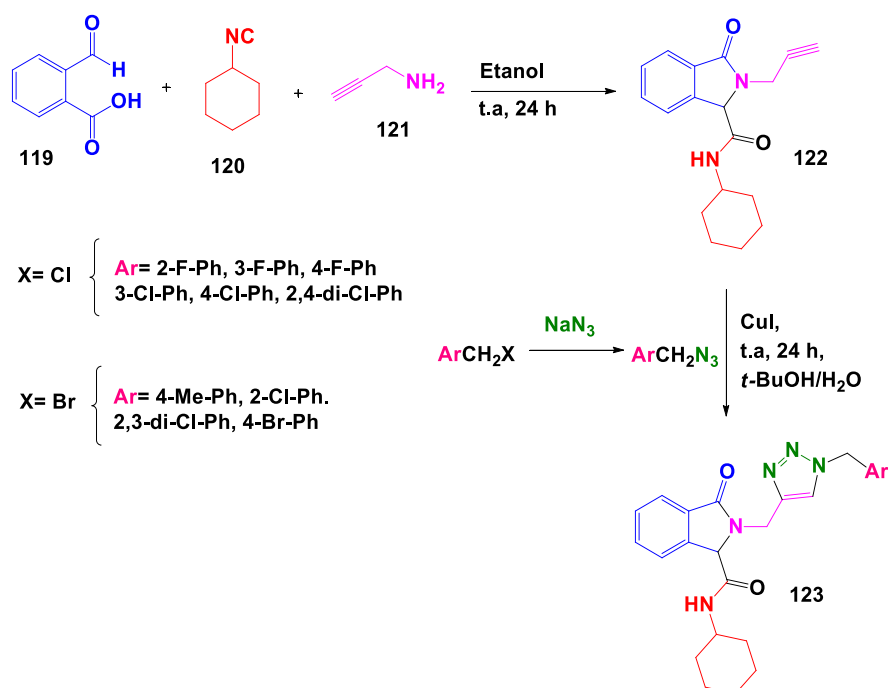


i = MeOH, 24-48 h, t.a.  
 ii = Benceno, reflujo, 4-18 h.  
 R<sup>1</sup> = Bn, 2-azido-Bn, 3-azido-tiofeno  
 R<sup>2</sup> = Bn, propargyl, 2-etinilanilina  
 R<sup>3</sup> = Bn, acetinil, 2-azido-2-Ph-acetil, 2-azido-acetil  
 R<sup>4</sup> = Cy

<sup>120</sup> Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441.

Esquema 16. Síntesis de dihidrotriazolo[1,5- $\alpha$ ]pirazinonas mediante un proceso RMC U-4CR/IACC.

Foroumadi y su grupo <sup>[121]</sup> en el 2016 reportaron la síntesis de oxoisoindolina-1,2,3-triazol mediante una reacción U-3CR/CuAAC en buenos rendimientos (Esquema 17).

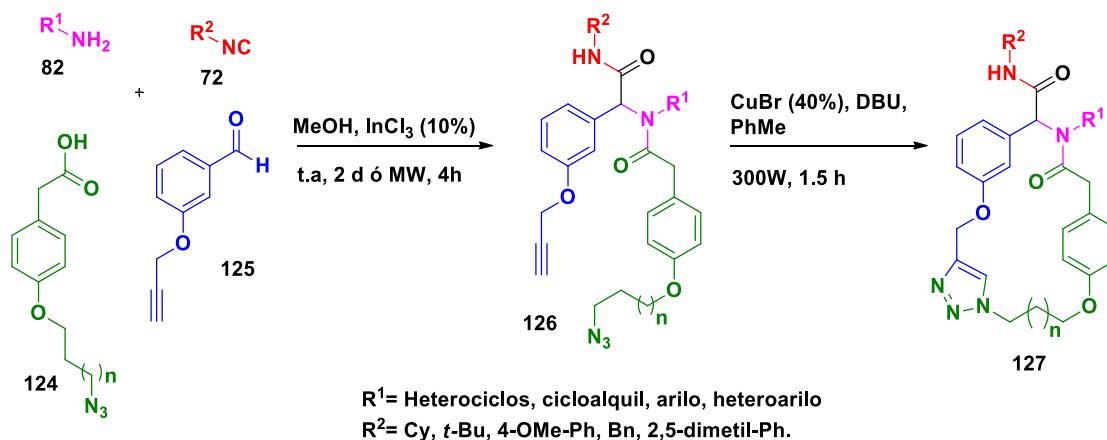


Esquema 17. Síntesis de oxoisoindolina-1,2,3-triazol mediante un proceso Ugi-3CR/CuAAC.

El grupo de Hernández-Vázquez <sup>[122]</sup> en el 2018 reportaron la estrategia sintética U-4CR/CuAAC para la generación de macrociclos que contienen el núcleo de triazol y *Bis*(aril eter) con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 18).

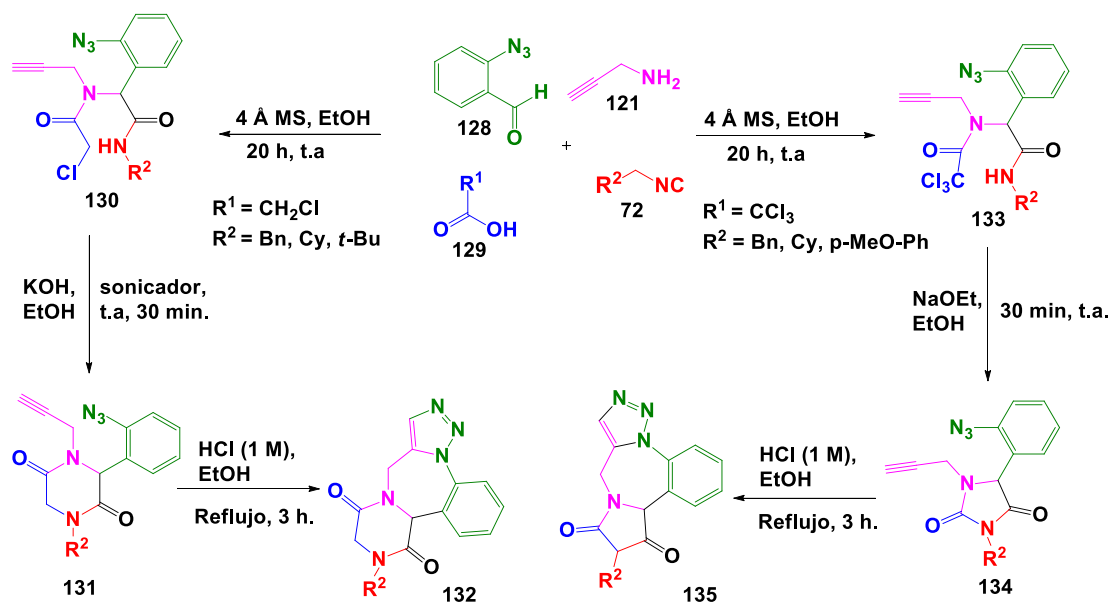
<sup>121</sup> Akrami, S.; Firoozpour, L.; Goli-Garmroodi, F.; Moghimi, S.; Mahdavi, M.; Zonouzi, A.; Foroumadi, A. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1708-1712.

<sup>122</sup> Hernández-Vázquez, E.; Chávez-Riveros, A.; Romo-Pérez, A.; Ramírez-Apán, M. T.; Chávez-Blanco, A. D.; Morales-Bárcenas, R.; Dueñas-González, A.; Miranda, L. D. *Chem. Med. Chem.* **2018**, *13*, 1-18.



Esquema 18. Síntesis de macrociclos con núcleo de 1,2,3-T-1,4-DS mediante un proceso Ugi-4CR/CuAAC.

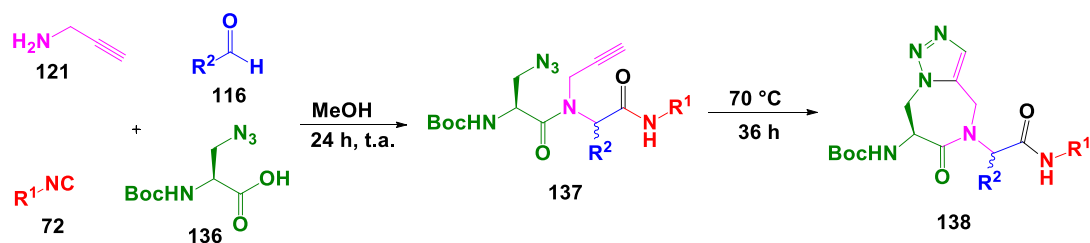
John y colaboradores <sup>[123]</sup> en el 2018 sintetizaron 2,5-dicetopiperazinas e hidantoínas fusionadas con triazolobenzodiazepinas mediante un doble proceso U-4CR/IAAC con rendimientos moderados a buenos (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de dicetopiperazina e hidantoína fusionadas con triazolobenzodiazepinas mediante una secuencia RMC U-4CR/IAAC.

<sup>123</sup> Vroemans, R.; Bamba, F.; Winters, J.; Thomas, J.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; John, J.; Dehaen, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 626-633.

En el 2018 Ballet y su grupo <sup>[124]</sup> sintetizaron aminotriazolodiazepina mediante la estrategia sintética U-4CR/Huisgen libre de catalizador obteniendo rendimientos de moderados a buenos (Esquema 20).



R<sup>1</sup>= *t*-Bu, Cy, Bn

R<sup>2</sup>= aril, alquil, cicloalquil, heterociclos,

Esquema 20. Síntesis de aminotriazolodiazepina vía doble proceso U-4CR/Huisgen.

<sup>124</sup> Barlow, T. M. A.; Jida, M.; Tourwé, D.; Ballet, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6986-6989.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La síntesis de librerías de heterociclos nitrogenados con alto potencial biológico es un reto actual de los químicos sintéticos. Una de las estrategias para superar este reto es el diseño de moléculas híbridas basadas en núcleos privilegiados utilizando herramientas sintéticas como las reacciones de multicomponentes, que permitan su obtención en un mínimo de etapas y buenos rendimientos.

Con base a lo anterior, en este trabajo se presenta la síntesis de moléculas híbridas de tetrazoles 1,5-disustituidos/1,2,3-triazoles mediante una reacción de multicomponentes de Ugi-azida seguido de una cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC); estos heterociclos nitrogenados fueron evaluados *in-silico* mediante estudios docking con la enzima transcriptasa inversa que está relacionada a la replicación del VIH y así encontrar moléculas candidatas a estudios *in-vitro* para evaluar su actividad anti-VIH. Es importante mencionar que no existen reportes en la literatura de la síntesis de estos *bis*-heterociclos nitrogenados a partir de una reacción de Ugi-azida/pos-condensación.

## 4. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Sintetizar una serie de nuevas moléculas híbridas triazol-tetrazol mediante una doble secuencia: Ugi-azida/CuAAC y evaluar mediante estudios docking la capacidad de reconocimiento a la enzima transcriptasa inversa que está relacionada a la replicación del VIH.

### PARTE A. Síntesis de Tetrazoles 1,5-disustituidos.

#### Objetivos particulares:

1. Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de T-1,5-DS.
2. Sintetizar una serie de derivados de T-1,5-DS.
3. Caracterizar los compuestos por técnicas analíticas como FT-IR, HRMS, RMN unidimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC).

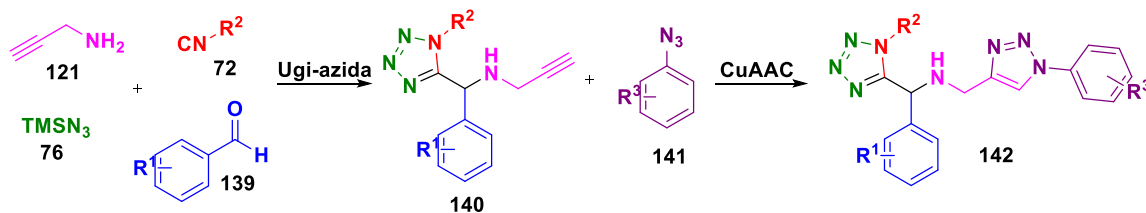
### PARTE B. Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol.

#### Objetivos particulares:

1. Sintetizar una serie de compuestos híbridos triazol-tetrazol.
2. Caracterizar los compuestos por técnicas analíticas como FT-IR, HRMS, RMN unidimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) y bidimensional (COSY, HSQC).
3. Evaluar mediante estudios docking la posible capacidad de inhibición a la enzima transcriptasa inversa de los compuestos híbridos triazol-tetrazol.

## 5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS MOLÉCULAS OBJETIVO 140 Y 142.

La síntesis de los compuestos híbridos triazol-tetrazol se llevó a cabo con base al esquema general de síntesis (Esquema 21), que consiste en dos etapas de reacción la primera en una RMC de Ugi-azida a partir del componente amino, aldehídos aromáticos de diversa naturaleza electrónica, trimetilsililazida e isonitrilos, seguida de una cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) como un proceso de pos-condensación, a partir del componente tetrazol y diferentes azidas aromáticas.



R<sup>1</sup>= H, 2-Br, 2-Cl, 2-F, 4-Br, 4-F, 4-OMe, 2,4,5-Me

R<sup>2</sup>= Cy, *t*-Bu

R<sup>3</sup>= 4-CN, 4-Cl, 4-NHCOMe, 2-COPh-4-Cl

Esquema 21. Esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos híbridos triazol-tetrazol.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos.

La síntesis de los T-1,5-DS **140a-I** se llevó a cabo mediante la RMC de Ugi-azida. Primero se comenzó con la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción utilizando como reacción modelo el 2F-benzaldehído **143**, propargilamina **121**, TMSN<sub>3</sub> **76** y el *ter*-butil isonitrilo **98** como reactivos de partida. El primer experimento se llevó a cabo bajo las condiciones clásicas de la reacción de Ugi-azida con MeOH (1 M) como disolvente a temperatura ambiente (Experimento 1, Tabla 1). En el segundo experimento, se utilizó agua en lugar de MeOH, pero solo se observaron trazas por CCF (Experimento 2, Tabla 1). Finalmente, con el objetivo de crear un protocolo amigable con el medio ambiente, se realizó la reacción sin disolvente a temperatura ambiente y se obtuvo el tetrazol en buen rendimiento (92%) (Experimento 3, Tabla 1). Por lo tanto, la reacción Ugi-azida se puede llevar a cabo con o sin un disolvente. Estos resultados son interesantes en el contexto de metodologías libres de disolventes para la reacción de Ugi-azida como, por ejemplo, el grupo de Gámez-Montaño llevaron a cabo una reacción asistida por ultrasonido libre de disolvente en buenos rendimientos, pero ellos utilizaron como componente amino derivados de anilina.<sup>[125]</sup> Shahriza y Esmati también emplearon derivados de anilina para sintetizar T-1,5-DS libre de disolvente y utilizando BiCl<sub>3</sub> como catalizador, obteniendo rendimientos de moderados a buenos.<sup>[126]</sup> Por otro lado, Vommina y colaboradores utilizaron una metodología libre de disolventes en su búsqueda de optimización de las condiciones de reacción, pero su rendimiento fue solo del 20%; sus condiciones óptimas de reacción consistió en una mezcla de disolventes MeOH:THF 1 M (1:1) por 12 h, a 50°C obteniendo rendimientos de alrededor del 80%.<sup>[127]</sup>

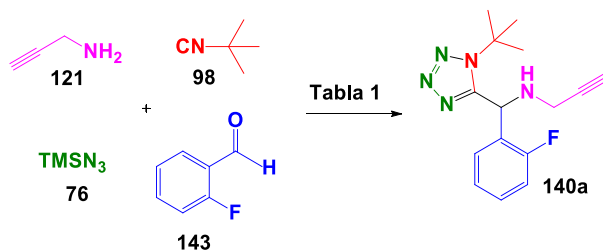
<sup>125</sup> Pharande, S. G.; Escobosa, A. R. C.; Gámez-Montaño, R. *Green. Chem.* **2017**, *19*, 1259-1262.

<sup>126</sup> Shahriza, A.; Esmati, S. *Synlett.* **2013**, *24*, 0595-0602.

<sup>127</sup> Santhosh, L.; Nagamangala, S. R.; Thimmalapura, V. M.; Vommina, S. V. *ChemistrySelect.* **2017**, *2*, 5497-5500.



Tabla 1. Optimización de las condiciones de la RMC de Ugi-azida.



Experimento <sup>a</sup>	Disolvente	Temperatura	Rendimiento %
1	MeOH (1 M)	t.a	83 <sup>b</sup>
2	H <sub>2</sub> O (1 M)	t.a	Trazas
3	Sin disolvente	t.a	92 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> El tiempo de reacción fue de 24 h.

<sup>b</sup> Los rendimientos se determinaron después de la purificación en columna cromatográfica.

El tetrazol **140a** se caracterizó mediante RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) y HRMS. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 13), a 5.96 ppm se observa la señal clave que corresponde al protón del metino que integra para 1H esta señal indica la convergencia de los componentes de la reacción de Ugi-azida. También, a 1.63 ppm se observa un singulete que integra a 9H correspondiente al grupo *ter*-butilo proveniente del isonitrilo. A 2.23 ppm se observa una señal triplete correspondiente al protón del alquino terminal. En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 14), se observa a 154 ppm la señal clave que corresponde al carbono cuaternario del anillo del tetrazol 1,5-disustituido. A 49 ppm se observa la señal del carbono del metino y a 29.8 ppm la señal de los carbonos del metilo del *ter*-butilo. También, para confirmar la presencia del producto se obtuvo las masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en inglés), el cual la composición y masa calculada del tetrazol es C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> es 310.1438 y la masa experimental fue de 310.1633.

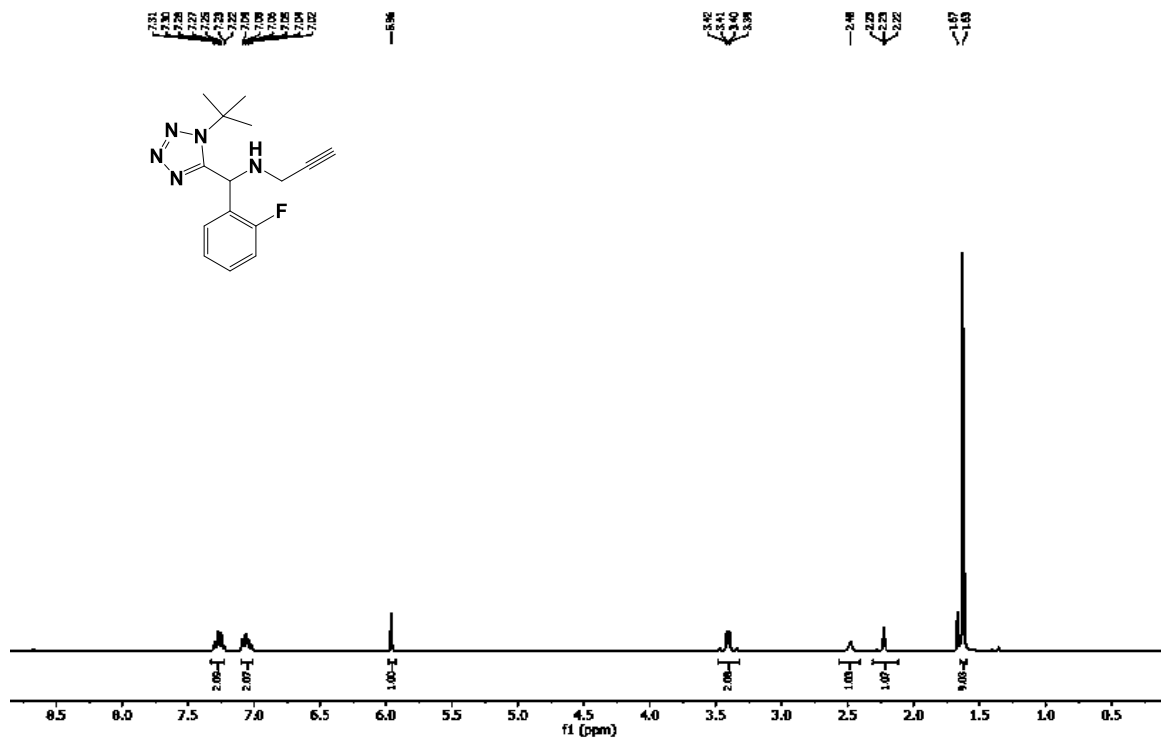


Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del derivado tetrazol **140a**.

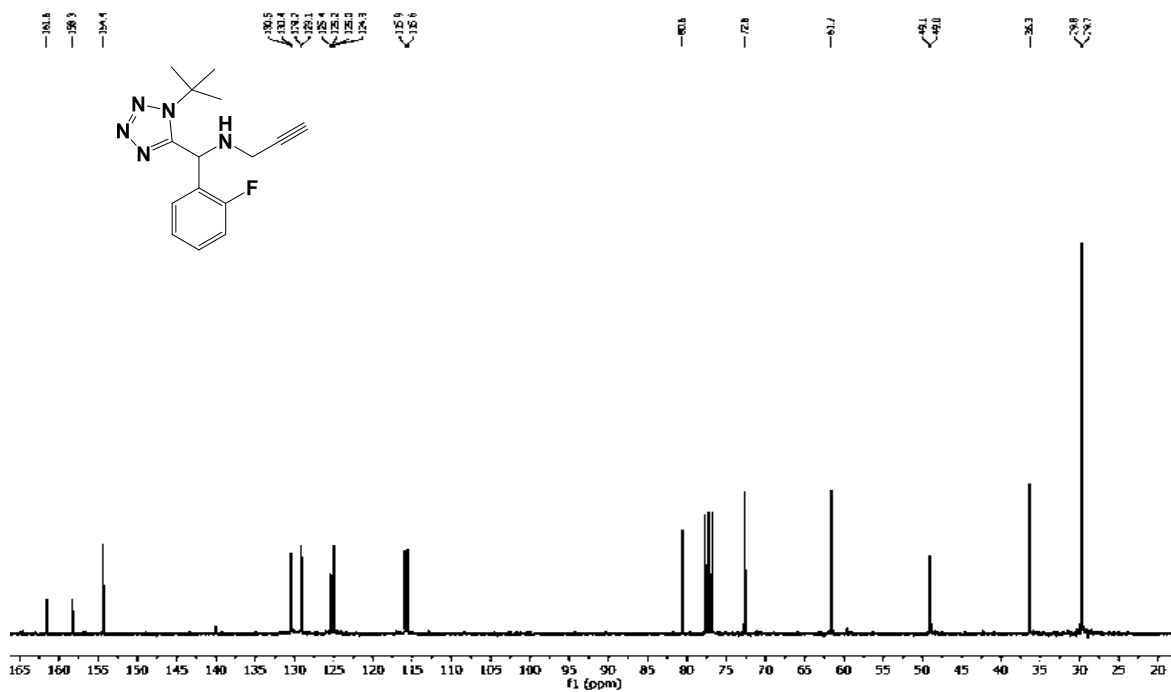
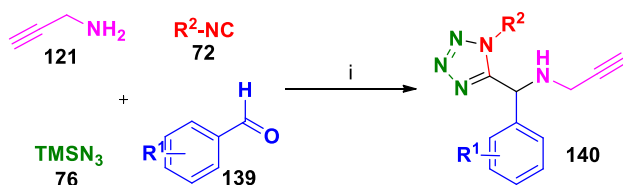


Figura 14. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del derivado tetrazol **140a**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción de Ugi-azida, primero se probó utilizar aldehídos alifáticos como el propionaldehído, pero no se observó producto vía CCF, por lo que se decidió explorar la reacción con solo derivados de benzaldehído de diferente naturaleza estereoelectrónica obteniendo los tetrazoles **140a-i** en buenos rendimientos. Con base a los rendimientos obtenidos se puede observar que el efecto de los sustituyentes de los isonitrilos (*t*-Bu o Cy) no presenta impacto en los rendimientos de reacción, solo los derivados de benzaldehído; el tener grupos electroattractores como el flúor en orto al grupo funcional aldehído favorece los rendimientos, en cambio, grupos electrodonadores como alquilos o metoxilos disminuye ligeramente el rendimiento, esto puede deberse a que estos disminuyen la electrofilia del carbono del ion iminio para que el isonitrilo pueda adicionarse y formar el ion nitrilo y posteriormente se forme el T-1,5-DS.

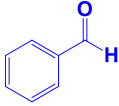

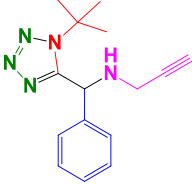
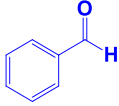
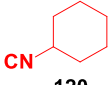
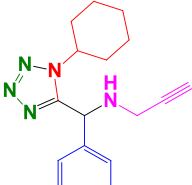
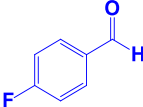

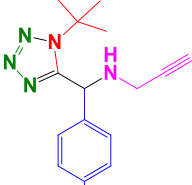
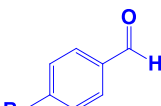
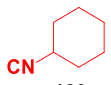
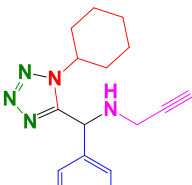
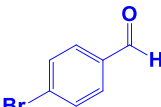

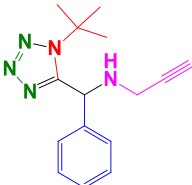
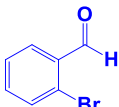
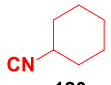
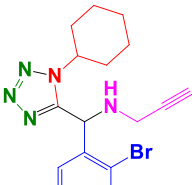
 Tabla 2. Síntesis los tetrazoles 1,5-disustituidos **140a-i**.


i = sin disolvente, t.a.

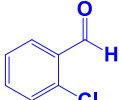

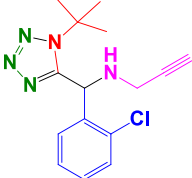
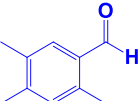

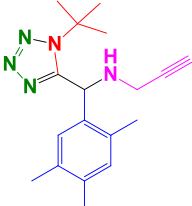
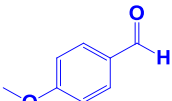

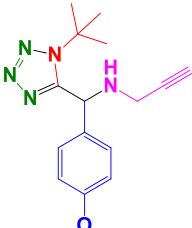
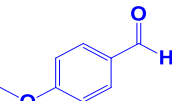
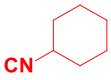
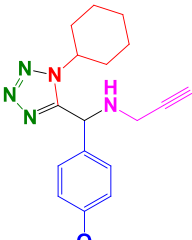
R<sup>1</sup>= H, 2-Br, 2-Cl, 2-F, 4-Br, 4-F, 4-OMe, 2,4,5-Me

R<sup>2</sup>= Cy, *t*-Bu

Aldehído	Isonitrilo	T-1,5-DS	Rendimiento %
<p>143</p>	<p>98</p>	<p>140a</p>	92
<p>143</p>	<p>120</p>	<p>140b</p>	94

 144	 98	 140c	90
 144	 120	 140d	90
 145	 98	 140e	88
 146	 120	 140f	83
 146	 98	 140g	80
 147	 120	 140h	90

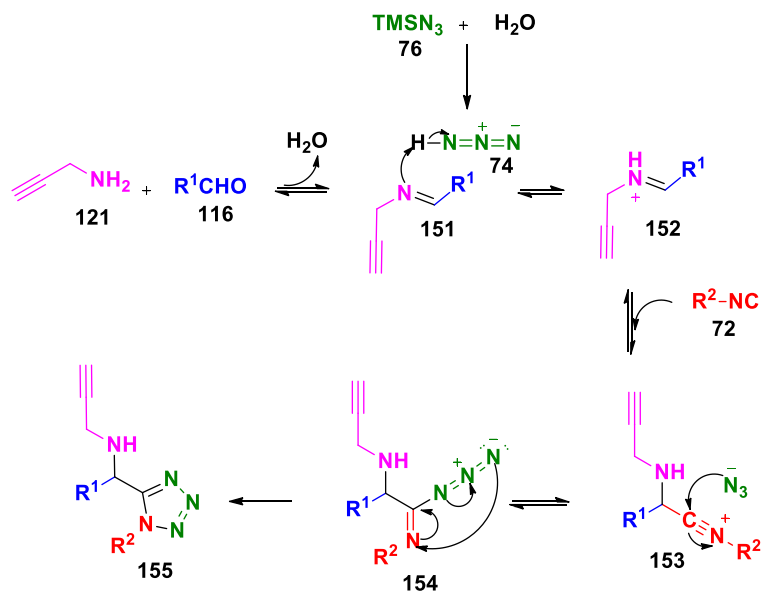
---

 148	 98	 140i	88
 149	 98	 140j	70
 150	 98	 140k	84
 150	 120	 140l	88

---

El mecanismo de reacción de Ugi-azida se encuentra documentado en la literatura <sup>[125]</sup> y se describe en el Esquema 22. La primera etapa del mecanismo inicia con la condensación del aldehído y la propargilamina para formar la imina **151** el cual se protona mediante la abstracción del protón del  $\text{HN}_3$  y formar el ion iminio **152** que es atacado por el isonitrilo para formar el ión nitrilo **153**, este reacciona con el ion azida para que mediante una electrociclización 1, 5- dipolar se obtenga el tetrazol 1, 5- disustituido **155** (Esquema 22). Es importante resaltar que la formación

del  $\text{HN}_3$  se lleva a cabo mediante la reacción del  $\text{TMSN}_3$  con el agua que se libera de la condensación entre la amina y el componente aldehído, ya que, en esta reacción, bajo las condiciones clásicas de la Ugi-azida, la formación del ácido hidrazoico se da cuando el metanol reacciona con el  $\text{TMSN}_3$ ; Por lo que este trabajo contribuye a la síntesis de los tetrazoles 1,5-disustituidos libre de disolventes.



Esquema 22. Mecanismo general de la RMC de Ugi-azida.

## 6.2 Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol.

Los T-1,5-DS **140a-l** sintetizados a partir de la reacción de Ugi-azida se utilizaron como plataforma sintética para la obtención de los híbridos triazol-tetrazol **142a-o** mediante la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre como proceso de pos-condensación. Se utilizaron diferentes azidas aromáticas que se sintetizaron a partir de lo reportado por el grupo de Leyva y colaboradores <sup>[128]</sup> mediante la reacción de diazotización de derivados de anilinas (Esquema 23). No

<sup>128</sup> Leyva, E.; de Loera, D.; Jimenez-Catano, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3978–3979.

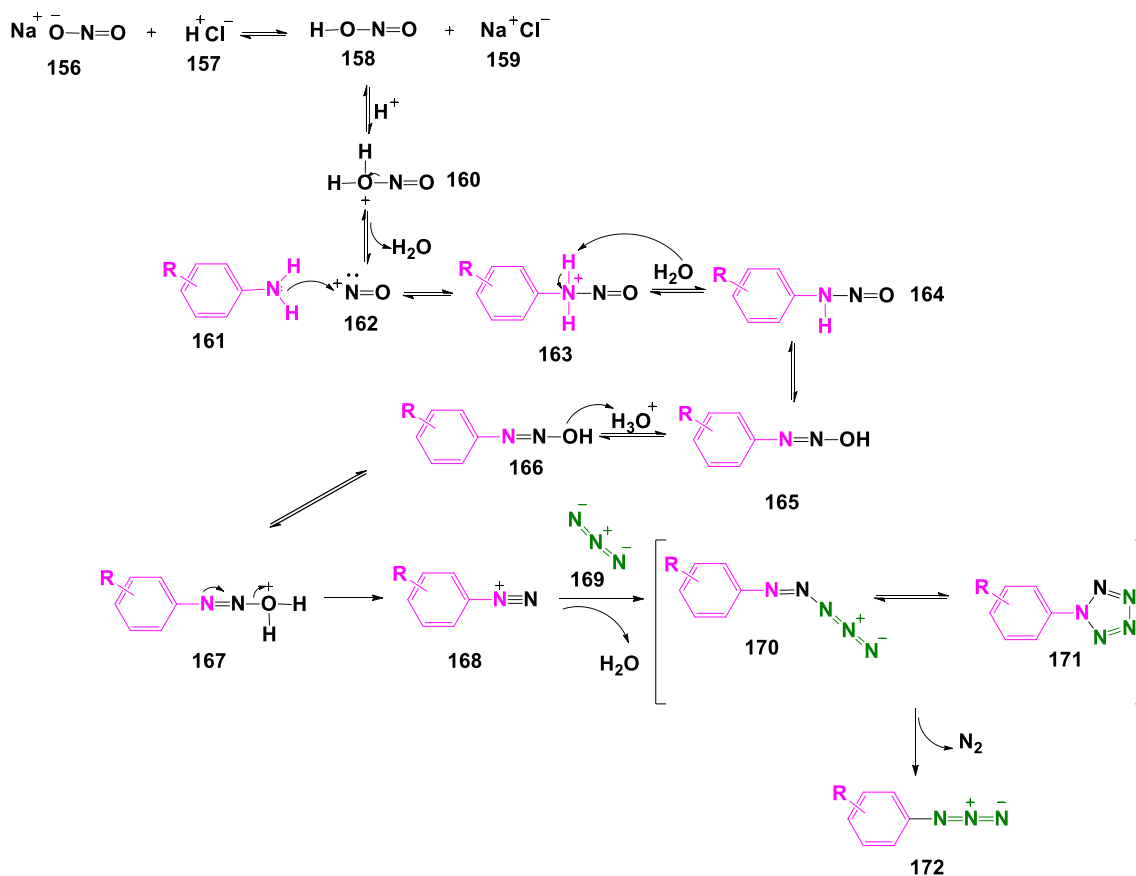
se utilizaron azidas alifáticas debido a que estas son explosivas. <sup>[129]</sup> Las condiciones de reacción que se utilizaron para la CuAAC fueron las clásicas descritas en la literatura, que consiste en una mezcla de disolventes *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1), ascorbato de sodio y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente. <sup>[130]</sup> El mecanismo de reacción de diazotización para la formación de las azidas aromáticas a partir de anilinas se encuentra documentado en la literatura. <sup>[131]</sup> <sup>[132]</sup> Primero el nitrito de sodio (NaNO<sub>2</sub>) reacciona con HCl para formar el ácido nitroso que al deshidratarse forma el ion nitrosonio **162**, el cual es atacado por el derivado de anilina para formar la *N*-nitrosamina **164** que mediante una tautomería se forma el intermediario hidroxilamina **166** que se protona y al liberar agua se forma al ión diazonio **168** que es atacado por el ion azida formando un intermedio pentazeno aril sustituido **170** que se encuentra en equilibrio con el pentazol sustituido **171** y que mediante la liberación de una molécula de nitrógeno se forma la aril azida **172**.

<sup>129</sup> (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240. (b) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.

<sup>130</sup> (a) Kumar, C.; Rasool, R. U.; Iqra, Z.; Nalli, Y.; Dutt, P.; Satti, N. K.; Sharma, N.; Gandhi, S. G.; Goswami, A.; Ali, A. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 2115–2124. (b) Kumar, S.; Pathania, A. S.; Satti, N. K.; Dutt, P.; Sharma, N.; Mallik, F. A.; Ali, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 236–245. (c) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

<sup>131</sup> Kölmel, D. K.; Jung, N.; Bräse, S. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 328–336.

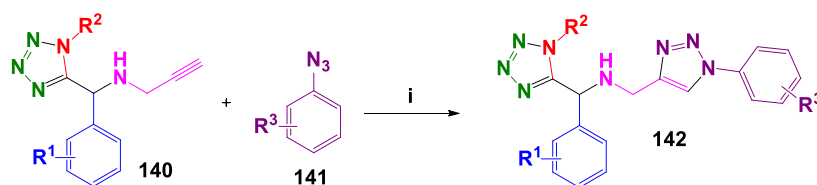
<sup>132</sup> Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.



Esquema 23. Mecanismo de reacción de diazotización para la formación de las aril azidas **172**.

Con base a lo anterior, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos híbridos triazol-tetrazol **142a-o** obteniendo rendimientos moderados a buenos (Tabla 3). Se puede observar en los rendimientos el efecto de los sustituyentes de la azida aromática, el cual, al tener grupos electroattractores como el ciano, los rendimientos disminuyen en comparación al tener grupos como el cloro.



Tabla 3. Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol **142a-o**.


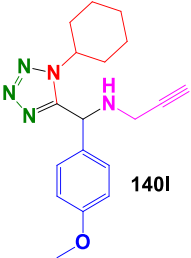

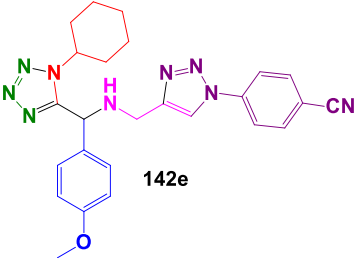
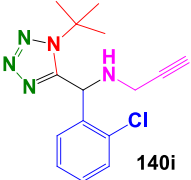

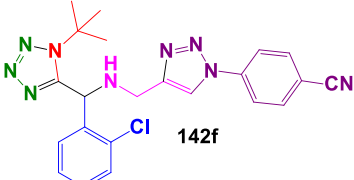
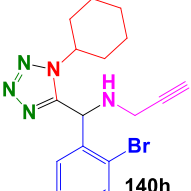

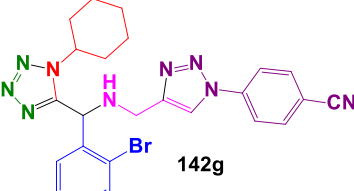
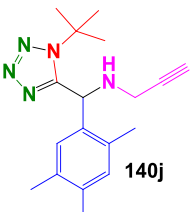

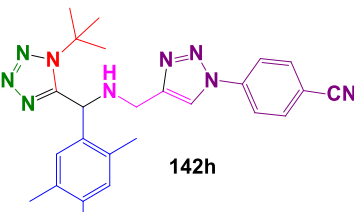
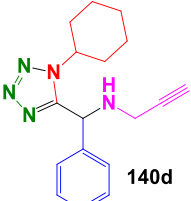

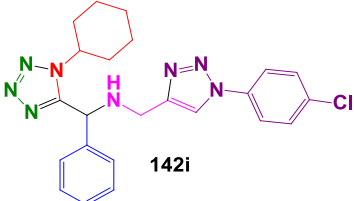
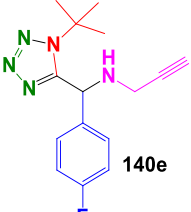

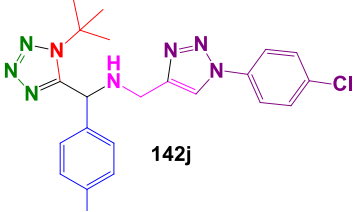
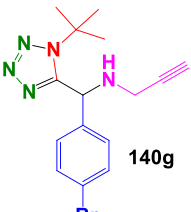

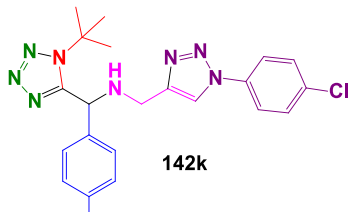
i = *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) 0.1 M, 0.05 equiv. CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O,  
0.1 equiv. Ascorbato de sodio.

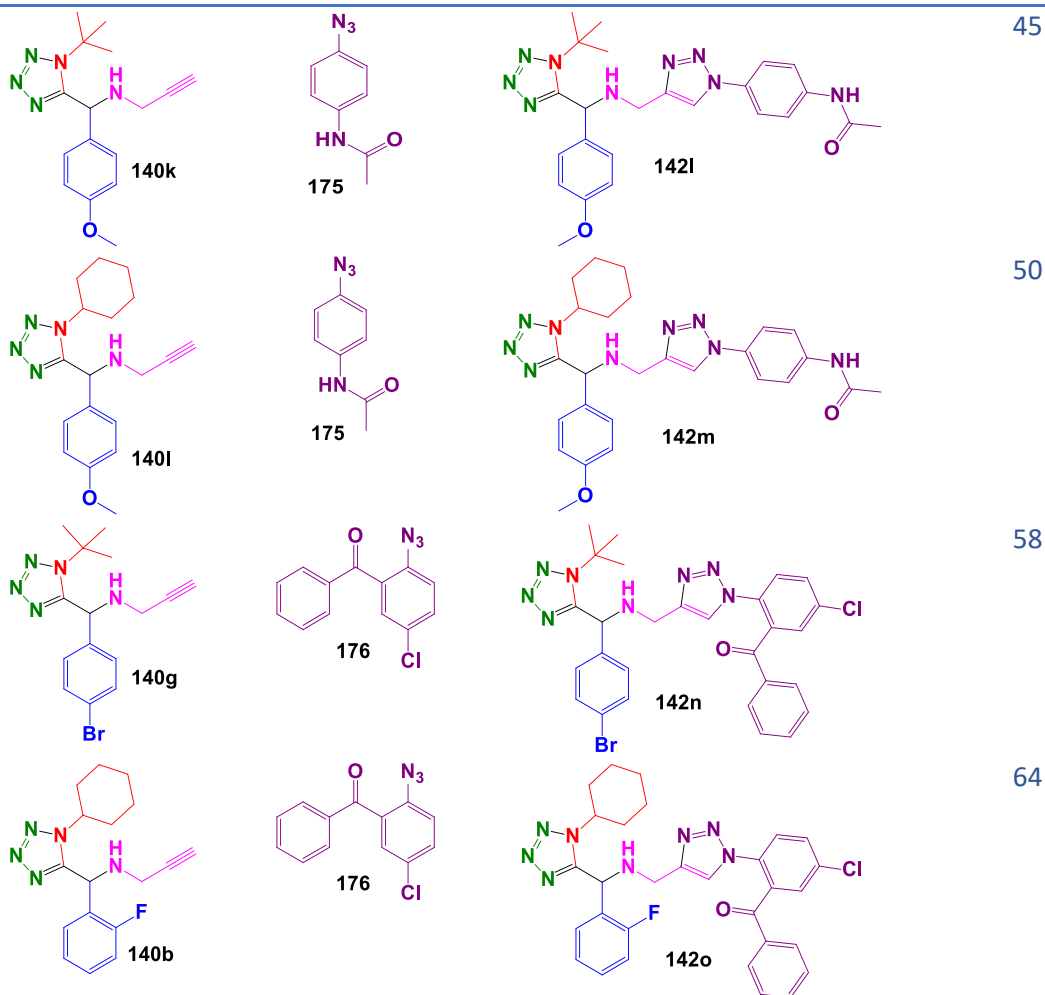
R<sup>1</sup>= H, 2-Br, 2-Cl, 2-F, 4-Br, 4-F, 4-OMe, 2,4,5-Me

R<sup>2</sup>= Cy, *t*-Bu

R<sup>3</sup>= 4-CN, 4-Cl, 4-NHCOMe, 2-COPh-4-Cl

T-1,5-DS	Azida	Producto	Rendimiento %
140c	173	142a	60
140e	173	142b	65
140f	173	142c	65
140k	173	142d	66

 140l	 173	 142e	60
 140i	 173	 142f	60
 140h	 173	 142g	65
 140j	 173	 142h	55
 140d	 174	 142i	70
 140e	 174	 142j	80
 140g	 174	 142k	82



La elucidación estructural del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142b** se realizó mediante RMN unidimensional ( $^1\text{H}$ , DEPTQ) y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC) así como HRMS. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observa a 8.06 ppm la señal clave como singulete del metino del anillo del triazol, a 5.60 ppm la señal del metino clave del producto de la Ugi-azida, a 3.97 ppm una señal cuadruplete del metileno y a 1.63 ppm la señal singulete correspondiente a los protones del grupo *ter*-butilo (Figura 15). En el espectro de DEPTQ (Figura 16) se observan las señales claves del anillo del triazol a 147.7 ppm y a 120.5 ppm correspondientes al carbono cuaternario y al carbono del metino respectivamente. Asimismo, se observa a 57.1 ppm la señal del metino correspondiente al producto de la reacción de Ugi-azida y

a 30.0 ppm las señales de los carbonos metílicos del grupo *ter*-butilo. La asignación de los protones y carbonos se asignó con ayuda del COSY, HSQC y HMBC. En el espectro de HMBC (Figura 17) se observan las correlaciones claves que permitieron confirmar la asignación de las señales, como por ejemplo la correlación del protón del metino 17 con el carbono del 16 del anillo del triazol, las correlaciones del protón del metileno 15 con el carbono 17 y 16, la correlación del protón del metino 2 con el carbono 15 del metileno y carbono 4 del anillo del tetrazol. También, para confirmar la presencia del producto se obtuvo las masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en ingles), el cual la composición y masa calculada del tetrazol es  $C_{22}H_{22}FN_9Na [M+Na]^+$  es 454.1874 y la masa experimental fue de 454.1847.

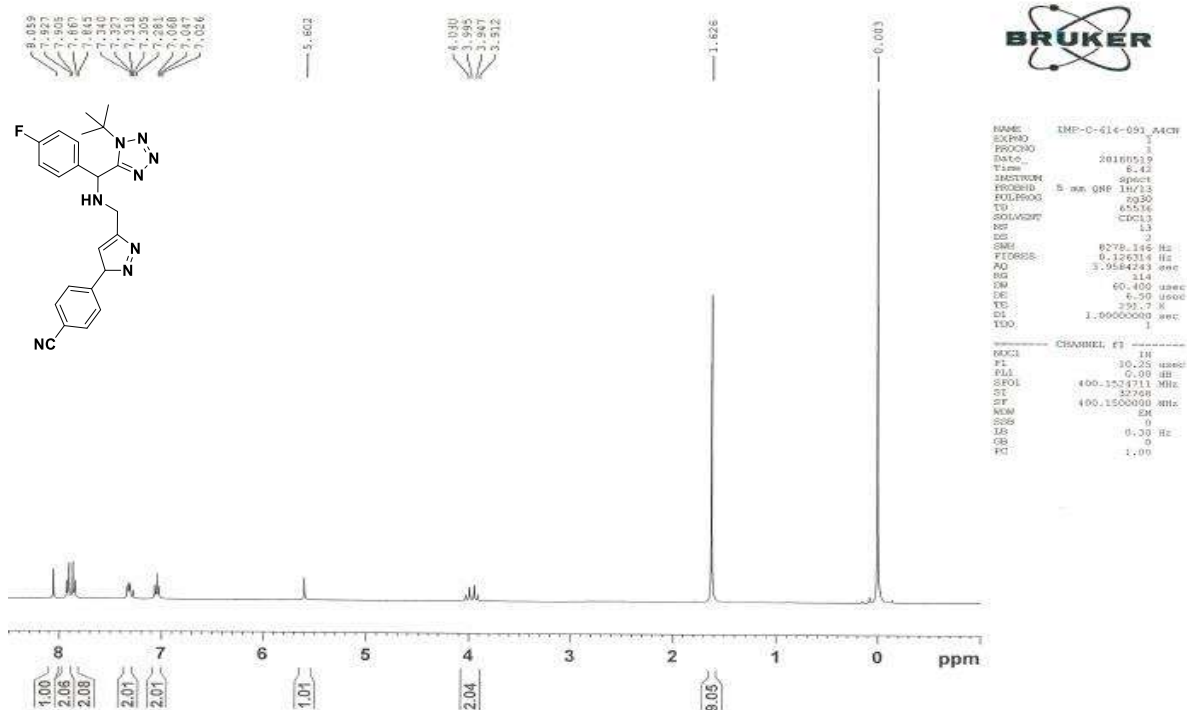


Figura 15. Espectro de RMN de  $^1H$  del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142b**.

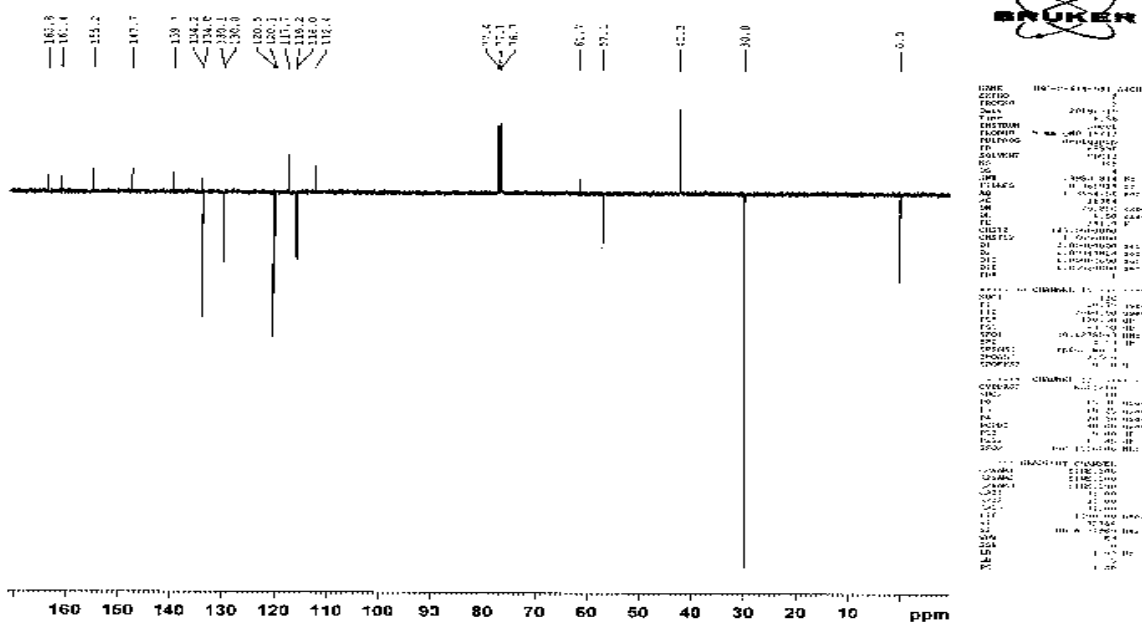


Figura 16. Espectro de RMN DEPTQ del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142b**.

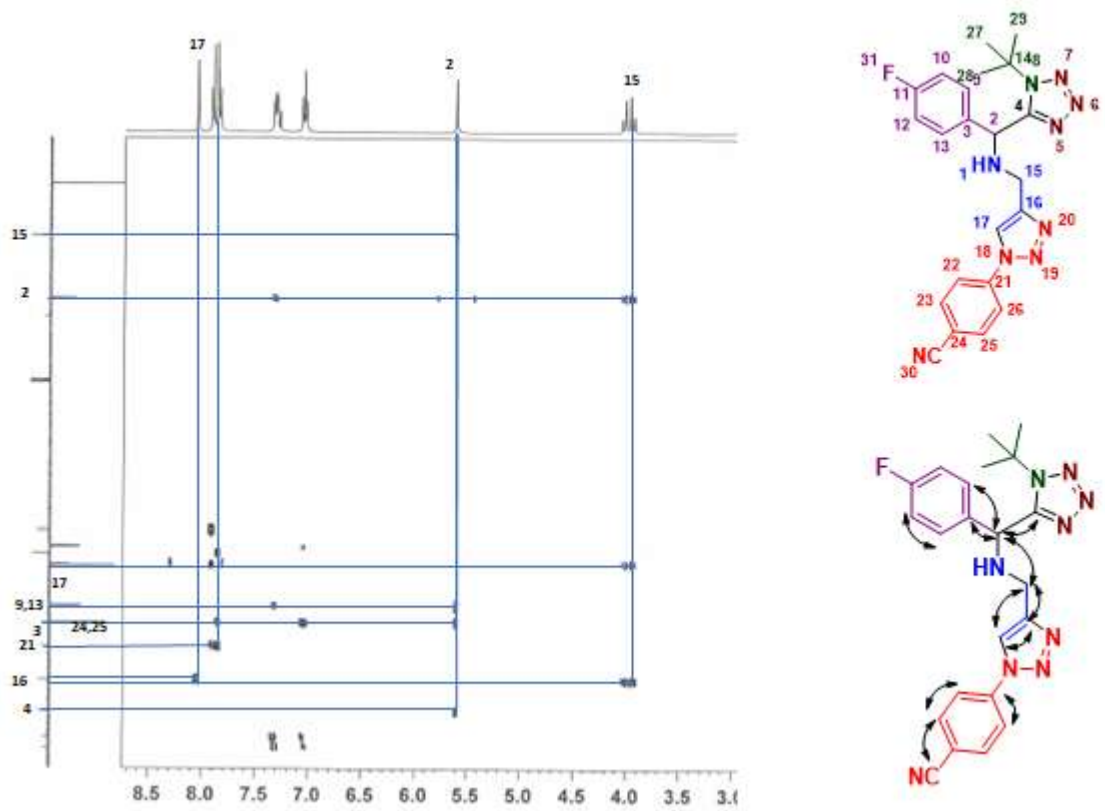
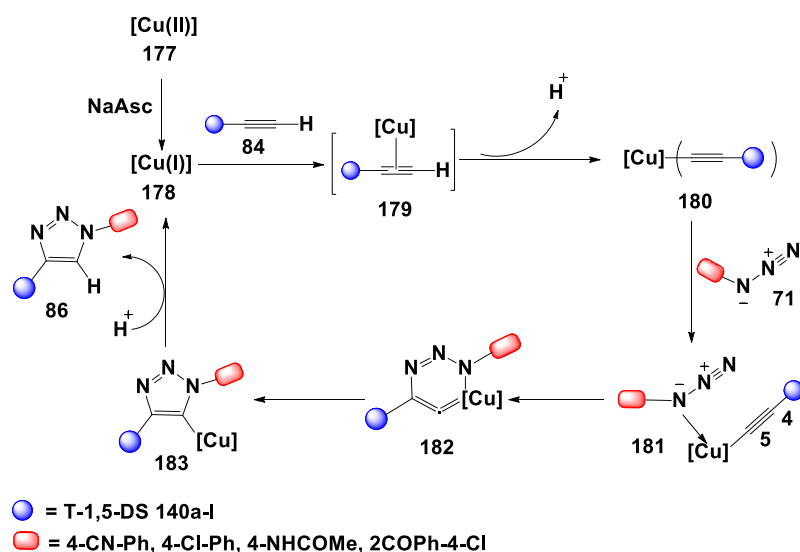


Figura 17. Espectro de RMN de HMBC y correlaciones claves del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142b**.

El mecanismo de reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre, se encuentra descrito en la literatura. La reacción comienza con la generación de la especie de Cu (I) activo que se genera a partir de la reducción de las sales de Cu (II) utilizando ascorbato de sodio. El cobre interacciona con el alquino mediante los orbitales pi del triple enlace formando el complejo Cu-alquino  $\pi$  **179**, y que se desprotona para formar la especie acetiluro de cobre **180**. La desprotonación se favorece sin necesidad de usar base, si no solamente con el agua que se encuentra como disolvente. La azida desplaza un ligando formando el intermedio **181** y se activa para generar un metalaciclo **182** mediante la ciclación del ataque nucleofílico del nitrógeno terminal N-3 del grupo azida sobre el carbono C-4 del alquino. Después, el metalaciclo experimenta una contracción del anillo por una asociación transanular entre el par de electrones en el N-1 sustituido de la azida y el enlace C-5=Cu. Este paso relativamente más rápido produce la triazolida de Cu **183**, que al protonarse libera el triazol 1,4 disustituido y regenera el catalizador de Cu (I) (Esquema 24)

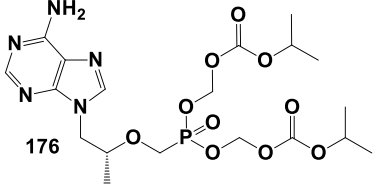
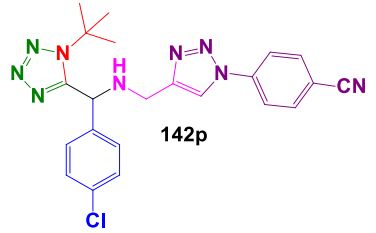
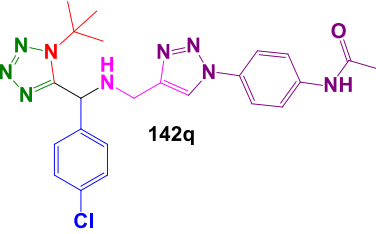
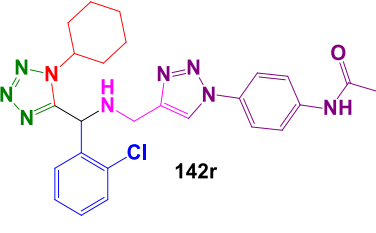
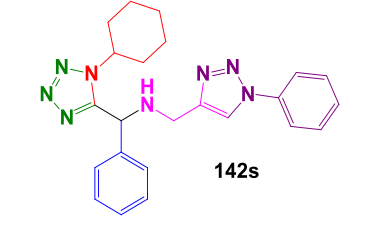


Esquema 24. Mecanismo general de la reacción CuAAC.

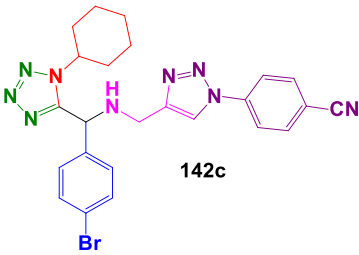
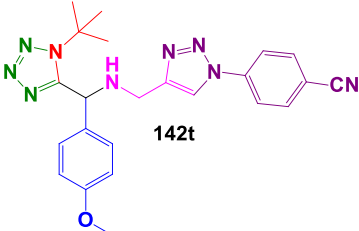
### 6.3 Estudio de anclaje molecular (Docking).

El anclaje molecular es un método que ha sido útil en química medicinal y en el descubrimiento de nuevos fármacos por medio de la comprensión termodinámica de las fuerzas de interacción involucradas en el reconocimiento molecular entre el compuesto activo y su correspondiente diana molecular. En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio docking preliminar, utilizando el software Autodock 4.2, de algunos derivados híbridos triazol-tetrazol con respecto a la transcriptasa reversa HIV-1 (Código PDB: **1REV**) obtenida de la base de datos Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank (PDB) ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dado que los compuestos obtenidos poseen las características estructurales para ser considerados inhibidores de la enzima mencionada. La estructura se optimizó para asegurar su geometría, orientación además de la minimización de energía. La preparación del receptor consistió en la extracción del ligando y la eliminación de moléculas de agua. Se comenzó por calcular la energía de unión de cada derivado con respecto al sitio de unión de la triada catalítica (D110, D185, D186) realizando un docking dirigido. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 4, en donde se encuentran los datos de KI (constante de afinidad) y energía de unión  $\Delta G$  en KJ/mol.  $\Delta G$  es un indicador de la energía de interacción con respecto a la energía de los sistemas aislados, y el proceso es exotérmico entre mayor sea el valor numérico (en valores negativos), más fuerte será la interacción entre el ligando-receptor, por lo tanto, más estable será el complejo formado. Se puede observar por el mínimo energético  $\Delta G$  y la concentración de la constante de afinidad menor, en la Tabla 4 que los derivados **142q**, **142r**, **142s** son más efectivos, en términos de unión, con respecto al fármaco líder Tenofovir. Lo que indica, al menos en estos términos, la eficiencia del ligando, esto sin la realización de otras pruebas por ejemplo la aplicación de las reglas de Lipinski, la determinación de la citotoxicidad, efectividad de acuerdo a la función esperada.

Tabla 4. Energía de enlace entre ligando-receptor, obtenidos en Autodock 4.2.

COMPUESTO	MONÓMERO A ENERGÍA DE UNIÓN KI	MONÓMERO B ENERGÍA DE UNIÓN KI
TENOFOVIR	-4.52 Kj/mol	487.86 nM
		
	-7.49 Kj/mol	3.25 uM
		
	-9.68 Kj/mol	80.87 nM
		
	-9.63 Kj/mol	86.95 nM
		
	-8.54 Kj/mol	554.2 nM
		
	-10.89 Kj/mol	10.42 nM
	-9.45 Kj/mol	118.88 nM
	-10.21 Kj/mol	32.65 nM



 142c	-8.69 Kj/mol	425.59 nM	-9.72 Kj/mol	75.01 nM
 142t	-7.17 Kj/mol	5.51 uM	-9.1Kj/mol	118.88 nM

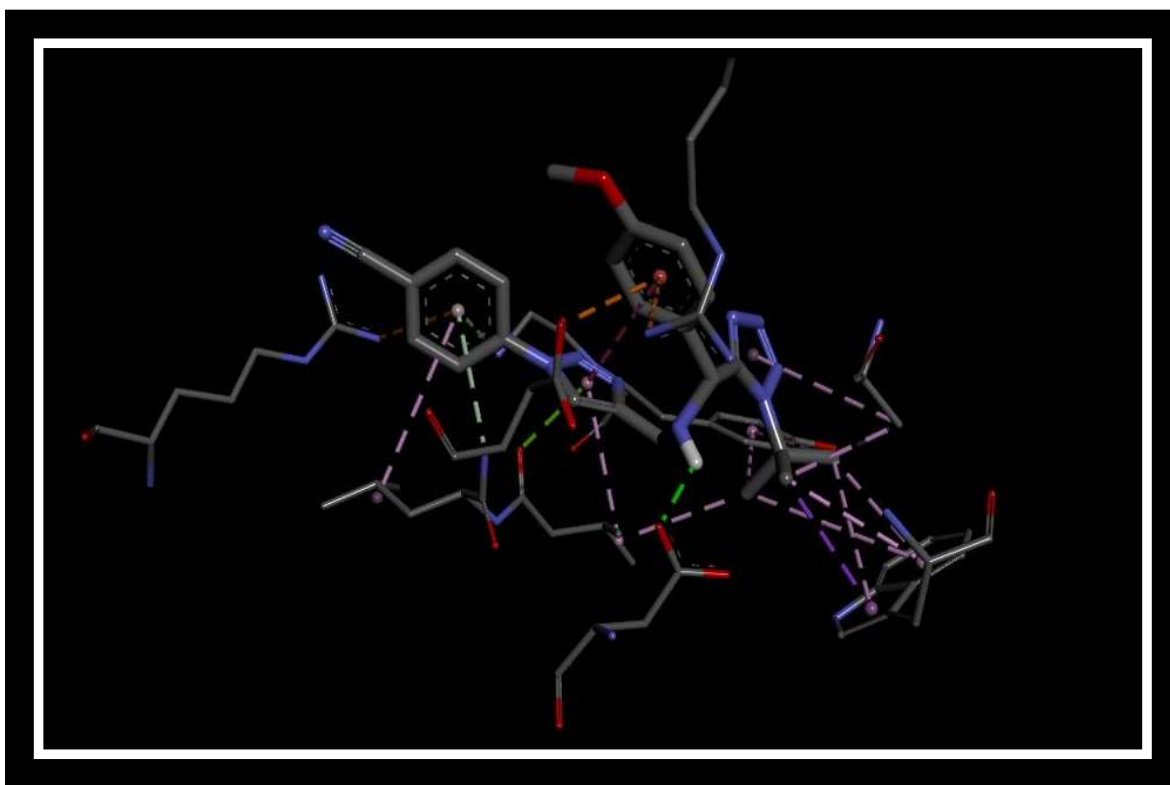


Figura 18. Interacción entre el ligando-receptor del compuesto **142t**, obtenida de Discovery Studio Visualizer.

El compuesto híbrido triazol-tetrazol **142t** que muestra la mejor pose se ilustra en la Figura 18 y se puede observar como el anillo de triazol tiene una interacción

par de electrones- $\pi$  con la Val108, por su parte el anillo de tetrazol presenta una interacción  $\pi$ -alquil con la Ala408 (Figura 19).

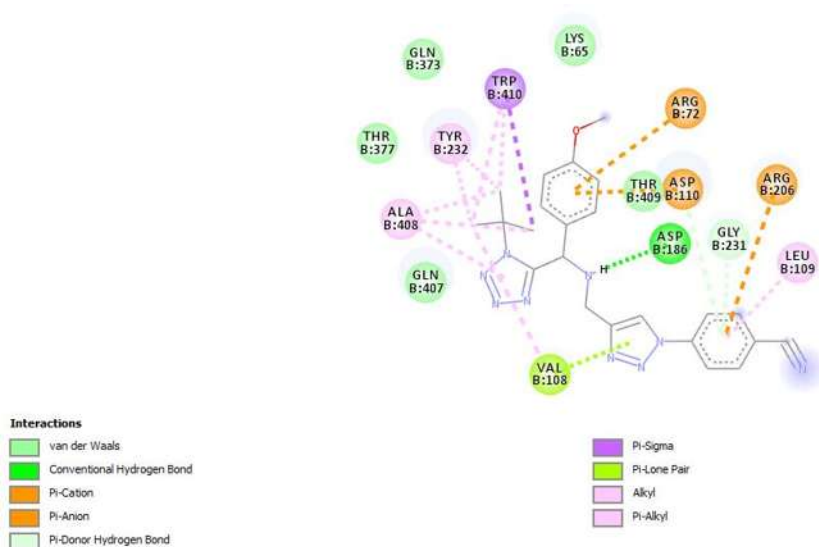


Figura 19. Diagrama 2D de la interacción del ligando **142t** con los residuos del sitio de unión, obtenida de Discovery Studio Visualizer.

Por lo tanto, con base a estos resultados preliminares *in-silico*, se puede deducir que para optimizar la interacción con su receptor, el compuesto debe presentar grupos electrodonadores como la acetanilida y en cambio se ve afectada negativamente cuando presenta un grupo electrotractor como el nitrilo.

## 7. CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de los compuestos híbridos triazol-tetrazol **142a-o** en rendimientos de moderados a buenos, mediante un doble proceso Ugi-azida/CuAAC. Las moléculas híbridas son de interés en Química medicinal debido a los dos núcleos privilegiados presentes en su estructura, el cual, su unión tipo “linked” no ha sido reportado en la literatura. Asimismo, este trabajo se presenta por primera vez el uso de la reacción de CuAAC como proceso de pos-condensación en las RMC de Ugi-azida.

Los T-1,5-DS **140a-l** se prepararon mediante una metodología amigable con el medio ambiente, el cual evita el uso de disolventes orgánicos. Por lo tanto, este estudio representa una contribución al área de la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos mediante la RMC Ugi-azida en condiciones libre de disolventes.

Los estudios preliminares de acoplamiento molecular son en este punto muy prematuros para predecir actividad de manera eficiente; sin embargo, demostraron que las moléculas híbridas evaluadas *in-silico*, presentan una energía de unión con el receptor más alta comparada con el fármaco líder Tenofovir, siendo candidatos potenciales para estudio de evaluación *in vitro*.

## 8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS.

### 8.1 Reactivos, disolventes e instrumentación.

Los reactivos y disolventes se utilizaron de grado reactivo (>98% de pureza) procedentes de Sigma-Aldrich sin previa purificación. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F254 de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230-400).

### 8.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

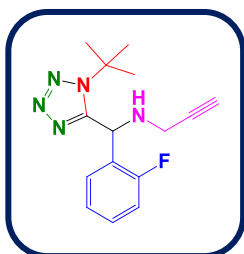
Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Bruker Fourier (300 Mhz), Bruker Avance I (400 Mhz) y en un Mercury (400 Mhz), empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo (CDCl<sub>3</sub>). Los desplazamientos químicos  $\delta$  se reportaron en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento  $J$  se reportan en Hertz (Hz). Las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal cuádruplete (q), señal doble de doble (dd), señal ancha (sa), señal doble de triples (dt), señal triple de dobles (td), señal cuarteto de dobles (qd), señal multiplete (m), señal triplete aparente (ta). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNova™ (versión 6.0.2-5475). La asignación de los espectros fue con base a experimentos unidimensionales como <sup>1</sup>H, DEPTQ y bidimensionales como: COSY, HSQC y HMBC. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific NICOLET iS10 mediante el método ATR. Las longitudes de onda se reportaron en centímetros recíprocos ( $\nu / \text{cm}^{-1}$ ). Los espectros HRMS se obtuvieron en un espectrómetro Bruker MicroTOF-II, utilizando ESI<sup>+</sup> como modo de ionización. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns sin corrección.

### 8.3 PARTE EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS DE TETRAZOLES 1,5-DISUSTITUIDOS

#### 8.3.1 Procedimiento general para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos. (PG-1)

En un matraz balón de 5 mL se añadió Propargilamina (1 equiv.) y aldehído (1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Después se añadió isonitrilo (1 equiv.) y TMSN<sub>3</sub> (1.3 equiv.) y la reacción se mantuvo en agitación por 24h. Finalmente, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Hex:AcOEt 7:3 (v/v) para proporcionar el 1,5-TS-Ds **140a-I**.

#### *N*-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)prop-2-in-1-amina (**140a**).



Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu$ L, 0.18 mmol), 2-fluorobenzaldehído (19.0  $\mu$ L, 0.18 mmol), TMSN<sub>3</sub> (30.9  $\mu$ L, 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu$ L, 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140a** como un aceite amarillo con un rendimiento del 92%.

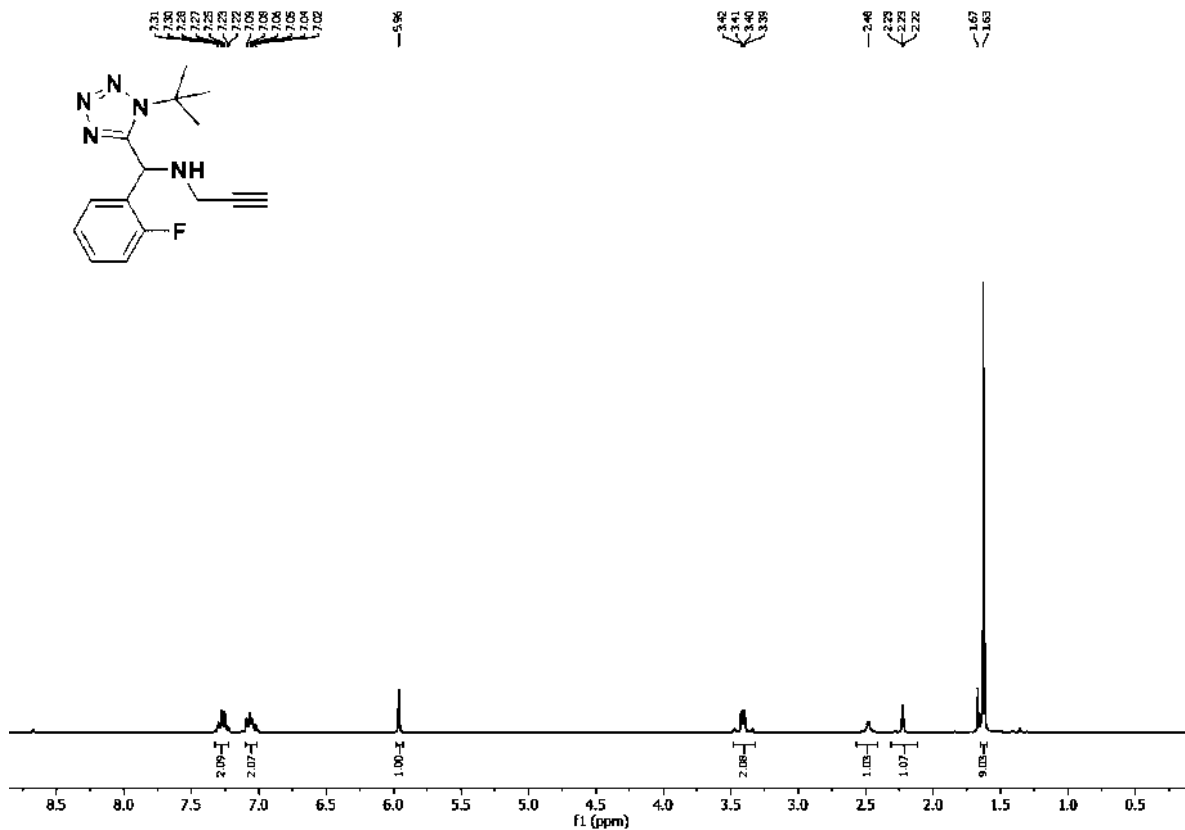
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.31-7.22 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.48 (sa, 1H), 2.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 159.9 (d, *J* = 247.1 Hz), 154.4, 130.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 129.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 125.3 (d, *J* = 13.8 Hz), 125.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 115.7 (d, *J* = 22.0 Hz), 80.6, 72.6, 61.7, 49.1, 49.0, 36.3, 29.8.

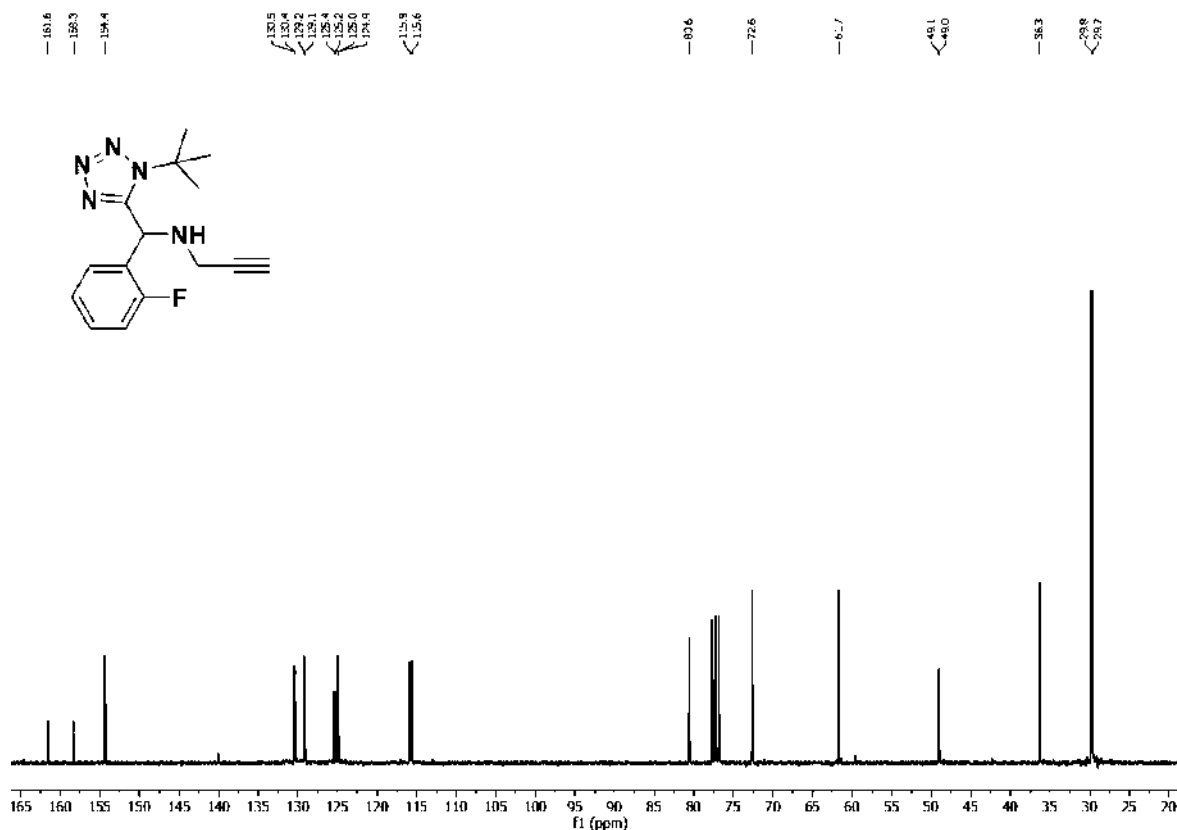
*R*<sub>f</sub> = 0.65 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 310.1438; encontrado 310.1633.

FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>: 3315, 3243, 3003, 1604, 1508, 1219.

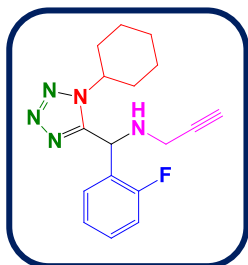


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del tetrazol 140a.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140a.

***N*-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)prop-2-in-1-amina (140b).**



Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 2-fluorobenzaldehído (19.0  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y ciclohexil isonitrilo (22.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140b** como un aceite amarillo con un rendimiento del 94%.

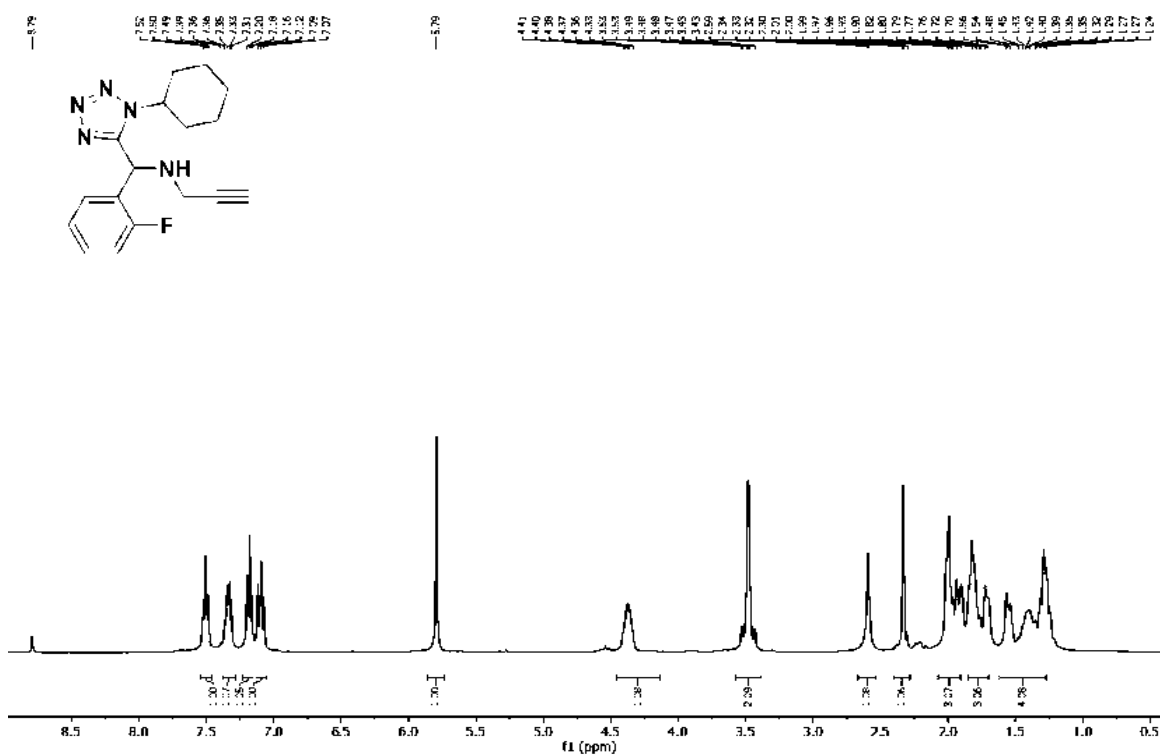
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.52-7.49 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.59 (sa, 1H), 2.33 (ta,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 2.01-1.24 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.3 (d,  $J$  = 247.0 Hz), 153.9, 130.5 (d,  $J$  = 8.4 Hz), 129.0 (d,  $J$  = 3.1 Hz), 125.0 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 124.5 (d,  $J$  = 13.1 Hz), 115.6 (d,  $J$  = 21.8 Hz), 80.5, 72.7, 57.9, 48.1, 36.0, 32.7, 32.6, 25.2, 24.7.

$R_f$  = 0.28 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

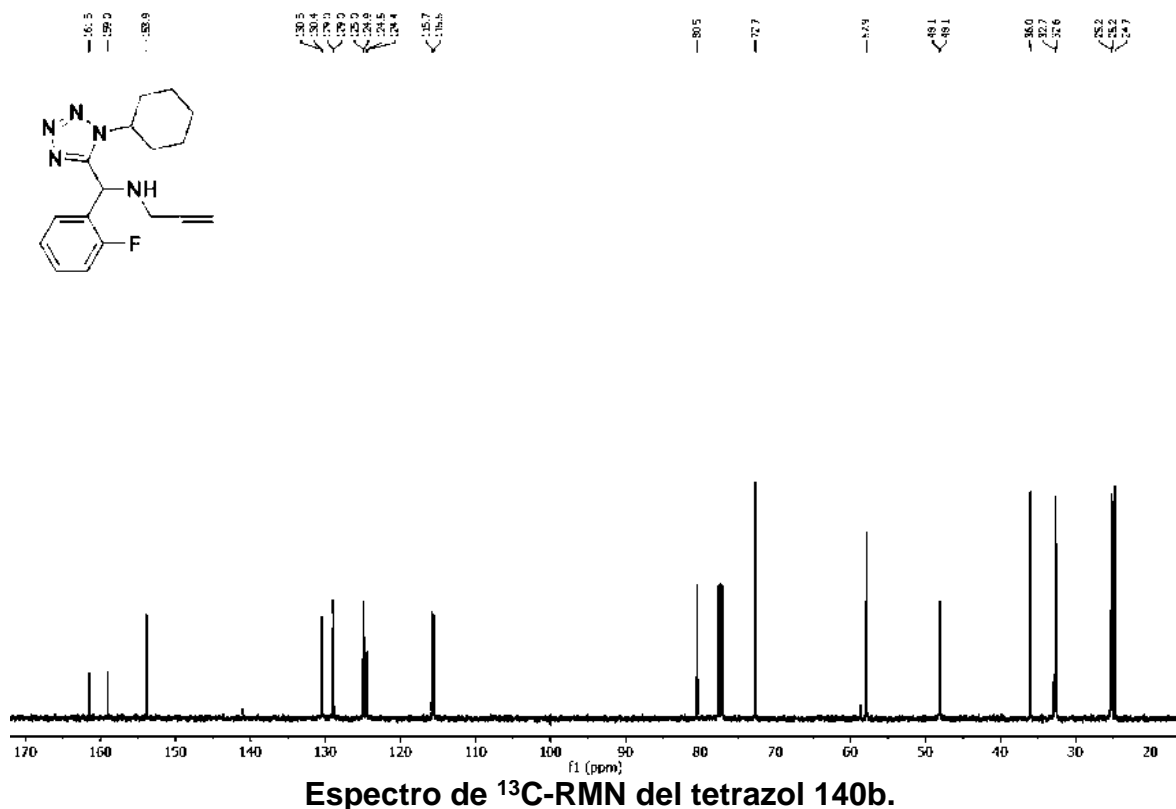
HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 336.1595; encontrado 336.1524.

FT-IR (ATR)  $\nu$  max/ $\text{cm}^{-1}$ : 3343, 3231, 2944, 2856, 1455, 1223.

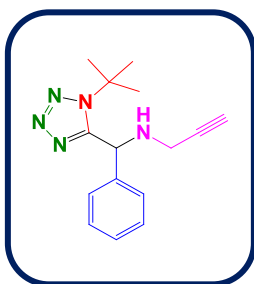


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140b.





***N*-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(fenil)metil)prop-2-in-1-amina (140c).**



Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), benzaldehído (18.4  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140c** como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%.

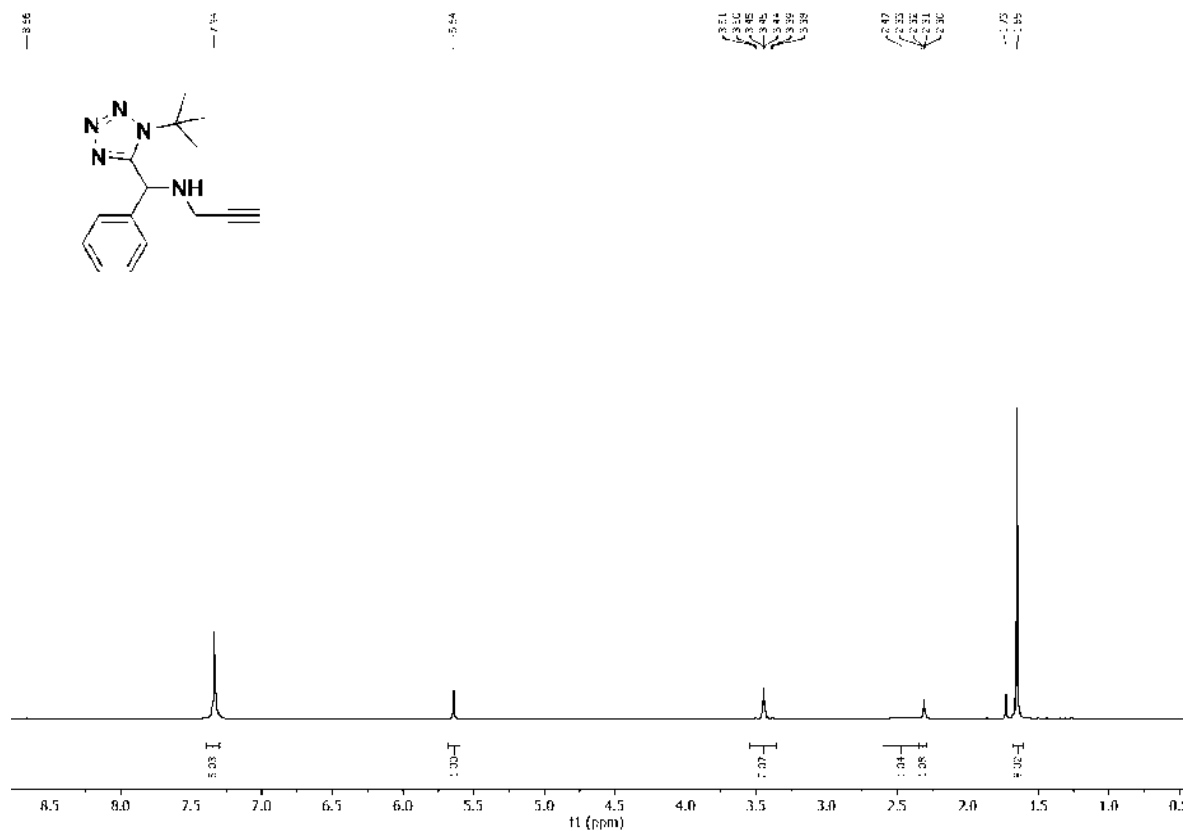
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36-7.30 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.47 (sa, 1H), 2.31 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.9, 137.9, 129.0, 128.6, 128.3, 81.0, 72.7, 61.5, 56.6, 36.2, 30.0.

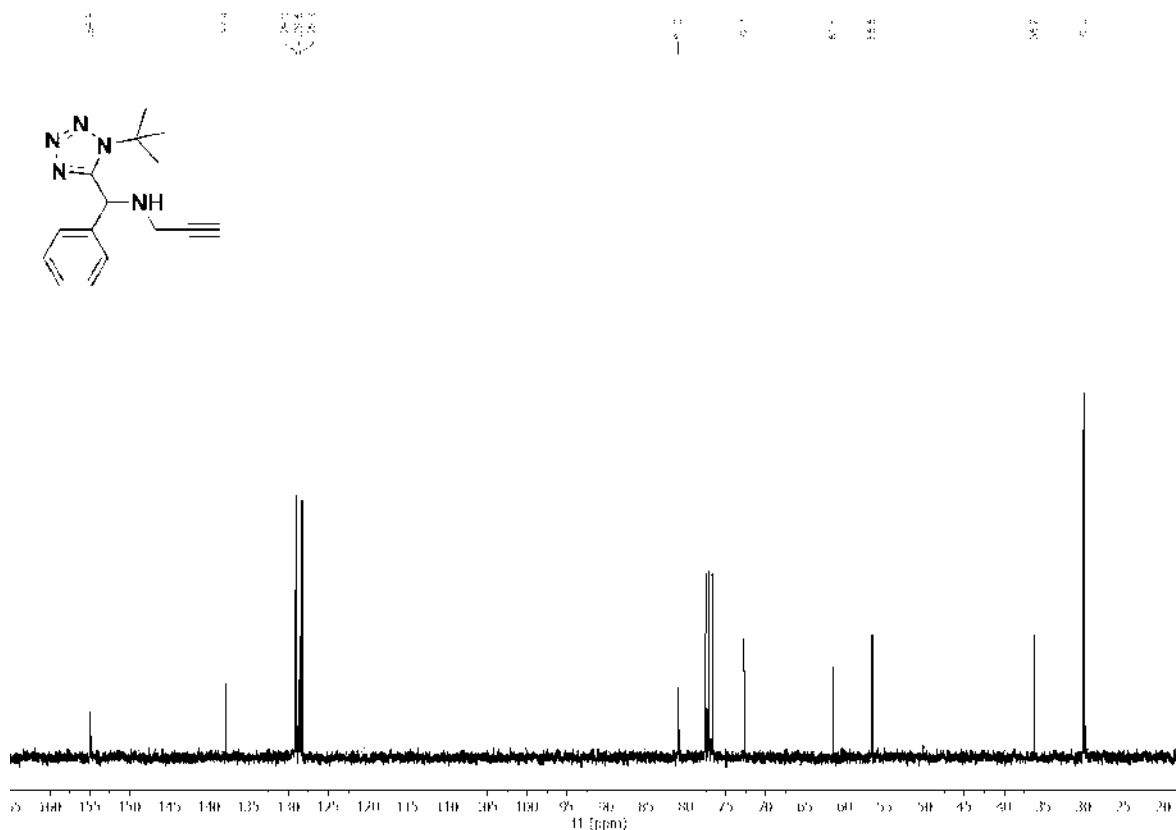
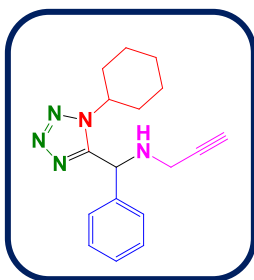
$R_f$  = 0.28 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 292.1533; encontrado 292.1501.

**FT-IR (ATR) ν max/cm<sup>-1</sup>:** 3332, 3286, 2979, 1454, 1215.



**Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del tetrazol 140c.**

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140c.***N*-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(fenil)metil)prop-2-in-1-amina (140d).**

Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), benzaldehído (18.4  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y ciclohexil isonitrilo (22.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140d** como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%.

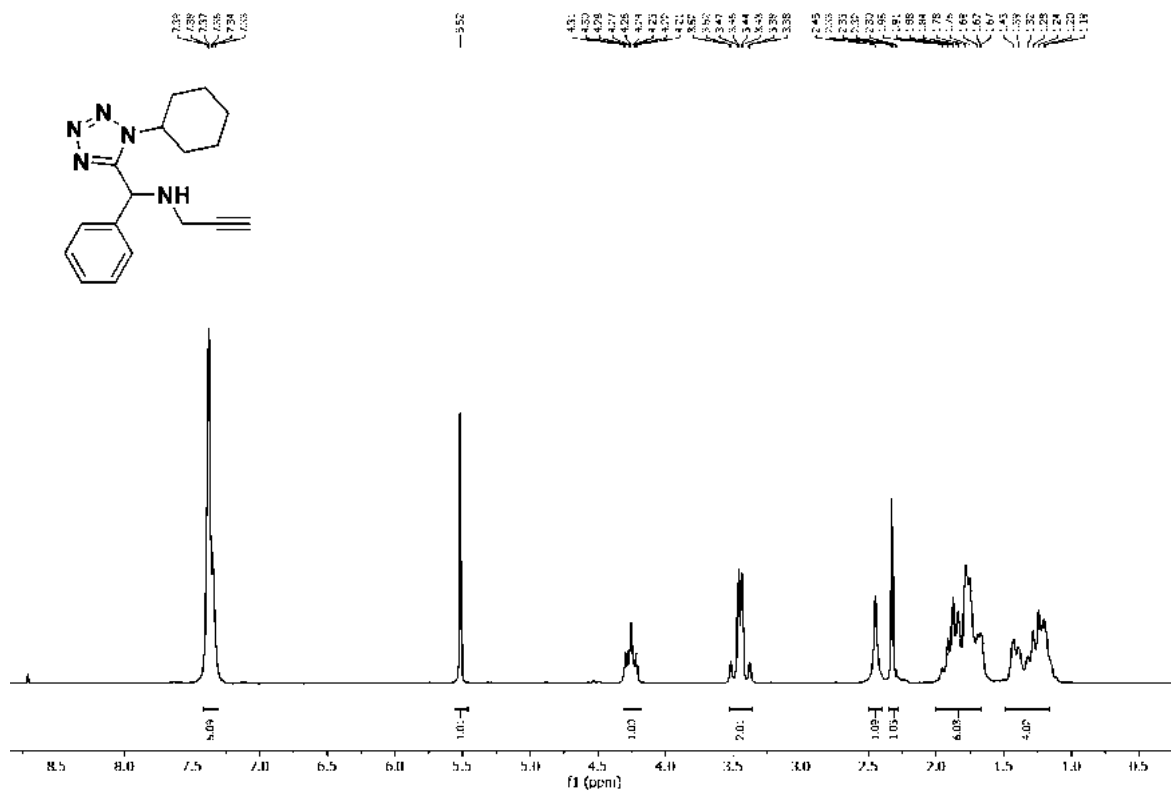
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39-7.33 (m, 5H), 5.52 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.45 (sa, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.95-1.19 (m, 10H).

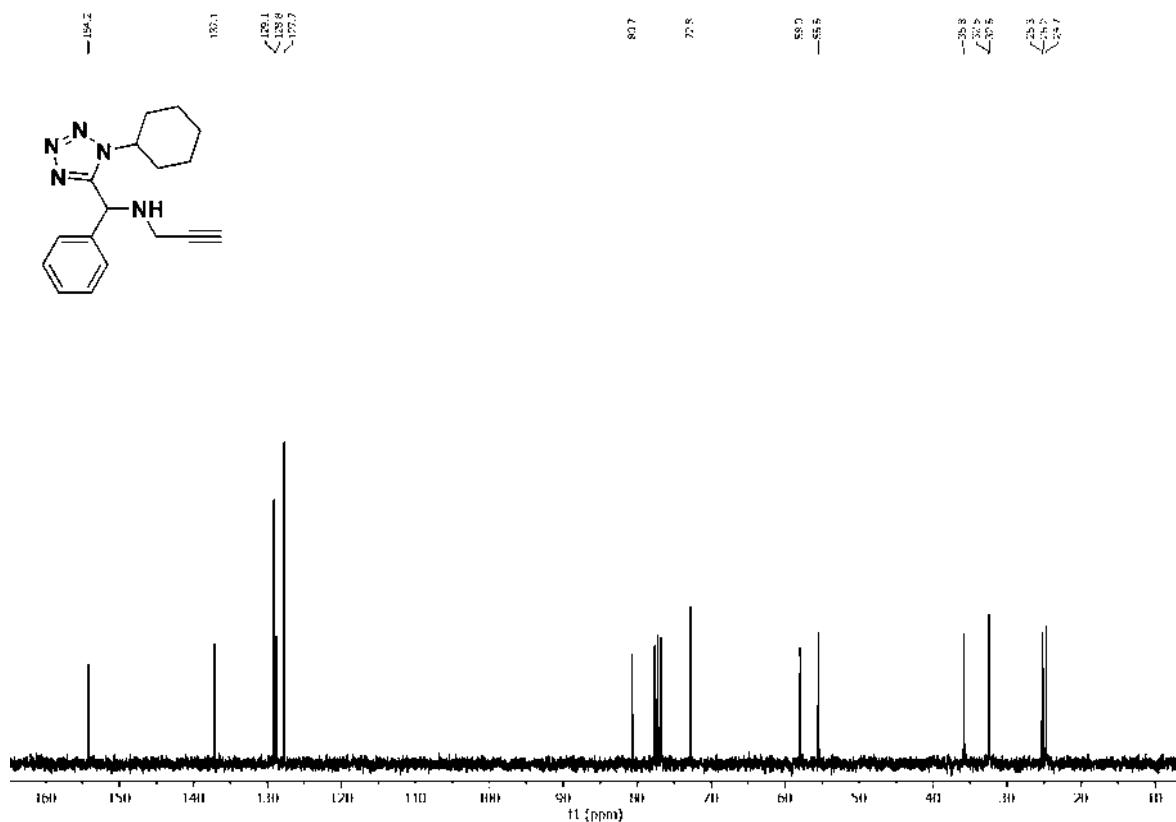
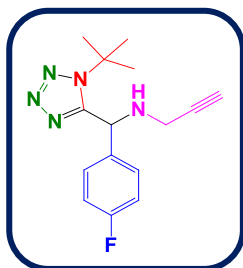
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.2, 137.1, 129.1, 128.8, 127.7, 80.7, 72.8, 58.0, 55.5, 35.8, 32.5, 25.3, 25.2, 24.7.

$R_f = 0.30$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 318.1689; encontrado 318.1681.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3300, 3173, 2929, 2859, 1735, 1456, 1133.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140d.***N*-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)prop-2-in-1-amina (140e).**

Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-fluorobenzaldehído (19.4  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140e** como un aceite amarillo con un rendimiento del 88%.

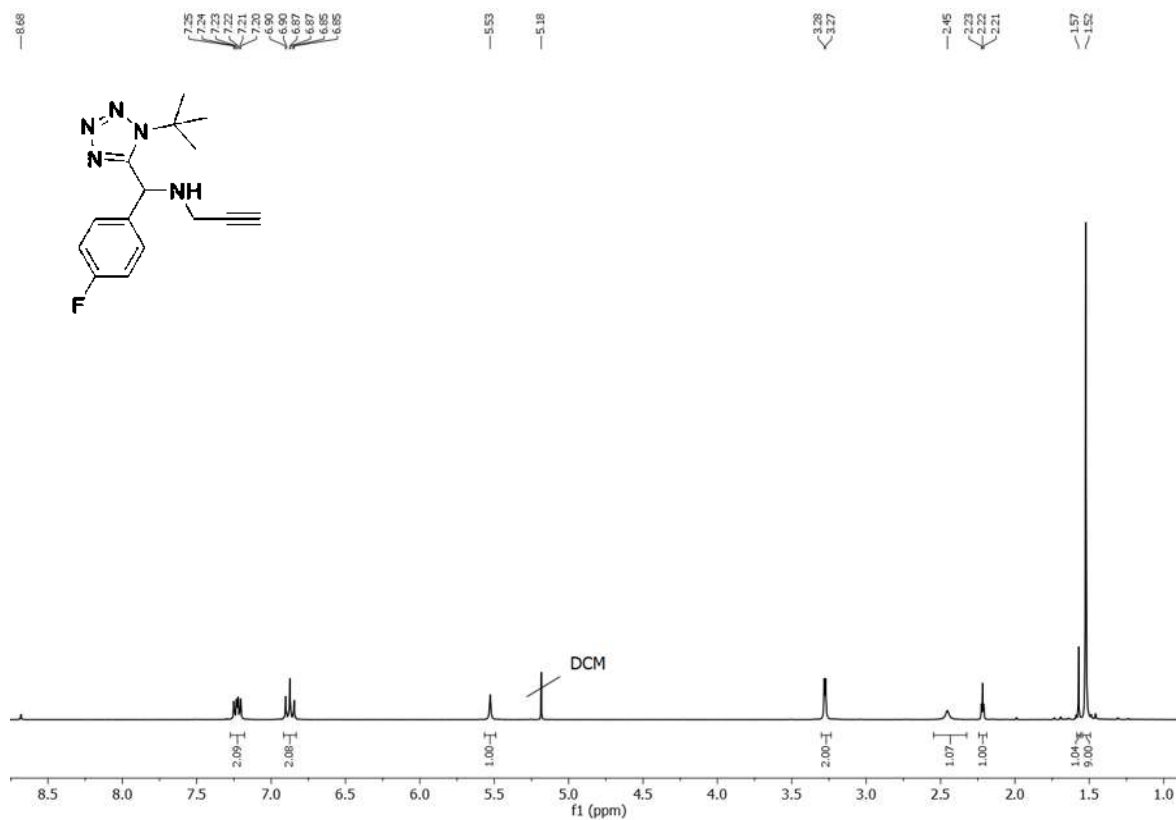
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.28 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 2.45 (sa, 1H), 2.22 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.4 (d,  $J$  = 247.6 Hz), 154.9, 133.8 (d,  $J$  = 3.2 Hz), 130.2 (d,  $J$  = 8.3 Hz), 115.7 (d,  $J$  = 21.6 Hz), 80.8, 72.9, 61.5, 55.6, 53.7, 36.0, 29.8.

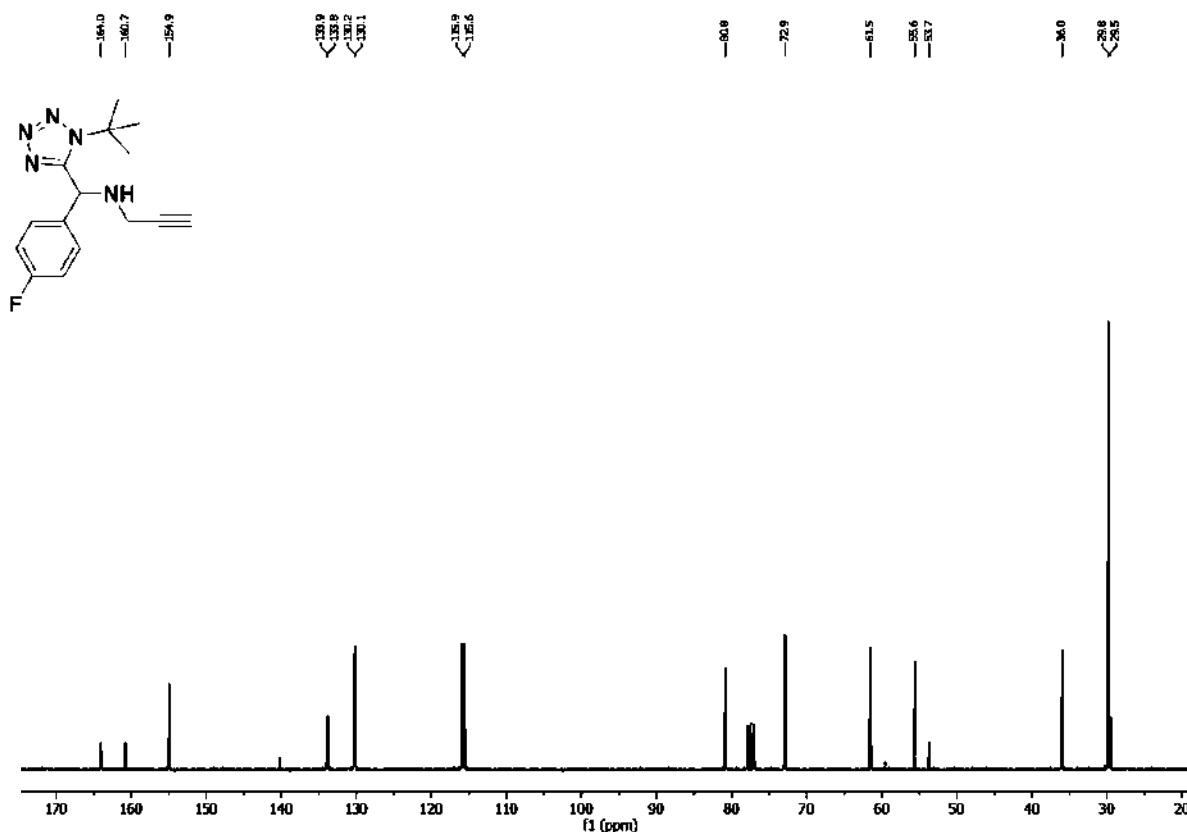
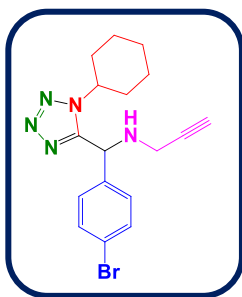
$R_f = 0.28$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 310.1438; encontrado 310.1410.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3315, 3243, 3003, 1604, 1508, 1219.



**Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del tetrazol 140e.**

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140e.***N*-((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)prop-2-in-1-amina (140f).**

Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-bromobenzaldehído (33.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y ciclohexil isonitrilo (22.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140f** como un aceite amarillo con un rendimiento del 83%.

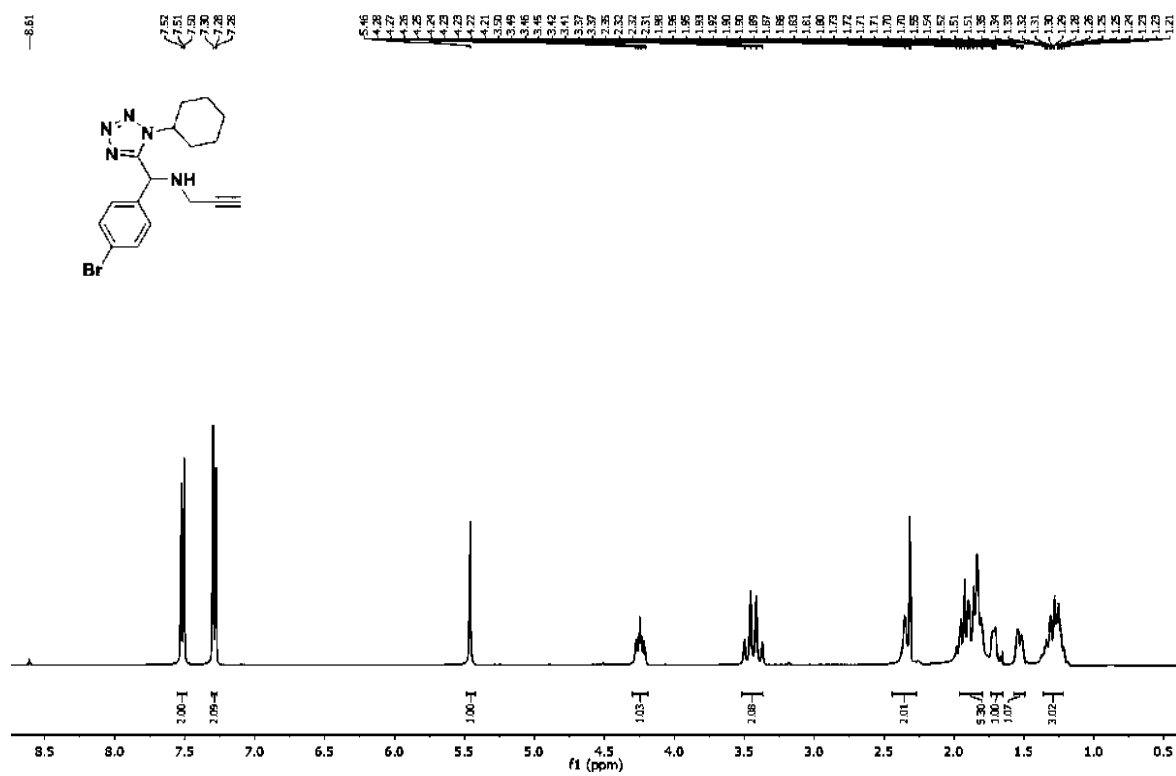
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.43 (qd,  $J$  = 17.3, 2.5 Hz, 1H), 2.35 (sa, 1H), 2.32 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.98-1.21 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.7, 136.2, 132.2, 129.4, 122.9, 80.3, 72.9, 58.1, 54.8, 35.8, 32.6, 25.3, 25.2, 24.8, 24.7$ .

$R_f = 0.31$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

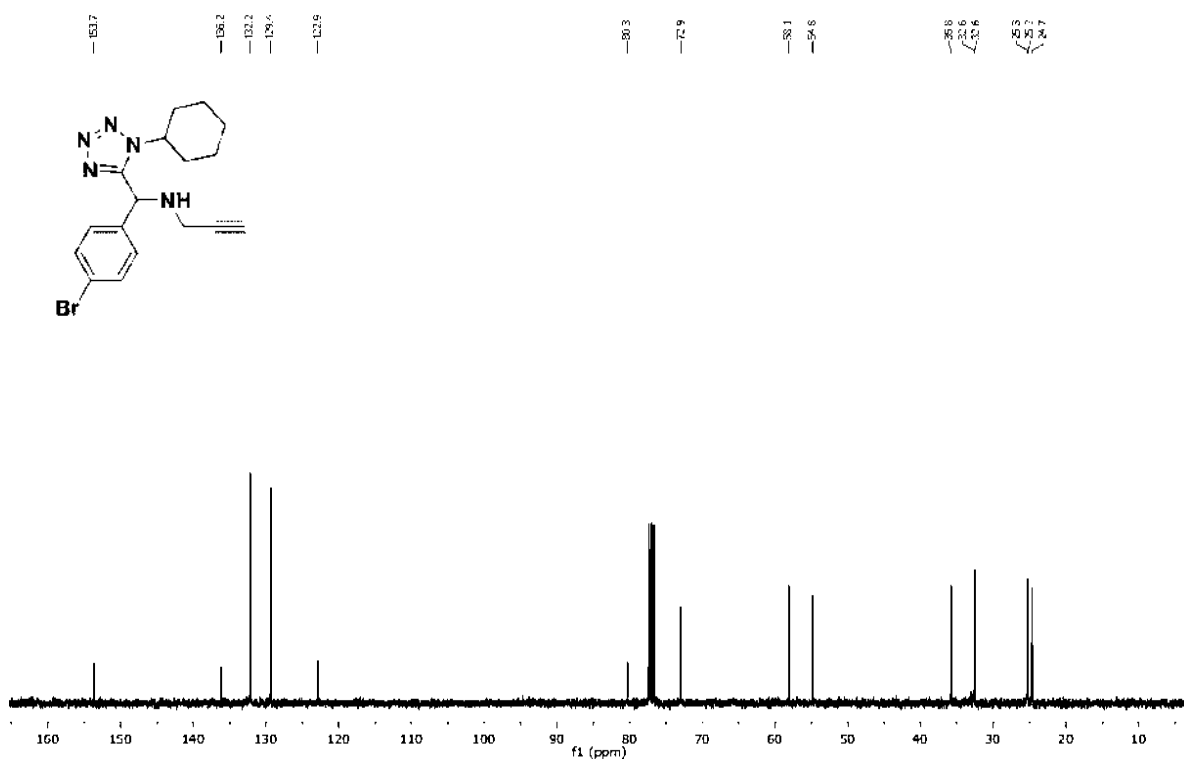
HRMS (ESI $^+$ ) m/z: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 396.0794; encontrado 396.0744.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3335, 3223, 2940, 2862, 1505, 1452, 1093.

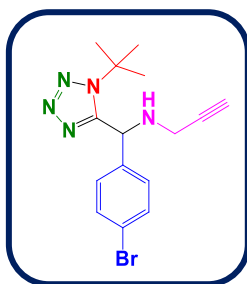


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140f.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140f.

***N*-((4-bromofenil)(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)prop-2-in-1-amina (140g).**



Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-bromobenzaldehído (33.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140g** como un aceite amarillo con un rendimiento del 80%.

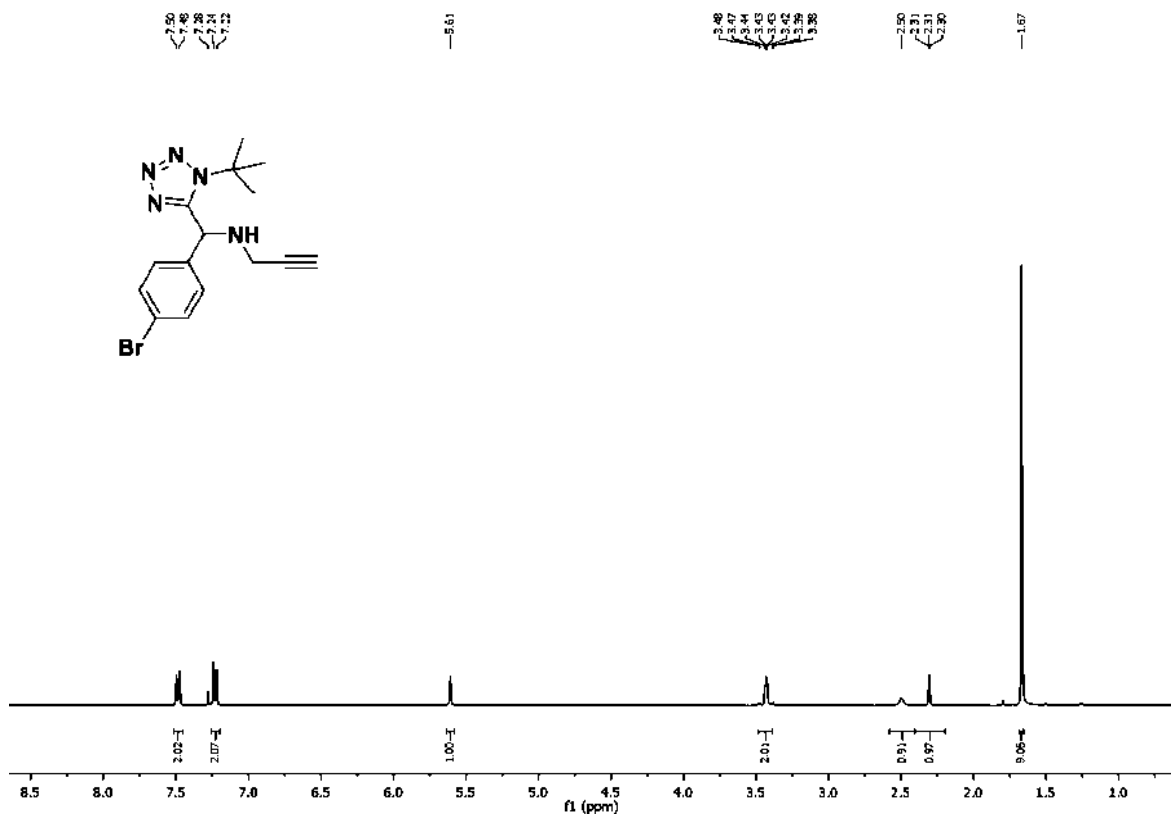
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.50 (sa, 1H), 2.31 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 1.67 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.5, 136.9, 132.1, 130.0, 122.8, 80.7, 72.8, 61.5, 55.9, 36.2, 30.0.

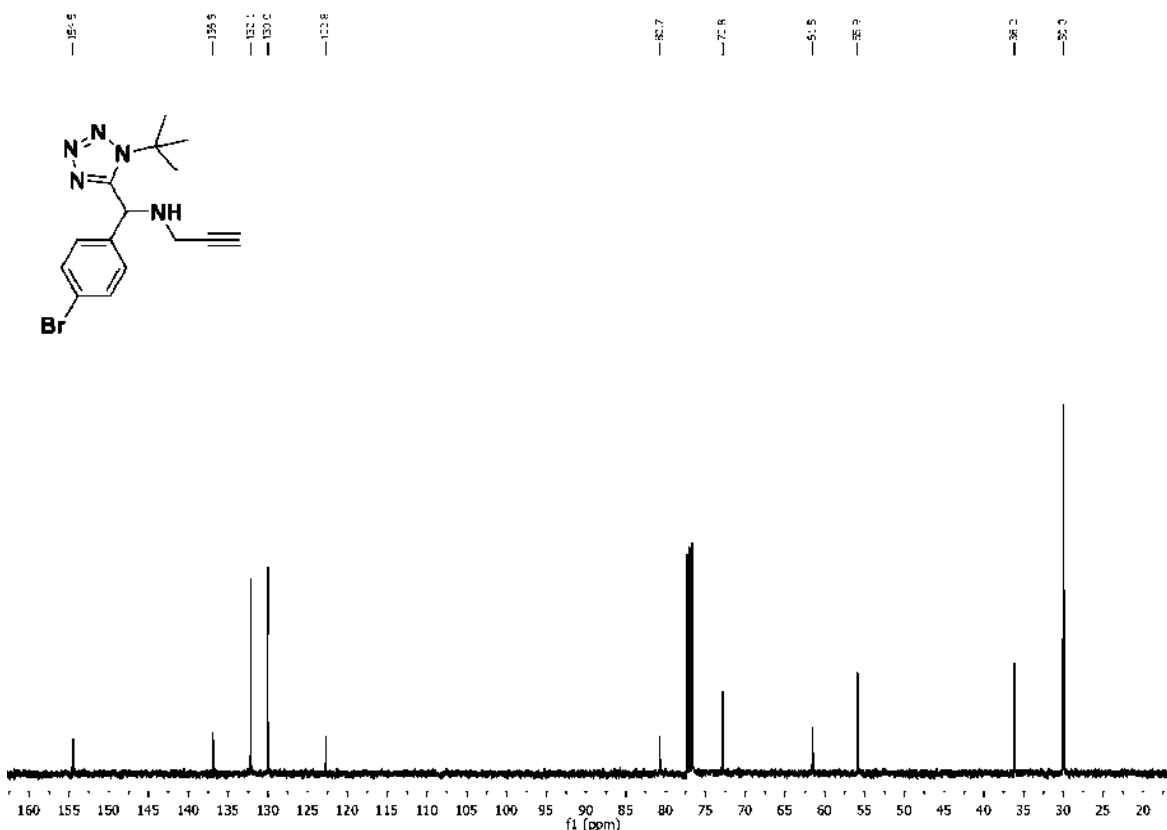
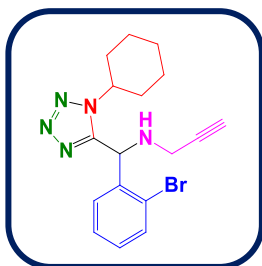
$R_f = 0.28$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 370.0638; encontrado 370.0631.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3331, 3290, 2984, 1484, 1235.



Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del tetrazol 140g.

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140g.***N*-((2-bromofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)prop-2-in-1-amina (140h).**

Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 2-bromobenzaldehído (21.1  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y ciclohexil isonitrilo (22.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140h** como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%.

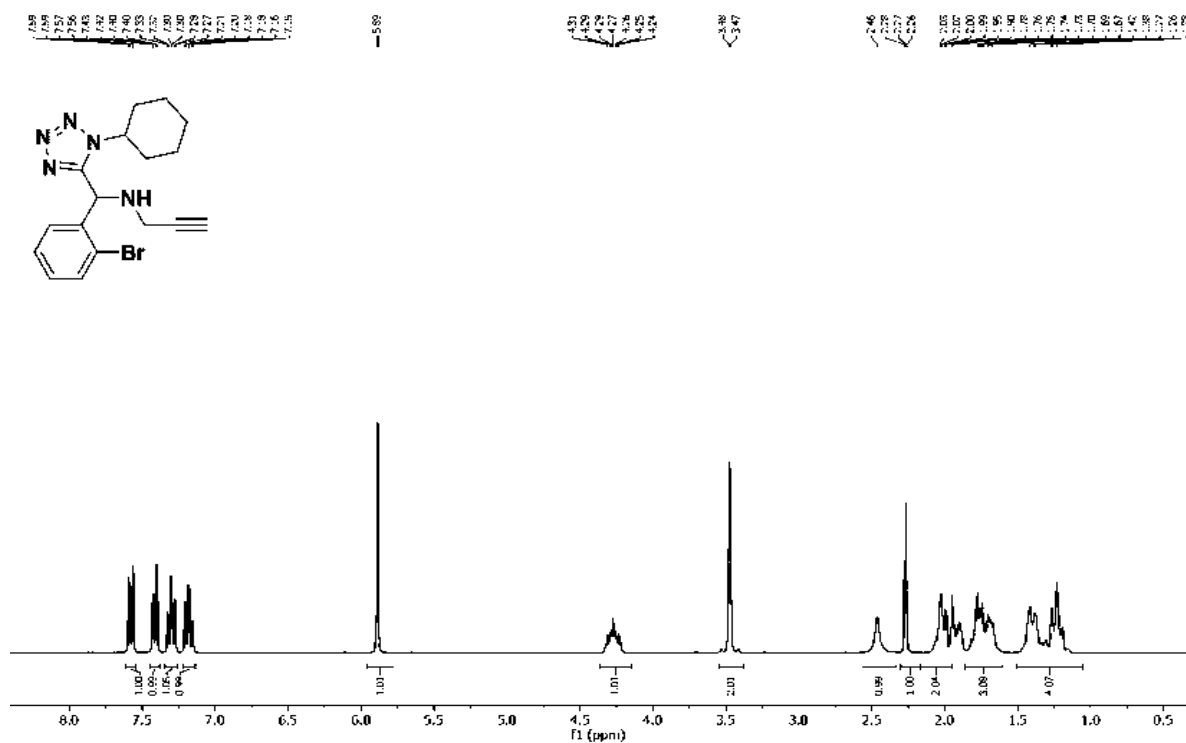
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.58 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (td,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (td,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 2H), 2.46 (sa, 1H), 2.27 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.03-1.19 (m, 10H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 154.1, 136.8, 133.2, 130.4, 129.9, 128.5, 123.9, 80.8, 72.7, 58.0, 54.1, 36.1, 32.7, 32.6, 25.4, 25.3, 24.8.$

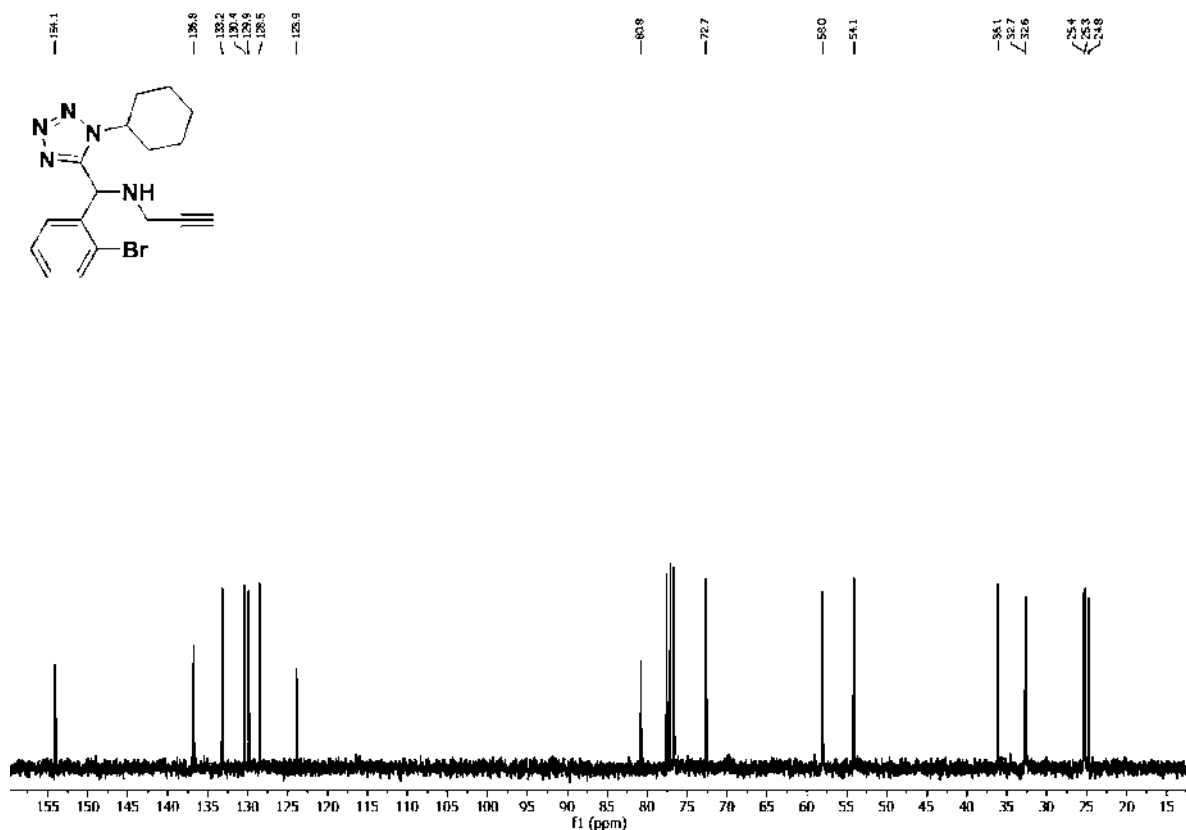
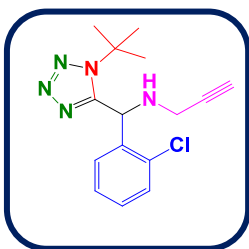
$R_f = 0.28$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 396.0794; encontrado 396.0787.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3304, 3294, 2943, 1462, 1247.



**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140h.**

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140h.***N*-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-clorofenil)metil)prop-2-in-1-amina (140i).**

Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 2-clorobenzaldehído (20.3  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140i** como un aceite amarillo con un rendimiento del 88%.

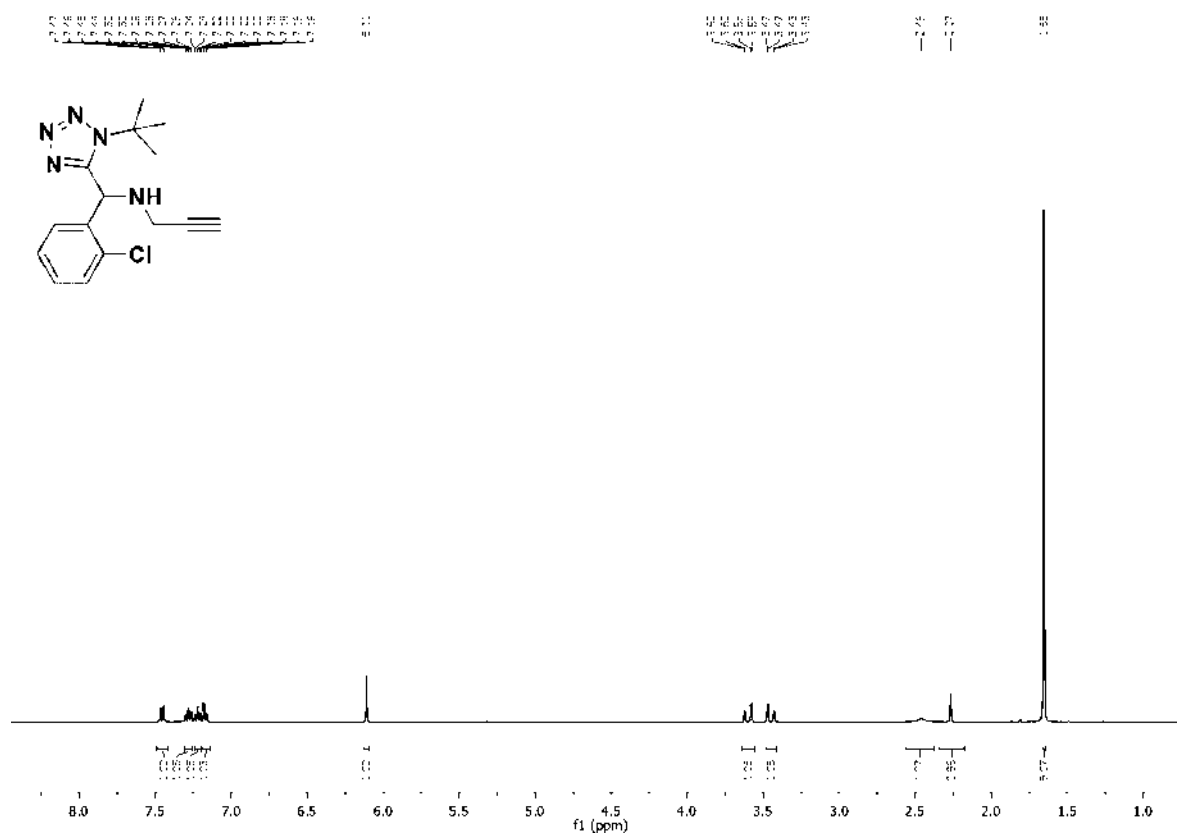
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (td,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (td,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.60 (dd,  $J$  = 16.9, 2.5 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 16.9, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (sa, 1H), 2.27 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.9, 135.8, 133.4, 130.0, 129.8, 128.9, 127.5, 80.4, 72.6, 61.5, 52.9, 36.5, 29.6$ .

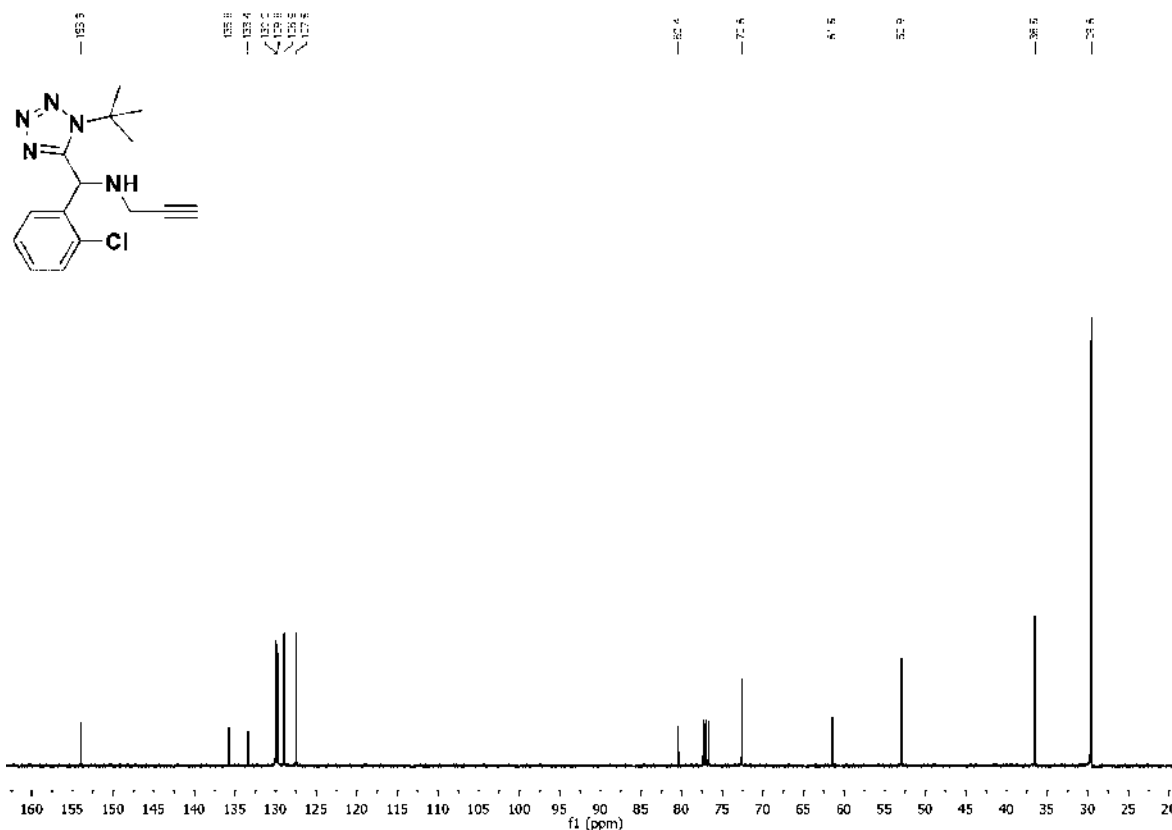
$R_f = 0.28$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI $^+$ ) m/z: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 326.1143; encontrado 326.1104.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3335, 3217, 2972, 1475, 1240.

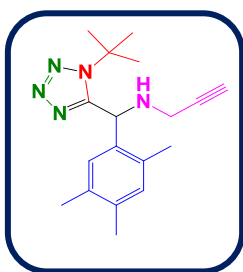


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140i.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140i.

***N*-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2,4,5-trimetilfenil)metil)prop-2-in-1-amina (140j).**



Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 2,4,5-trimetilbenzaldehído (26.8  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140j** como un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.30 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 5.75 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 3.60 (dt,  $J$  = 16.9, 3.0 Hz, 1H), 3.40 (dt,  $J$  = 16.9, 2.7 Hz,

$^1\text{H}$ ), 2.50 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.18 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 2.06 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.58 (s, 9H).

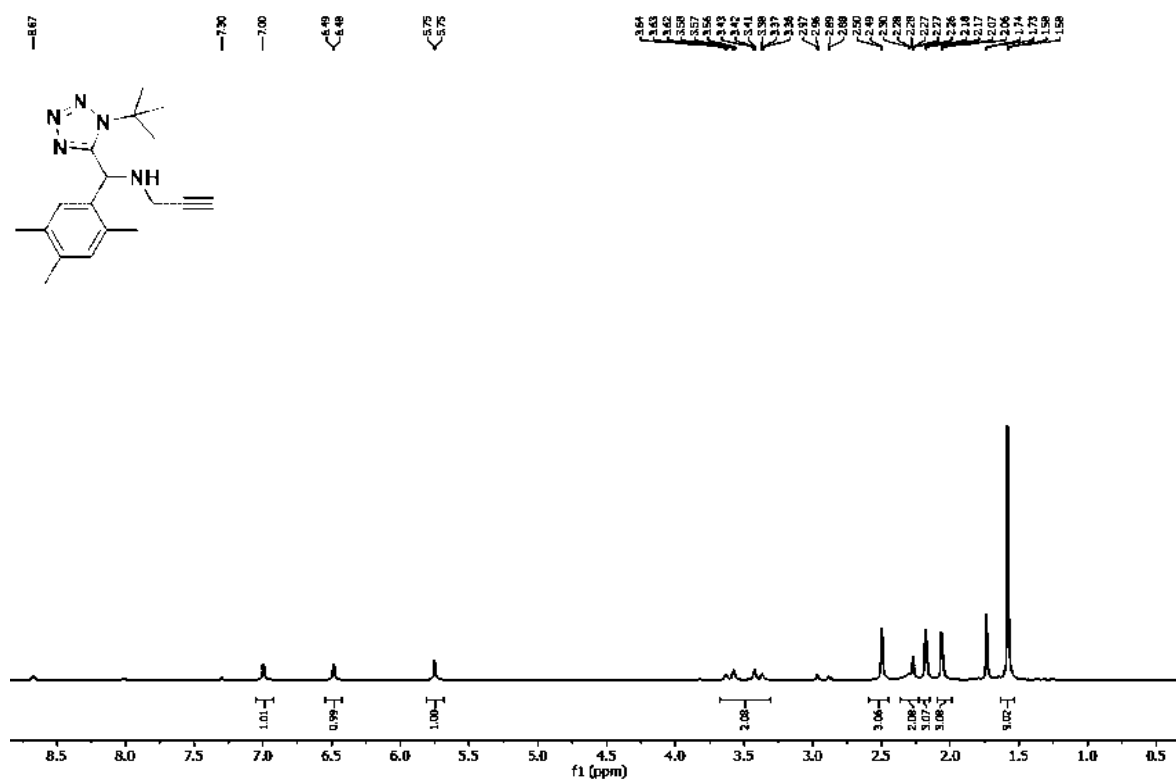
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.8, 136.8, 134.6, 134.1, 133.1, 132.6, 128.2, 81.1, 72.4, 61.4, 53.1, 36.7, 29.7, 19.3, 19.2, 18.3$ .

$R_f = 0.56$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

p.f. = 98–100 °C.

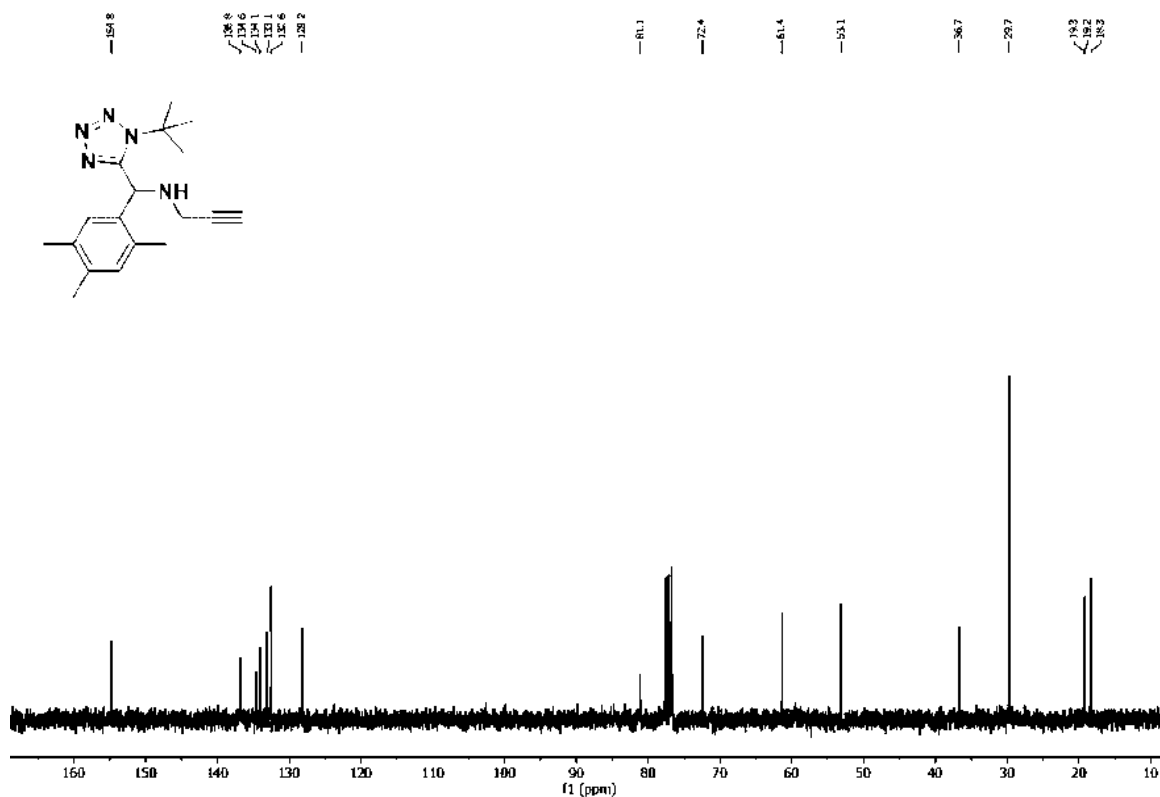
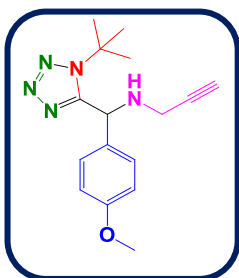
HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 334.2002; encontrado 334.2013.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3342, 3266, 2992, 2952, 1734, 1457, 1222.



Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140j.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140j.***N*-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)prop-2-in-1-amina (140k).**

Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-metoxibenzaldehído (22.0  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y *ter*-butil isonitrilo (20.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140k** como un aceite amarillo con un rendimiento del 84%.

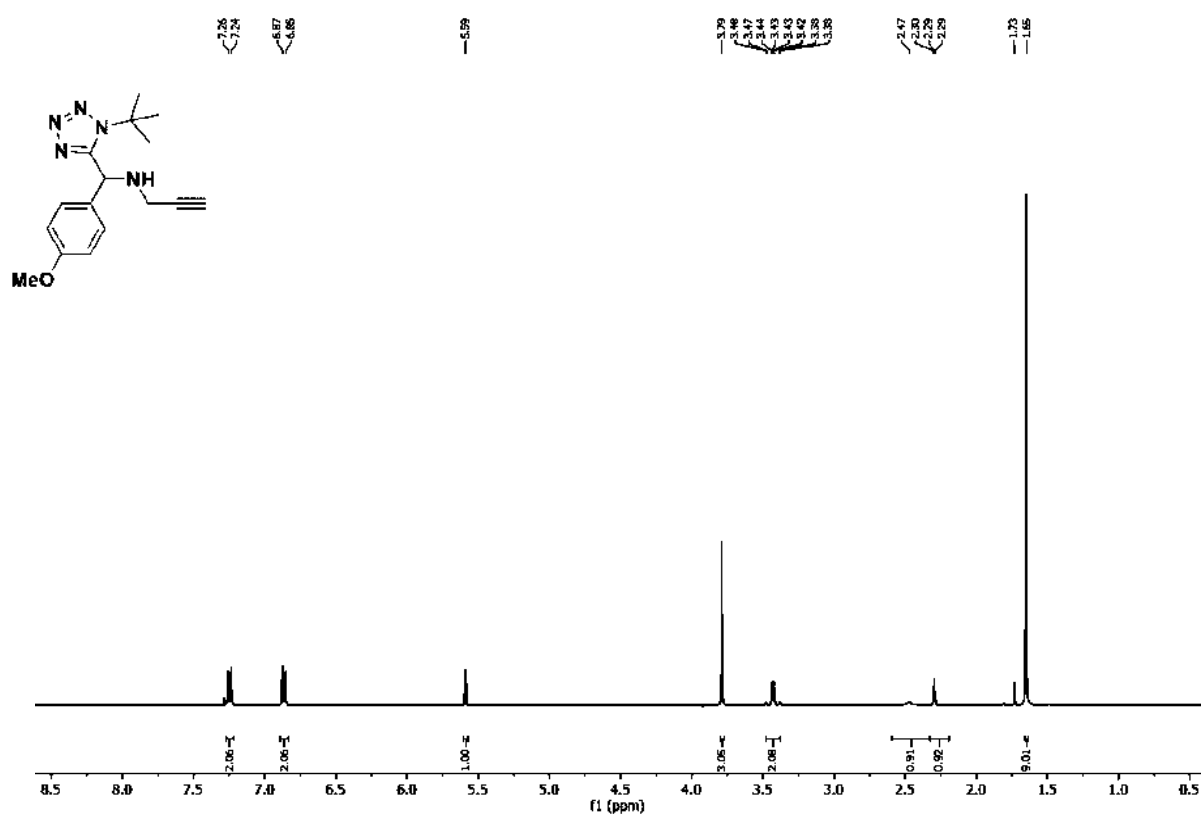
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.25 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.47 (sa, 1H), 2.29 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 1.65 (m, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.6, 155.1, 129.9, 129.5, 114.3, 81.0, 72.5, 61.4, 55.9, 55.2, 36.0, 29.9$ .

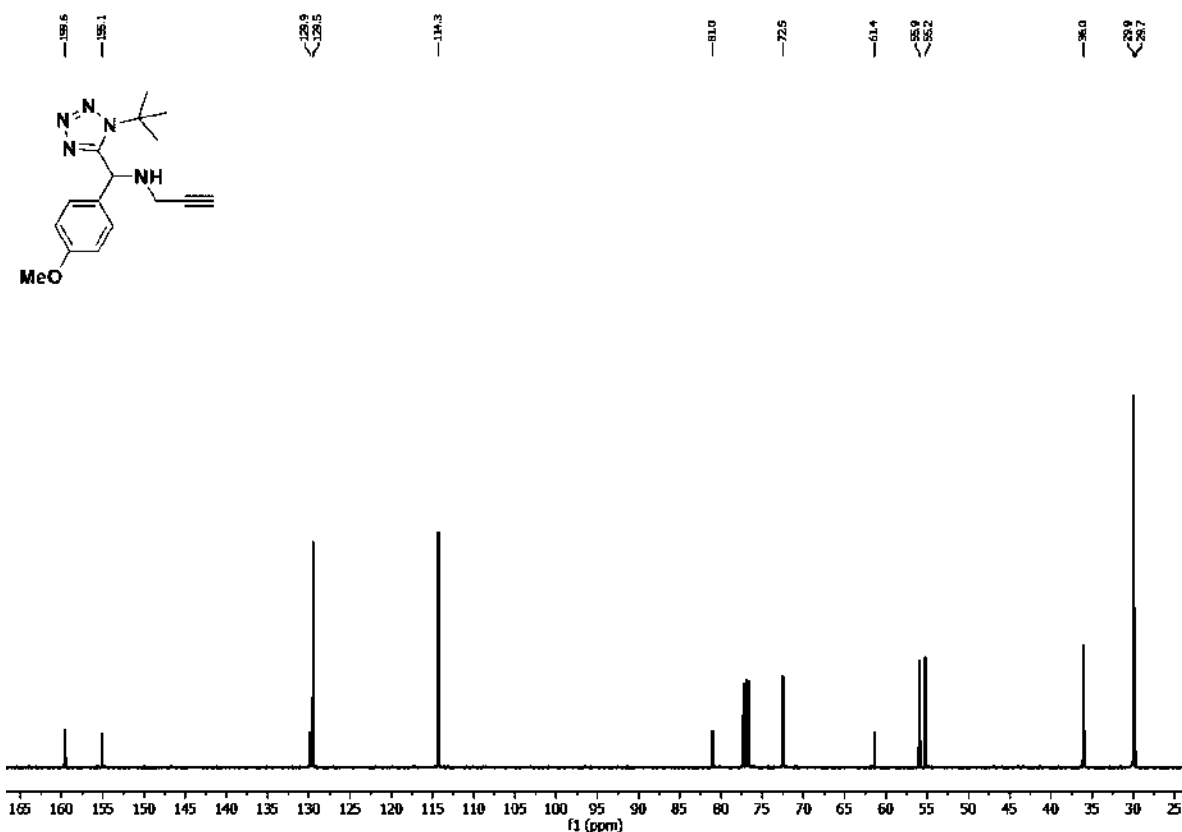
$R_f = 0.15$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z: calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{Na}$  [2M+Na]<sup>+</sup>: 621.3384; encontrado 621.3394.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3314, 3270, 2979, 1610, 1511, 1271.

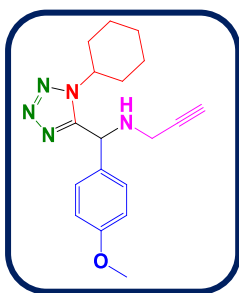


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140k.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140k.

***N*-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)prop-2-in-1-amina (140I).**



Con base en el PG-1, se utilizó propargilamina (11.6  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol), 4-metoxibenzaldehído (22.0  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol),  $\text{TMSN}_3$  (30.9  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) y ciclohexil isonitrilo (22.5  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) para obtener el tetrazol **140I** como un aceite amarillo con un rendimiento del 88%.

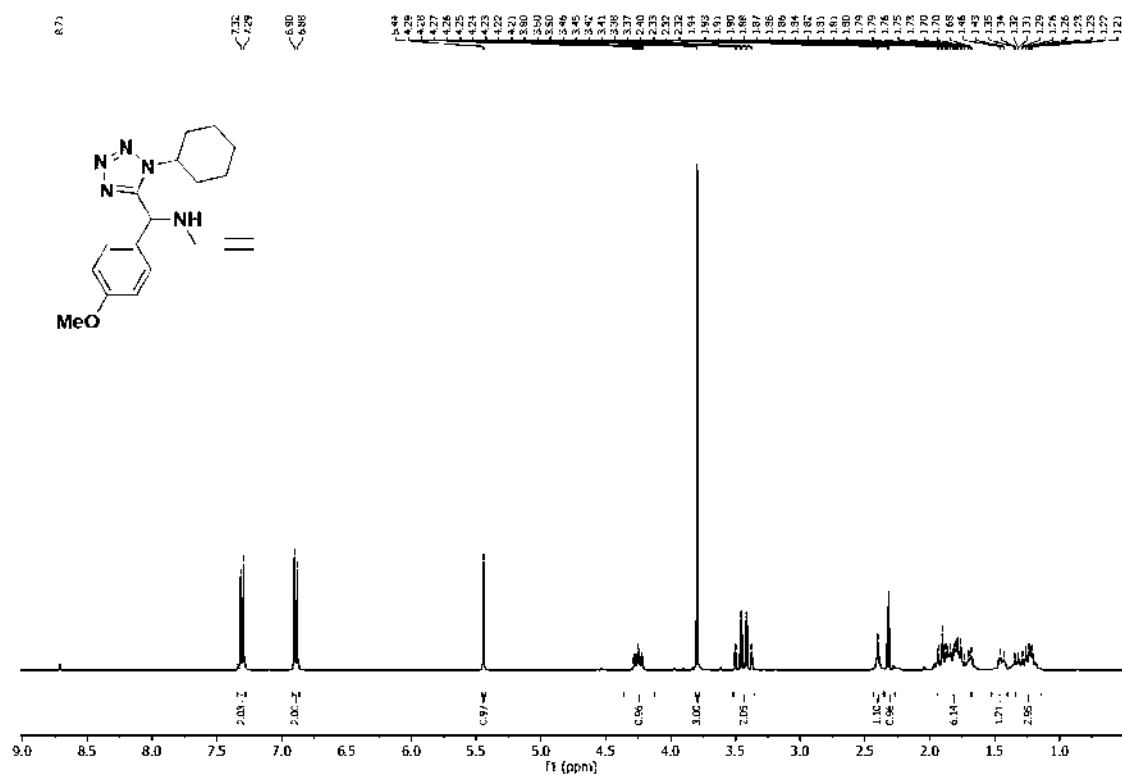
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (sa, 1H), 2.32 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.94-1.21 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.6, 154.2, 128.9, 128.8, 114.2, 80.6, 77.3, 77.0, 76.7, 72.5, 57.8, 55.1, 54.8, 35.5, 32.3, 25.1, 25.0, 24.5$ .

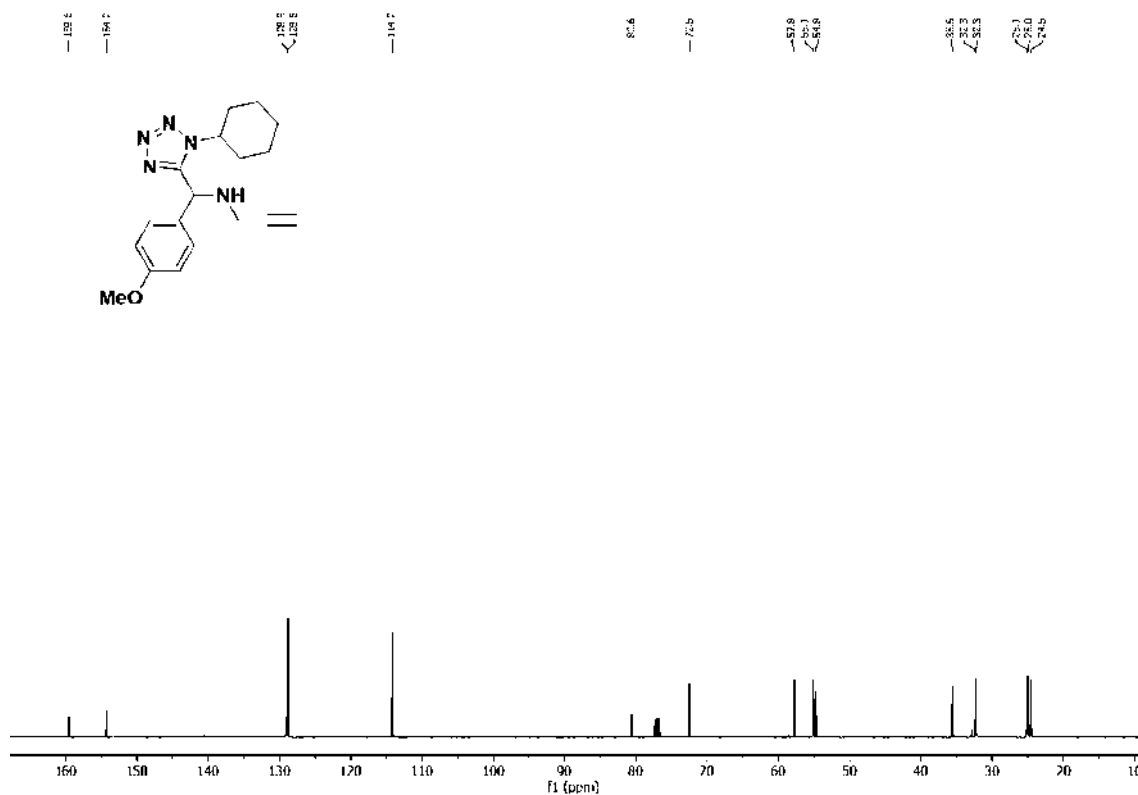
$R_f = 0.18$  (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 348.1795; encontrado 348.1719.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3314, 3259, 2938, 2862, 1610, 1515, 1247, 1182.



Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del tetrazol 140I.

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del tetrazol 140I.

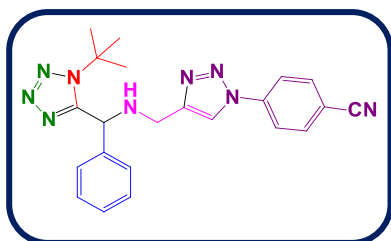
## 8.4 PARTE EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS HÍBRIDOS TRIAZOL-TETRAZOL.

### 8.4.1 Procedimiento general para la síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol. (PG-2)

En un matraz balón de 5 mL se disolvió el T-1,5-DS **140** (1 equiv.) y la azida aromática en una mezcla de t-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1 v/v, 0.1 M). Después se añadió CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.05 equiv.) y ascorbato de sodio (0.10 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió AcOEt (10 mL) y H<sub>2</sub>O (5 ml) y se separaron las fases; La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 ml). Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron

con agua (2 x 10ml). La fase Orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Heptano:AcOEt 4:6 (v/v) para obtener puro los compuestos híbridos triazol-tetrazol **142a-o**.

**4-(4-(((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(fenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoniitrilo (142a).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140c** (50.0 mg, 0.19 mmol), 4-azidobenzoniitrilo (26.7 mg, 0.18 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (2.3 mg, 0.0092 mmol) y ascorbato de sodio (3.7 mg, 0.018 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142a** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 60%.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.13 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.29 (s, 5H), 5.55 (s, 1H), 3.95 (q, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.79 (sa, 1H), 1.57 (s, 9H).

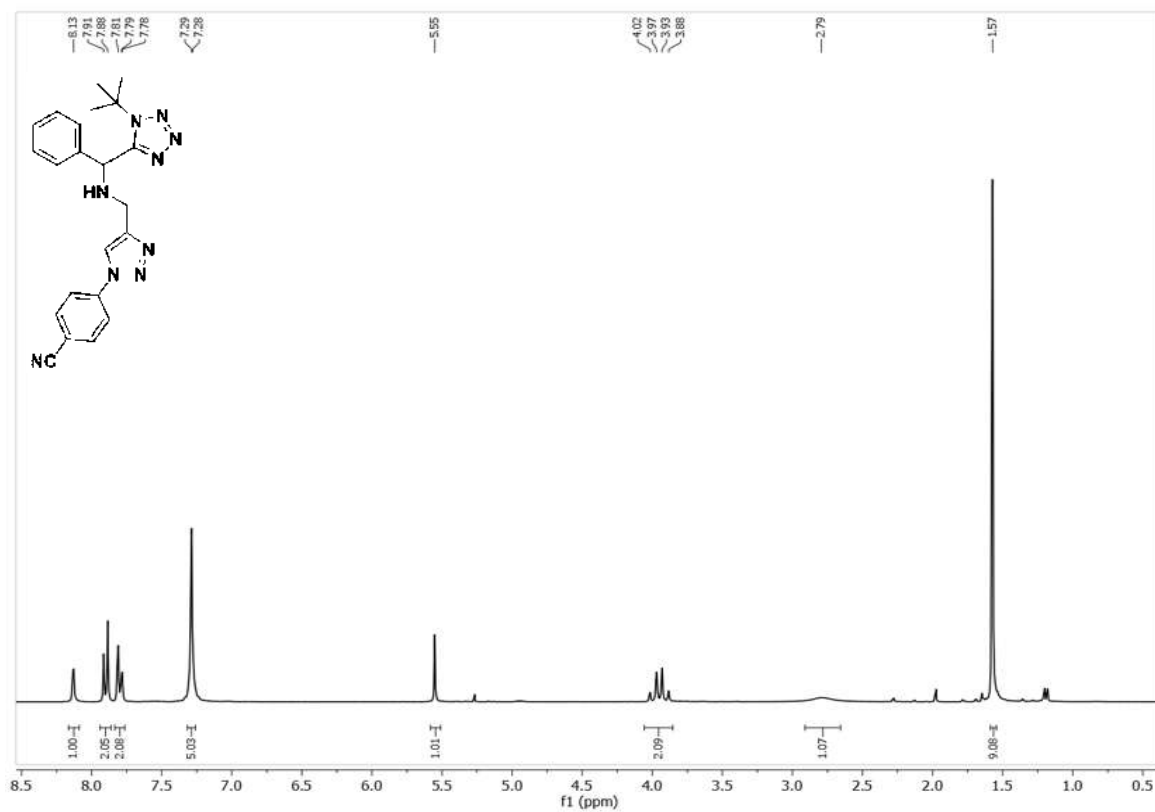
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.3, 147.9, 139.8, 138.2, 134.0, 129.1, 128.6, 128.2, 120.5, 120.3, 117.8, 112.2, 61.7, 57.9, 42.4, 29.9.

R<sub>f</sub> = 0.56 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

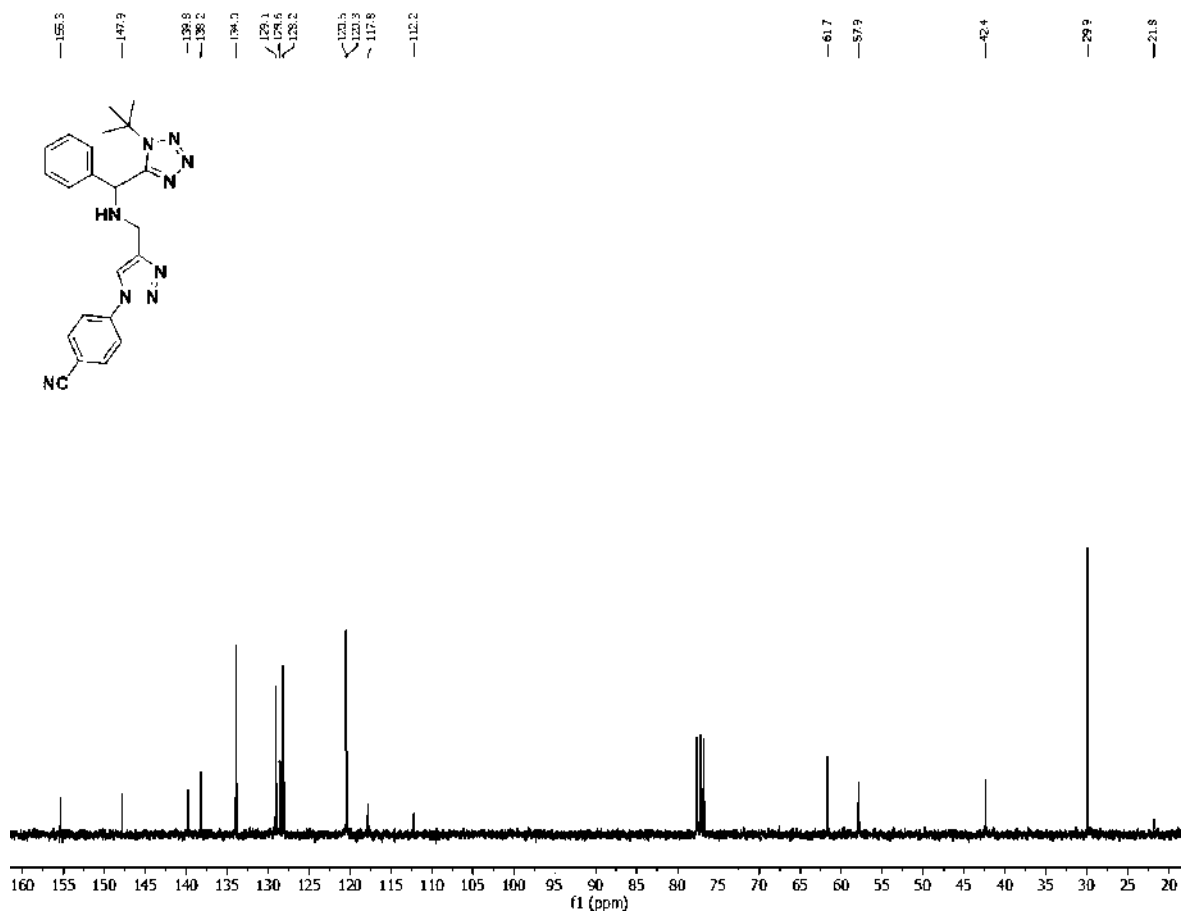
p.f. = 72–74 °C.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 436.1969; encontrado 436.2012.

FT-IR (ATR) ν max/cm<sup>-1</sup>: 2986, 2229, 1734, 1607, 1517, 1219, 1042.

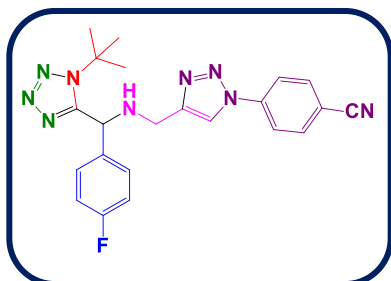


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142a.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142a**.

**4-(4-(((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (**142b**).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140e** (50.0 mg, 0.17 mmol), 4-azidobenzonitrilo (25.0 mg, 0.17 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.2 mg, 0.0084 mmol) y ascorbato de sodio (3.4 mg, 0.0017 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142b** como un sólido blanco con un rendimiento del 65%.



**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.03 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.97 (q,  $J$  = 13.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H).

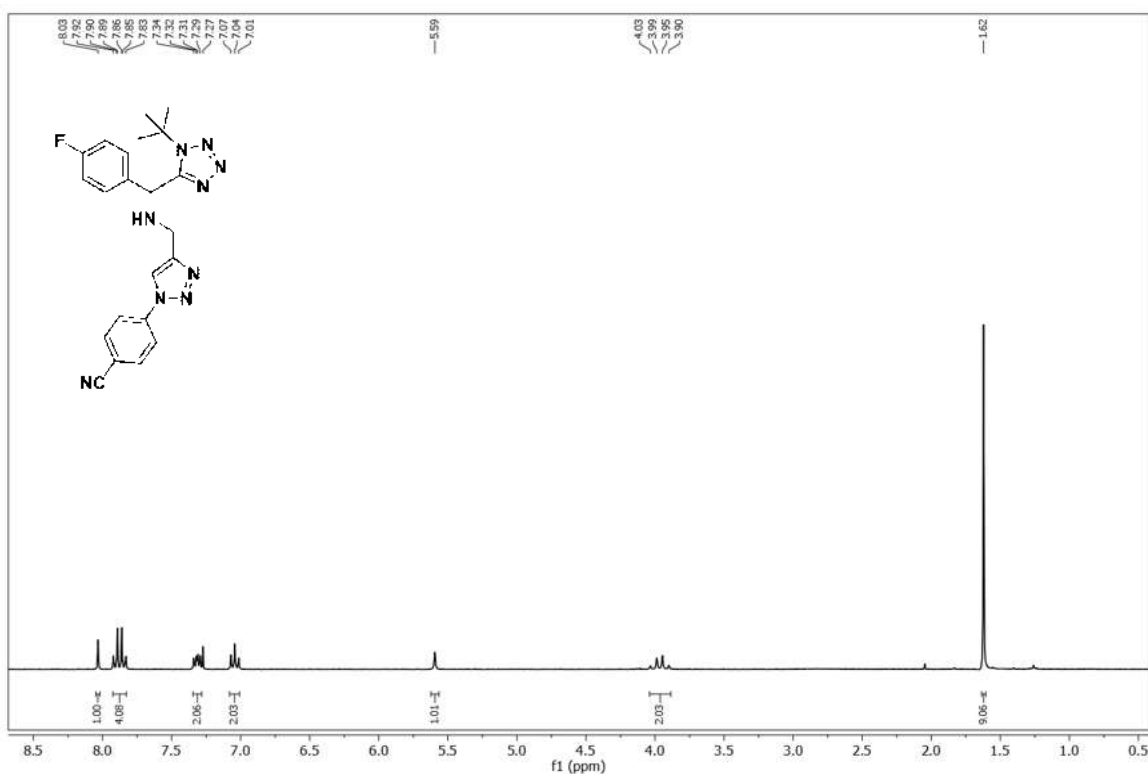
**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 164.6 (d,  $J$  = 248.6 Hz), 155.2, 147.8, 139.8, 134.2 (d,  $J$  = 3.4 Hz), 134.0, 130.0 (d,  $J$  = 8.3 Hz), 120.5, 120.0, 117.7, 116.1 (d,  $J$  = 21.6 Hz), 112.5, 61.7, 57.1, 42.3, 30.0.

$R_f$  = 0.45 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

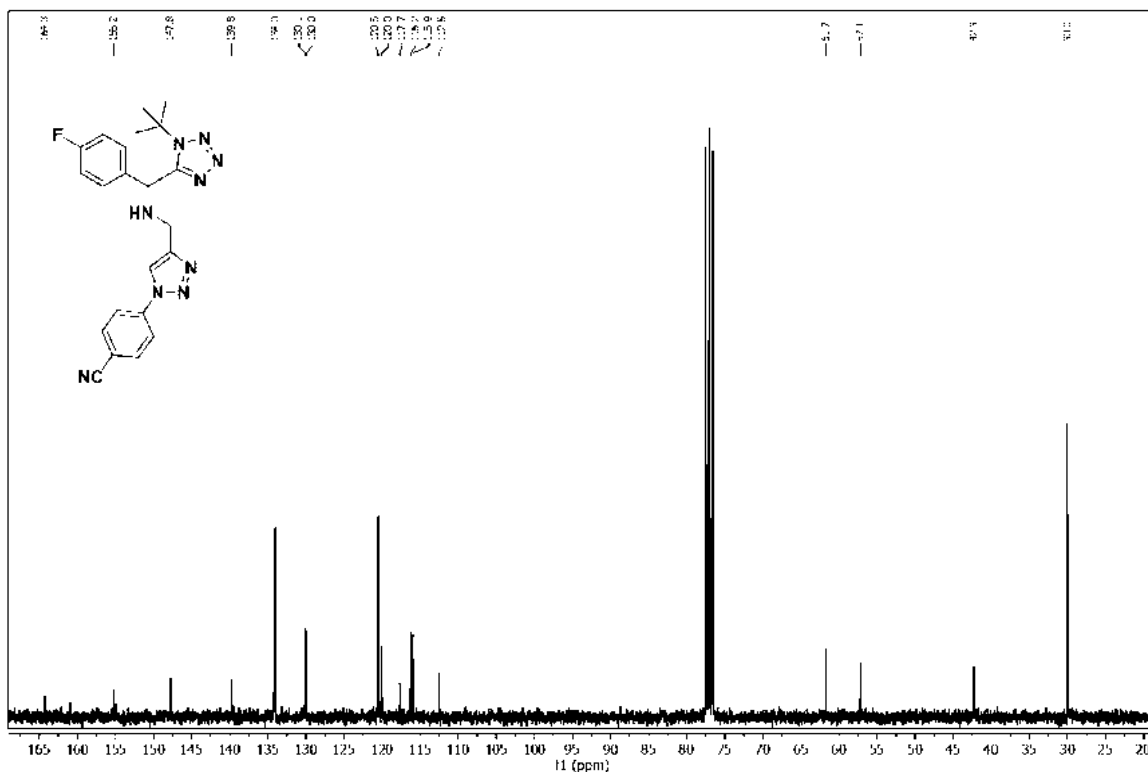
p.f. = 68-70 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 454.1874; encontrado 454.1847.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3079, 2988, 2230, 1734, 1607, 1540, 1223.

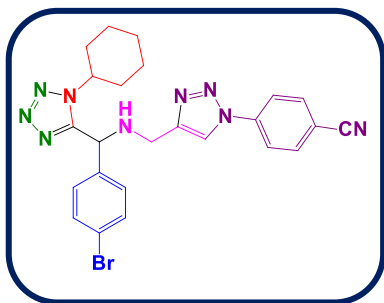


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142b.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142b**.

**4-(4-(((4-bromofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (**142c**).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140f** (50.0 mg, 0.13 mmol), 4-azidobenzonitrilo (19.2 mg, 0.13 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.7 mg, 0.0064 mmol) y ascorbato de sodio (2.6 mg, 0.013 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142c** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 65%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.02 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.24-4.18 (m,

1H), 4.04 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.18 (sa, 1H), 1.92-1.23 (m, 10H).

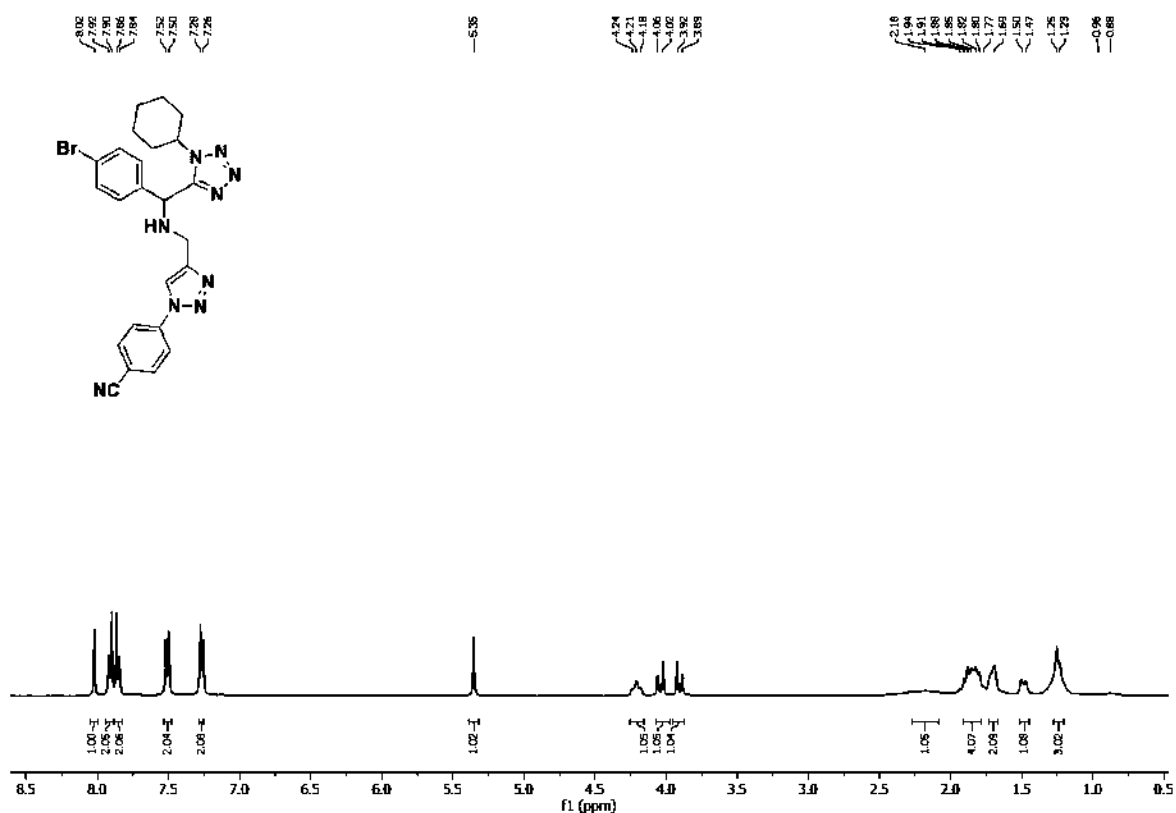
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.9, 146.9, 139.6, 136.9, 133.9, 132.3, 129.1, 122.9, 120.5, 120.2, 117.6, 112.5, 58.2, 55.6, 41.8, 32.6, 32.5, 25.2, 24.6$ .

$R_f = 0.6$  (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

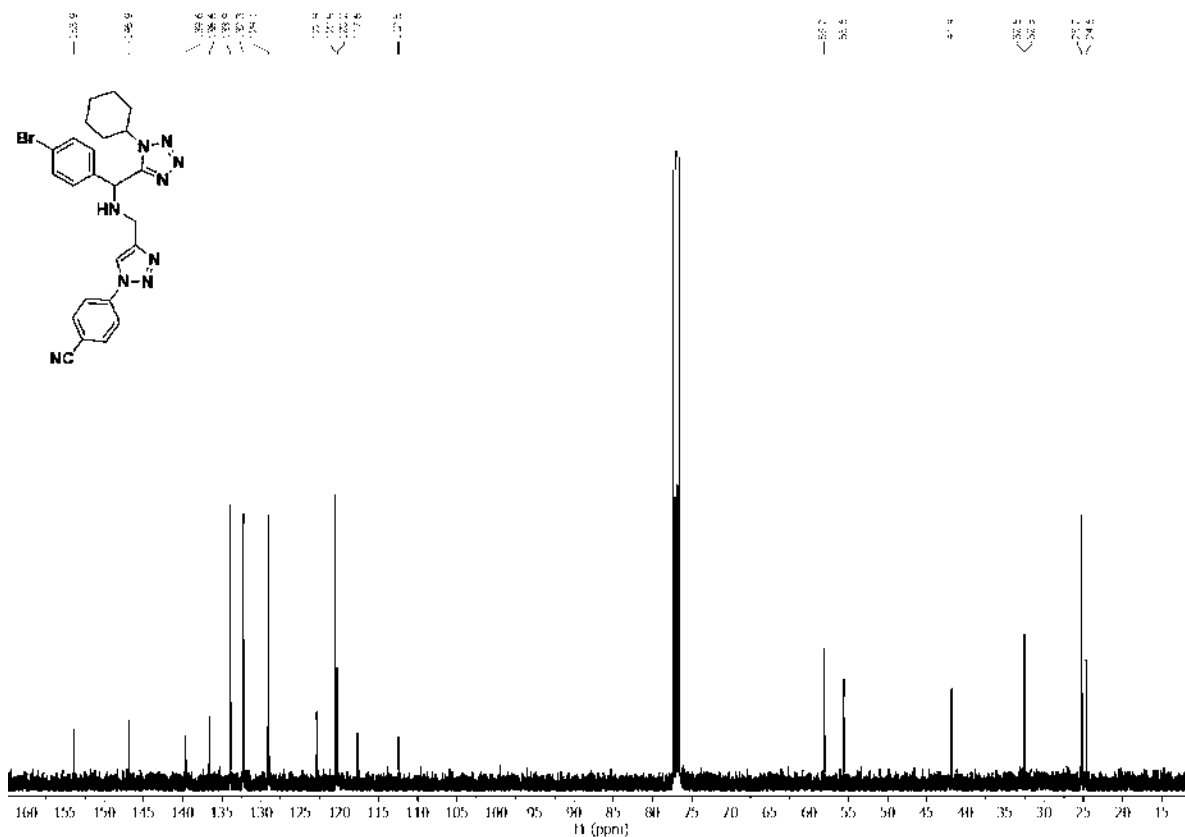
p.f. = 193-195 °C.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 540.1230; encontrado 540.1180.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3274, 3090, 2227, 1606, 1560, 1234.

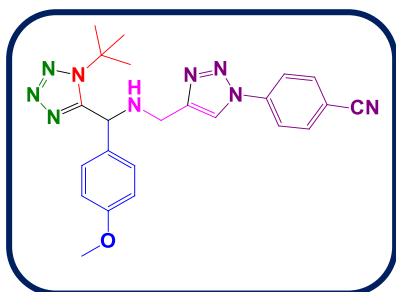


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142c.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142c**.

**4-(4-(((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (**142d**).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140k** (50.0 mg, 0.17 mmol), 4-azidobenzonitrilo (24.0 mg, 0.17 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0083 mmol) y ascorbato de sodio (3.3 mg, 0.016 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142d** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 66%.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.08 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.97 (q,  $J$  = 14.2 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).

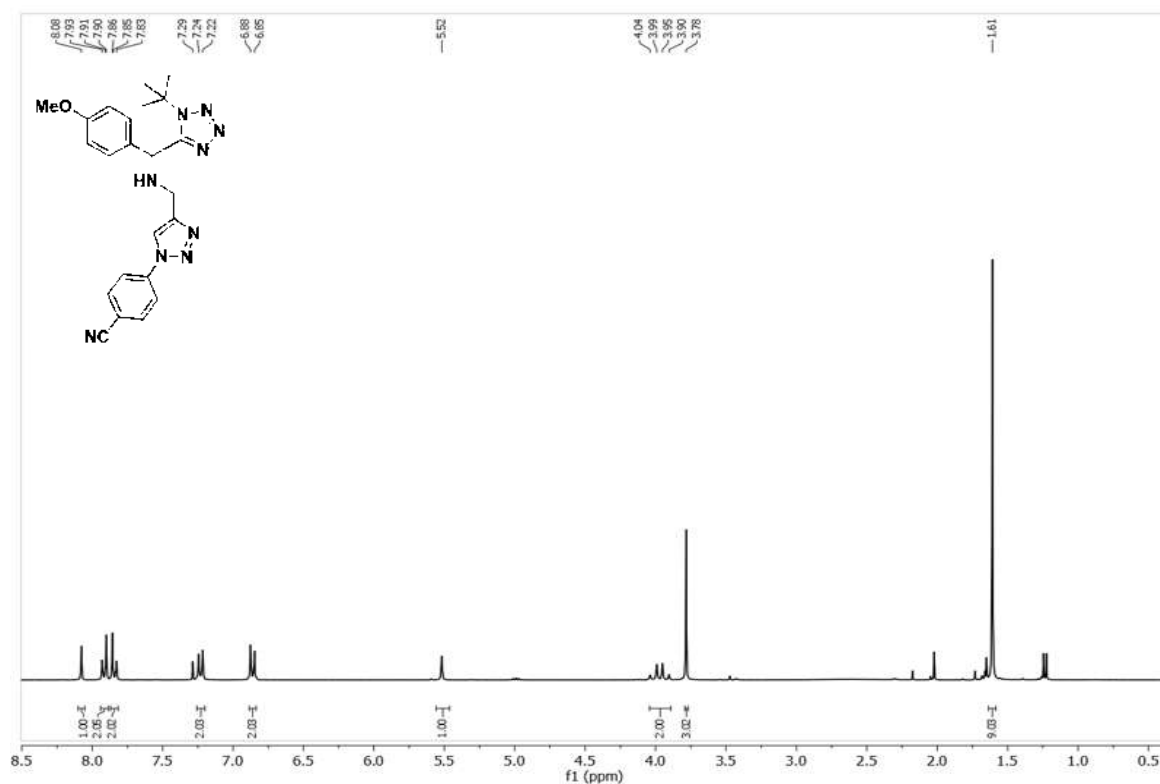
**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 159.6, 155.5, 148.0, 139.8, 134.0, 130.3, 129.4, 120.5, 120.1, 117.7, 114.4, 112.3, 61.6, 57.4, 55.3, 42.4, 29.9.

$R_f$  = 0.38 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

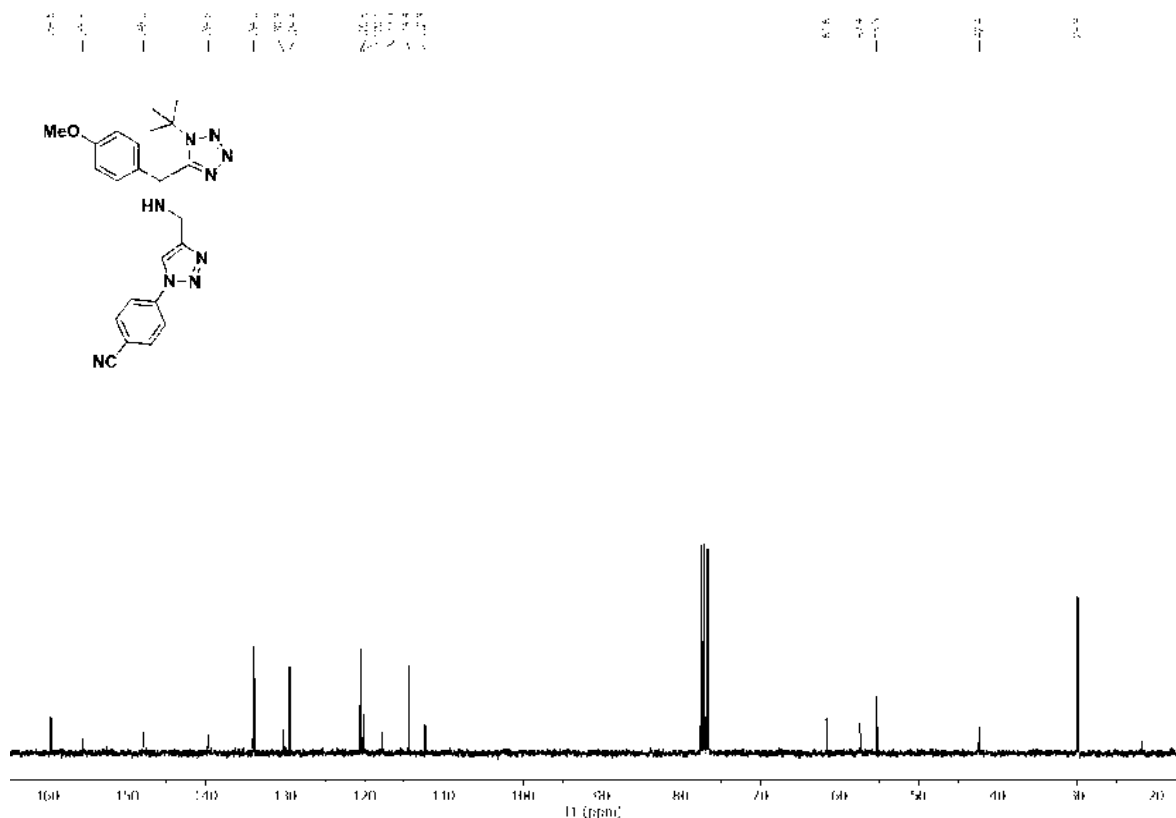
p.f. = 93-95 °C.

**HRMS (ESI $^+$ ) m/z:** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 466.2074; encontrado 466.2088.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm $^{-1}$ :** 2970, 2935, 2230, 1734, 1608, 1510, 1247.

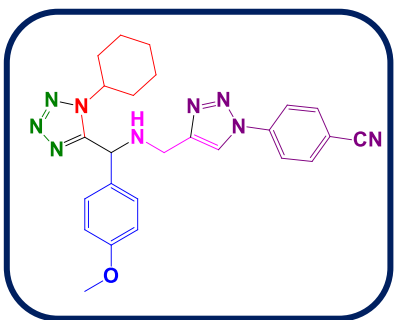


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142d.**



Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142d.

4-(4-(((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (142e).



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140I** (50.0 mg, 0.15 mmol), 4-azidobenzonitrilo (22.0 mg, 0.15 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1.9 mg, 0.0076 mmol) y ascorbato de sodio (3.0 mg, 0.015 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142e** como un sólido blanco con un rendimiento del 60%.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.11 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.66 (sa, 1H), 2.02-1.16 (m, 10H).

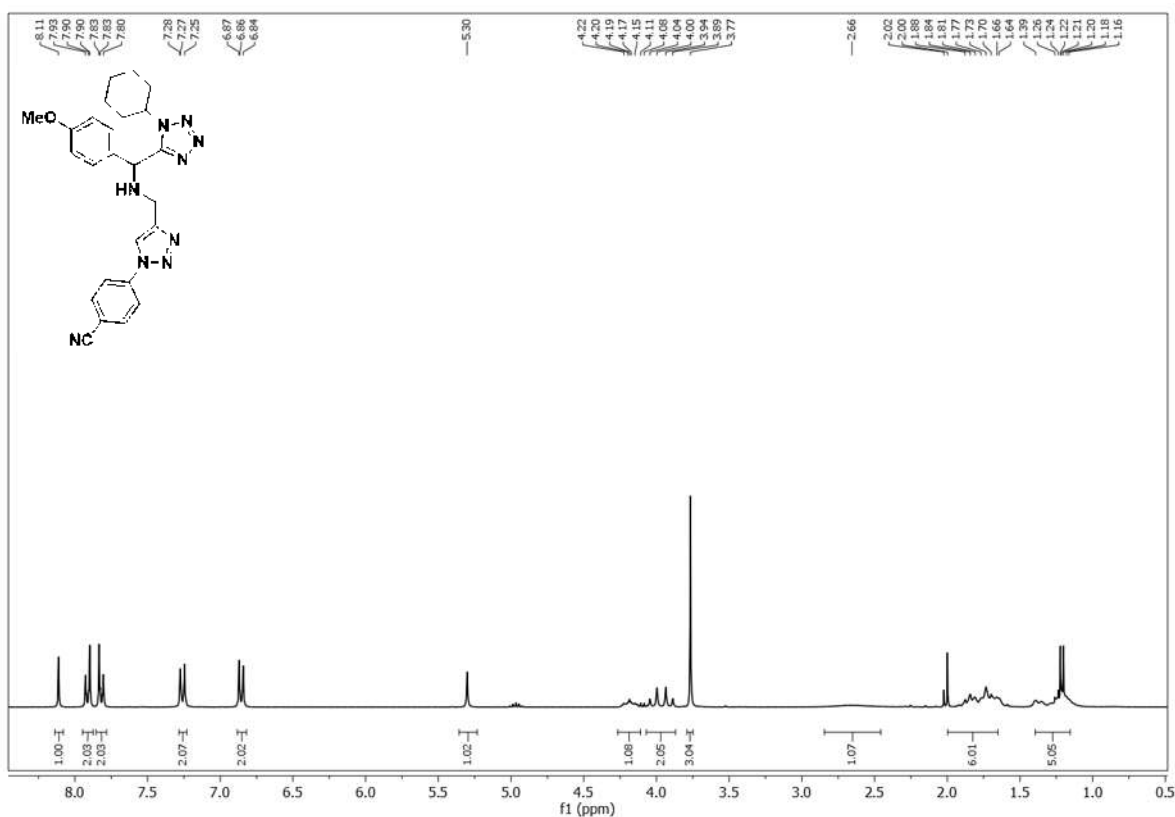
**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 159.8, 154.7, 147.3, 139.8, 134.0, 129.5, 128.7, 120.5, 120.4, 117.8, 114.4, 112.3, 58.0, 55.9, 55.3, 41.9, 32.5, 25.2, 24.7.

$R_f$  = 0.41 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

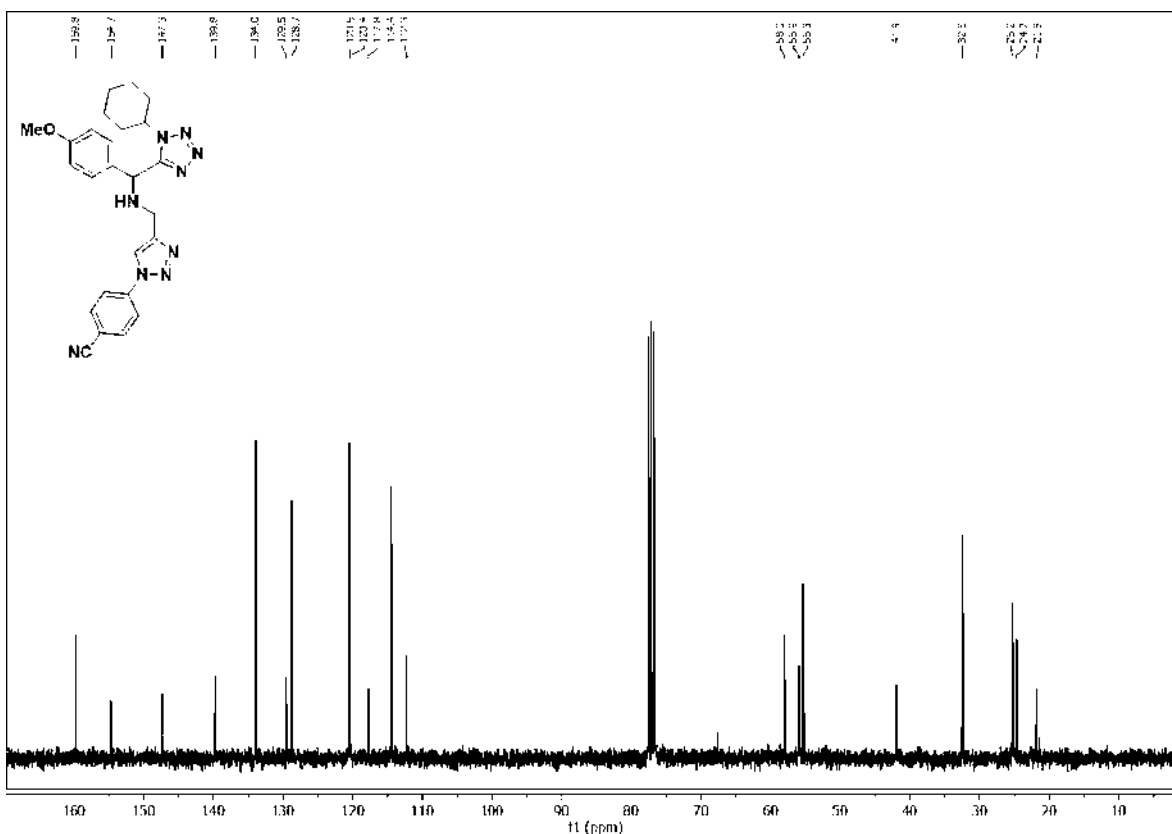
p.f. = 138-140 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 492.2231; encontrado 492.2216.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 2936, 2854, 2233, 1606, 1508, 1252, 1028.

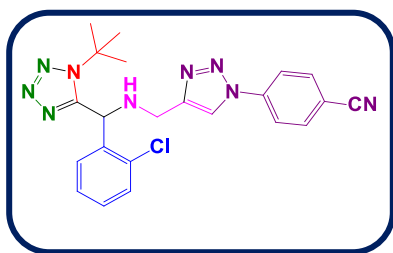


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142e.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142e**.

**4-(4-(((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-clorofenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (**142f**).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140i** (50.0 mg, 0.16 mmol), 4-azidobenzonitrilo (23.6 mg, 0.16 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0080 mmol) y ascorbato de sodio (3.2 mg, 0.016 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142f** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 60%.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.10 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 4H), 7.44 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.12 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.13 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 3.99 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 1.72 (sa, 1H), 1.59 (s, 9H).

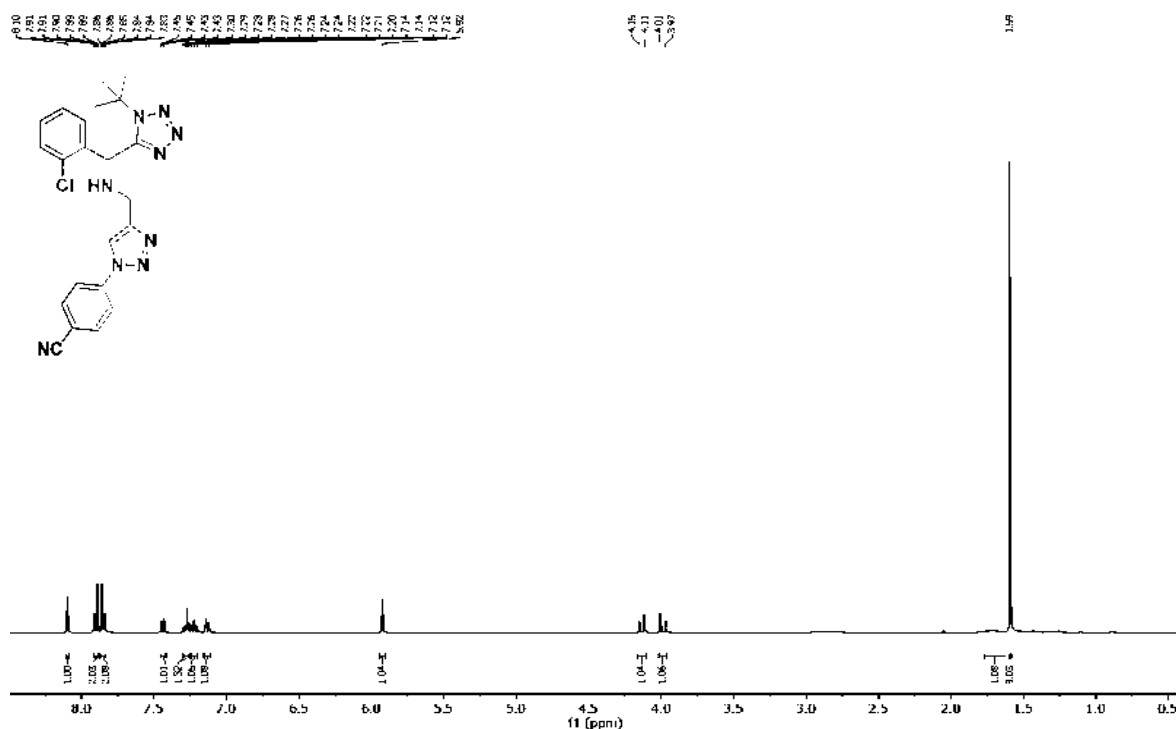
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.5, 147.6, 139.8, 136.2, 133.9, 133.3, 130.2, 129.9, 128.9, 127.8, 120.5, 120.4, 117.7, 112.3, 61.8, 53.9, 43.0, 29.7.

$R_f$  = 0.28 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

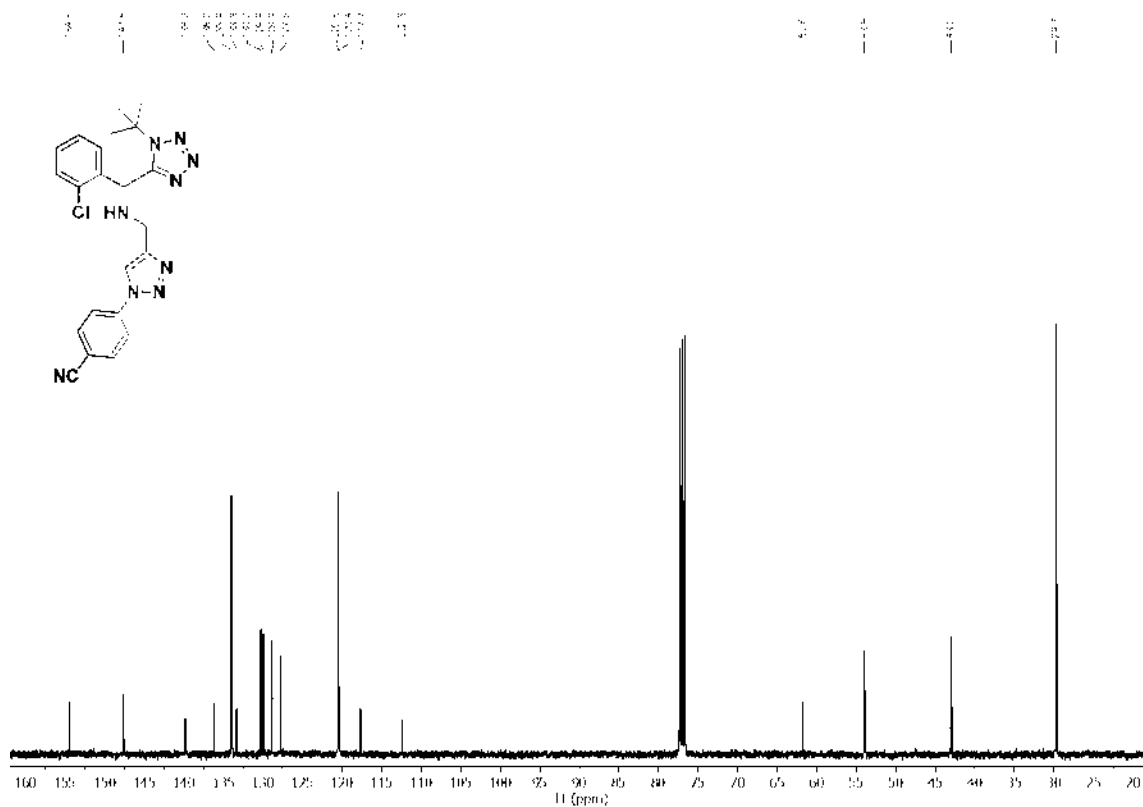
p.f. = 173-175 °C.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 470.1579; encontrado 470.1585.

FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>: 3315, 3243, 3003, 1604, 1508, 1219.

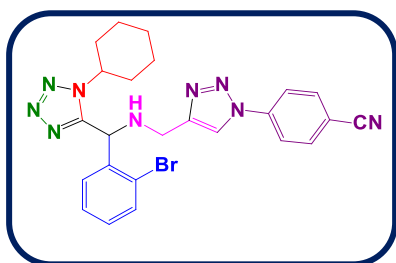


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142f.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142f.

**4-(4-(((2-bromofenil)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoniitrilo (142g).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140h** (50.0 mg, 0.13 mmol), 4-azidobenzoniitrilo (19.2 mg, 0.13 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.7 mg, 0.0064 mmol) y ascorbato de sodio (2.6 mg, 0.013 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142g** como un sólido beige con un rendimiento del 65%.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.12 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 2.38 (sa, 1H), 2.29-1.21 (m, 10H).

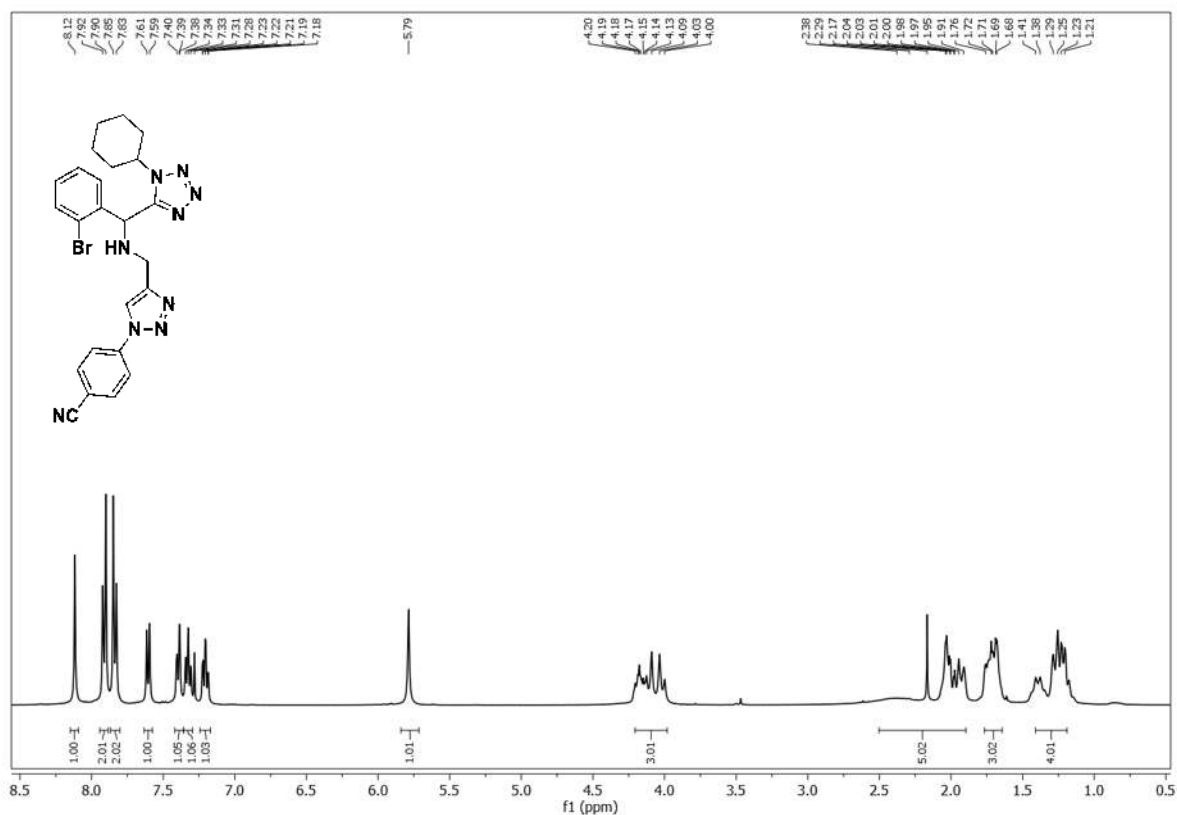
**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 154.4, 147.5, 139.8, 137.1, 134.0, 133.2, 130.4, 129.6, 128.7, 123.8, 120.5, 120.4, 117.7, 112.3, 58.1, 55.1, 42.3, 32.7, 32.6, 25.3, 25.2, 24.7.

$R_f$  = 0.54 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

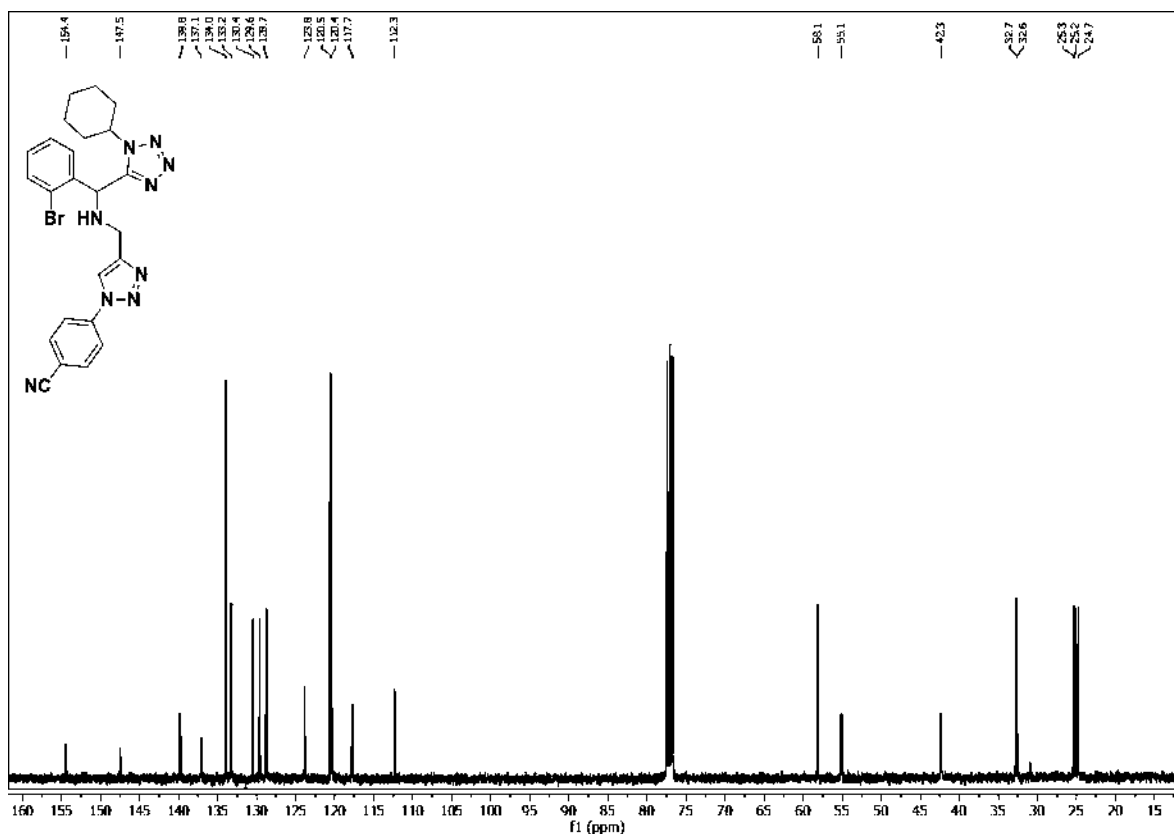
p.f. = 174-176 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 540.1230; encontrado 540.1238.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3055, 2950, 2929, 2228, 1608, 1519, 1225, 1042.

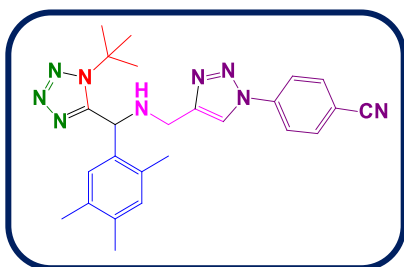


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142g.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142g**.

**4-(4-(((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2,4,5-trimetilfenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (**142h**).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140j** (50.0 mg, 0.16 mmol), 4-azidobenzonitrilo (23.0 mg, 0.16 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0076 mmol) y ascorbato de sodio (3.1 mg, 0.016 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142h** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 55%.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.10 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 3.91

(d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.56 (sa, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

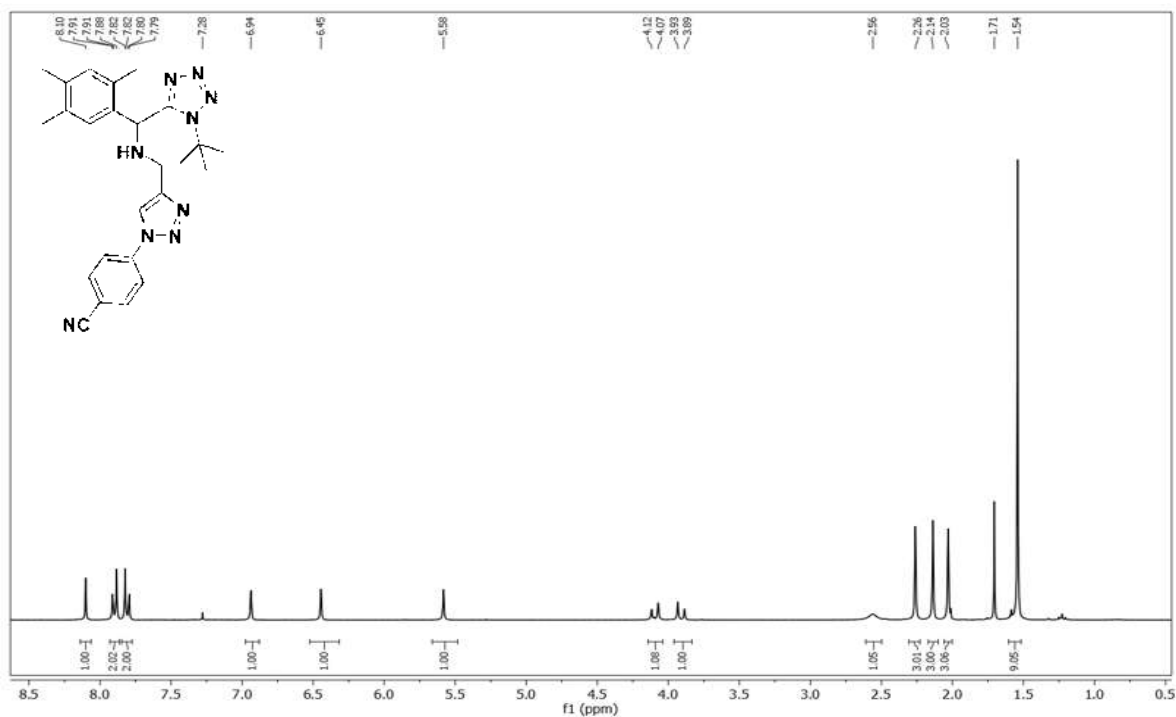
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.4, 148.0, 139.8, 136.8, 134.7, 134.4, 134.0, 132.9, 132.6, 128.0, 120.5, 120.3, 117.8, 112.2, 61.6, 54.7, 43.0, 29.7, 19.2, 18.2$ .

$R_f = 0.55$  (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

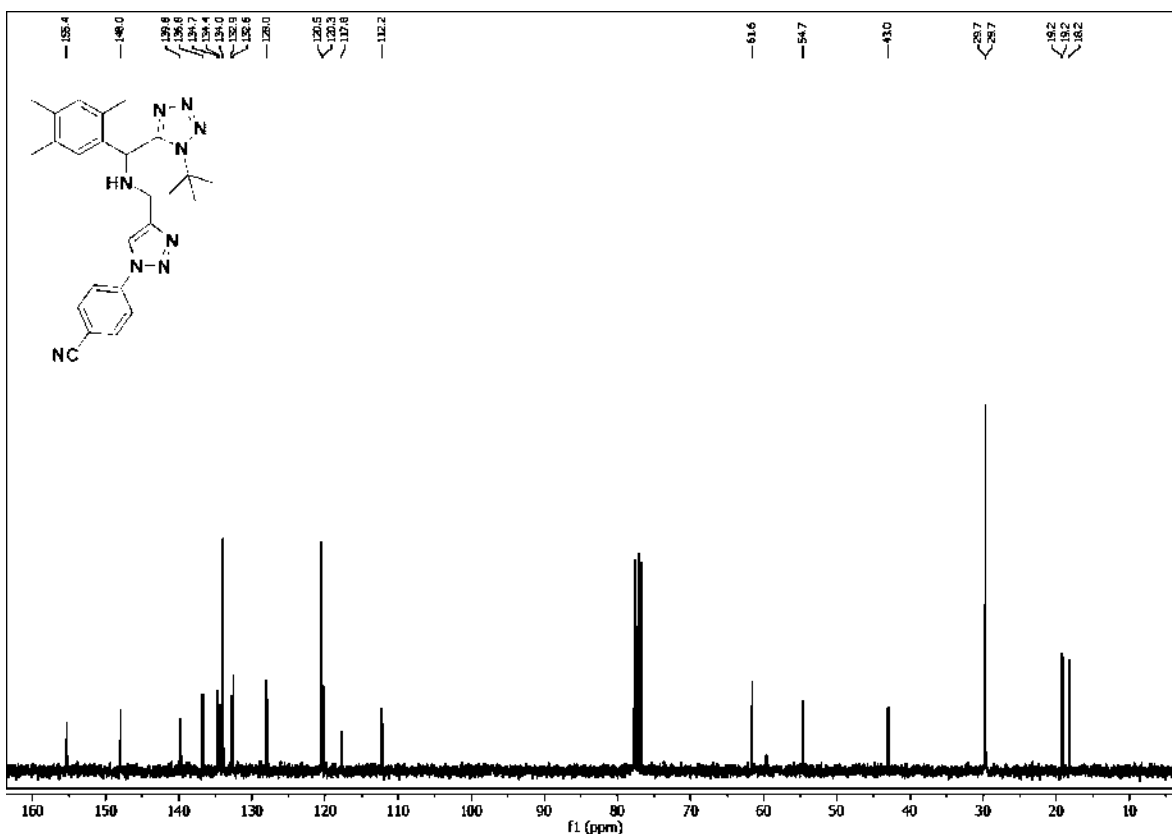
p.f. = 163-165 °C.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 478.2438; encontrado 478.2337.

FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3059, 2991, 2970, 2231, 1735, 1522, 1233.

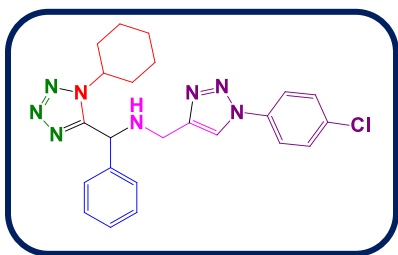


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142h.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142h.

*N*-((1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanamina (142i).



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140d** (50.0 mg, 0.17 mmol), 1-azido-4-clorobenceno (26.0 mg, 0.17 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.1 mg, 0.0084 mmol) y ascorbato de sodio (3.3 mg, 0.016 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142i** como un sólido beige con un rendimiento del 70%.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.94 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 2.73 (sa, 1H), 1.77-1.09 (m, 10H).

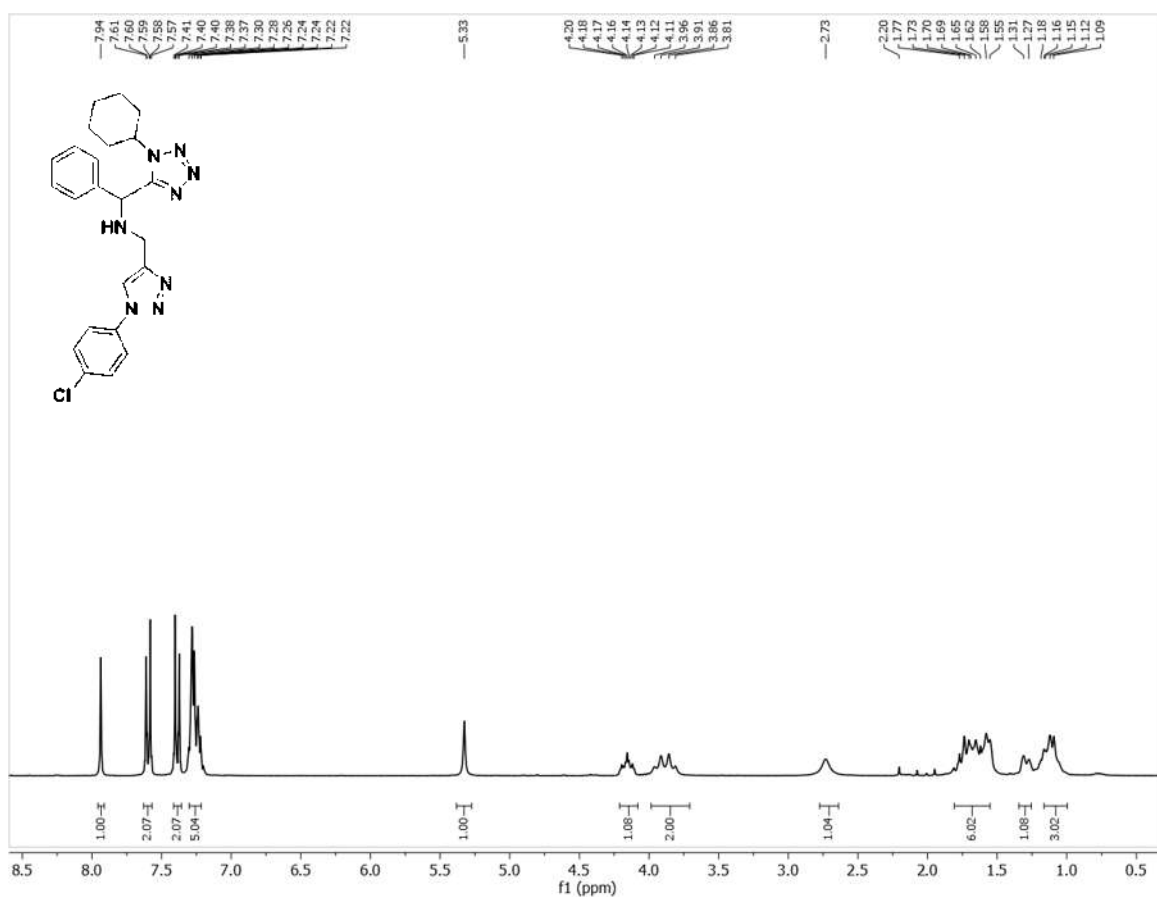
**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 154.5, 146.6, 137.6, 135.4, 134.4, 129.9, 129.1, 128.7, 127.5, 121.6, 120.6, 58.0, 56.3, 42.0, 32.5, 32.4, 25.2, 24.7.

$R_f$  = 0.65 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

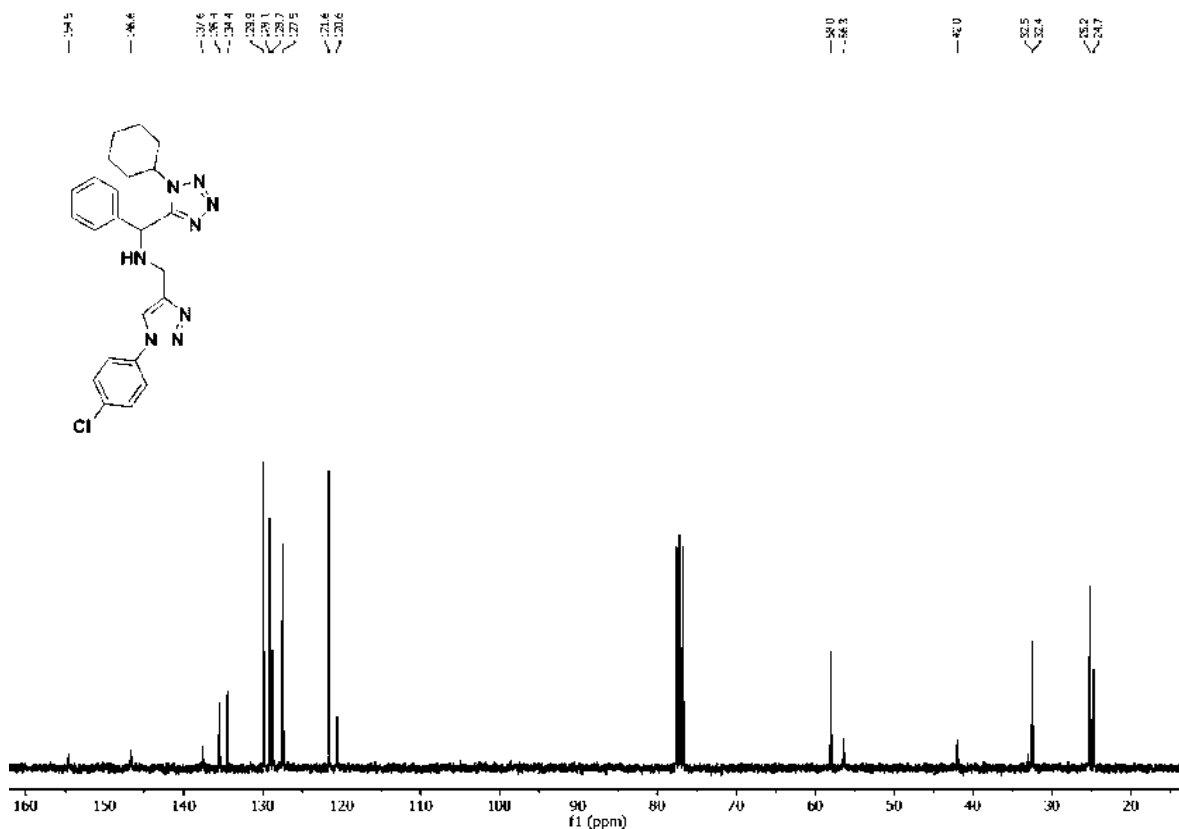
p.f. = 125-127 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 471.1783; encontrado 471.1685.

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3096, 2932, 2856, 1504, 1235.

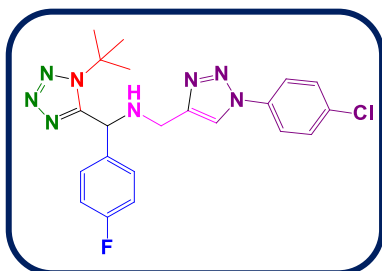


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142i.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142i.

**1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(4-fluorofenil)metanamina (142j).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140e** (50.0 mg, 0.17 mmol), 1-azido-4-clorobenceno (27.0 mg, 0.0084 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.2 mg, 0.0084 mmol) y ascorbato de sodio (3.4 mg, 0.017 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142j** como un sólido beige con un rendimiento del 80%.



**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.98 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 2.80 (sa, 1H), 1.56 (s, 9H).

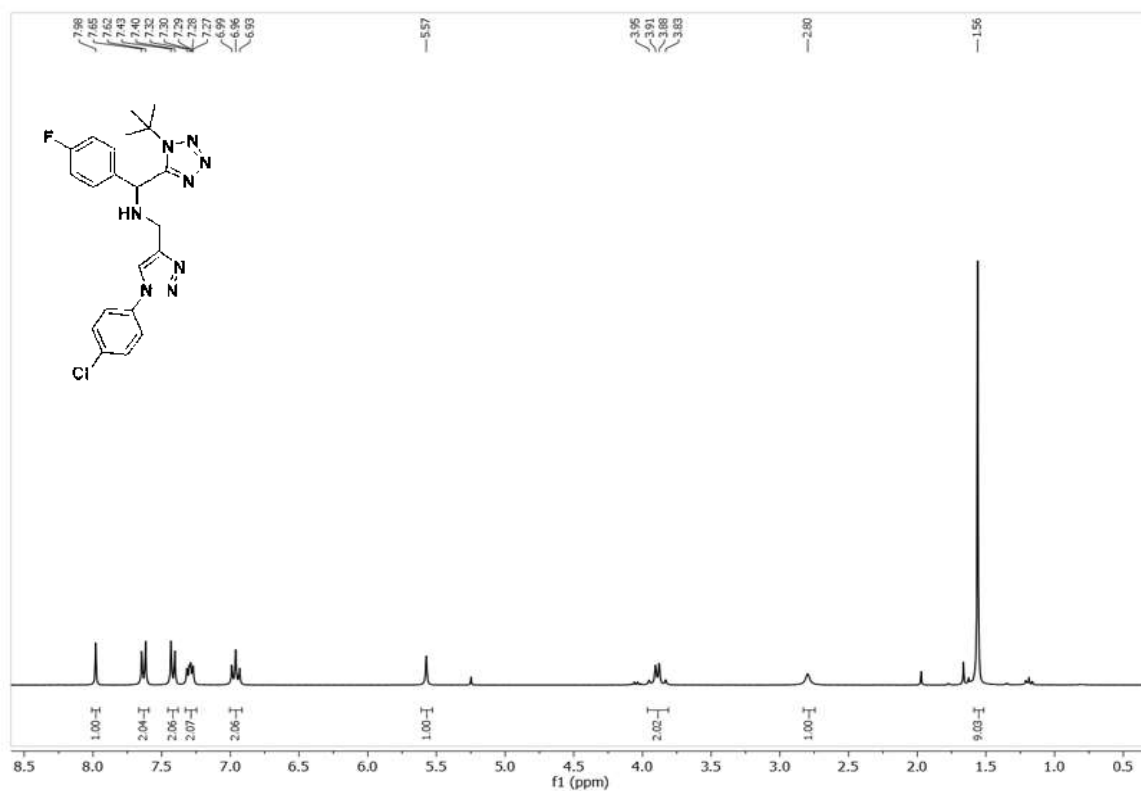
**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 162.5 (d,  $J$  = 247.9 Hz), 155.3, 147.1, 135.4, 134.4, 134.3 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 130.1 (d,  $J$  = 8.3 Hz), 129.9, 121.5, 120.4, 115.9 (d,  $J$  = 21.6 Hz), 61.6, 56.8, 42.2, 29.9.

$R_f$  = 0.61 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

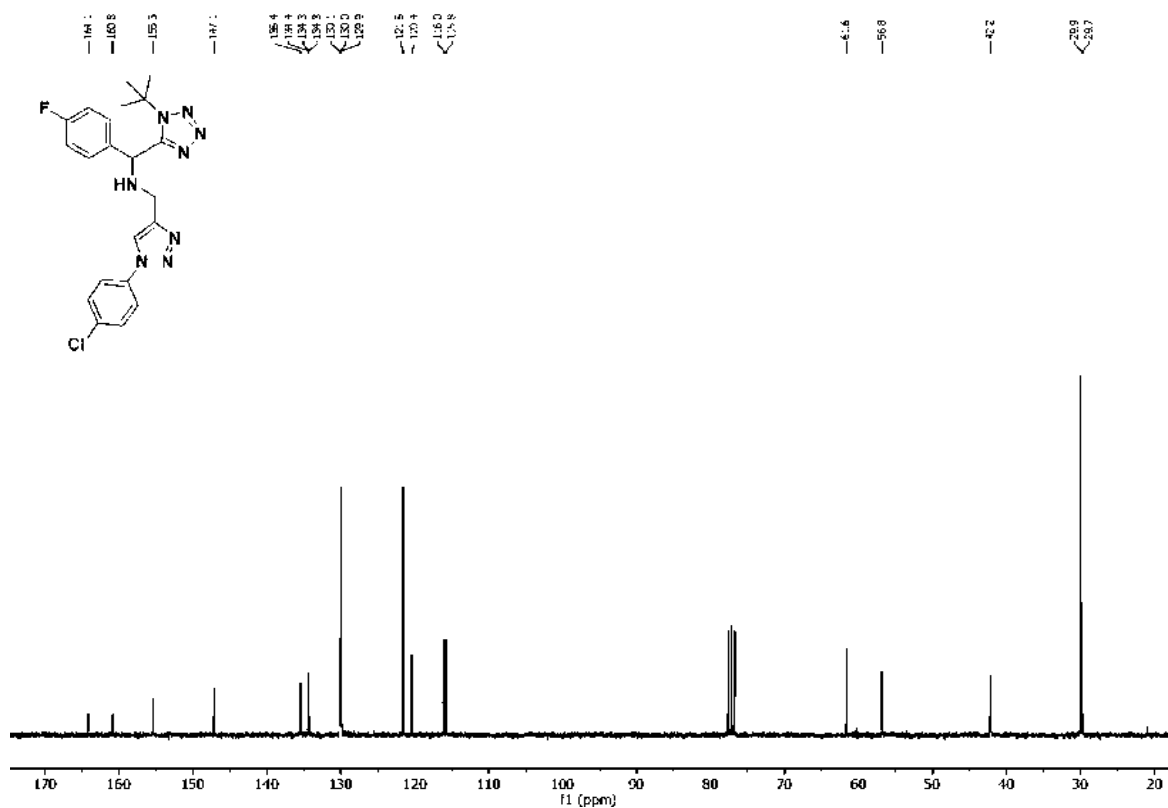
p.f. = 113-115 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClFN}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 463.1532; encontrado 463.1563

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 2987, 2939, 1602, 1501, 1223.

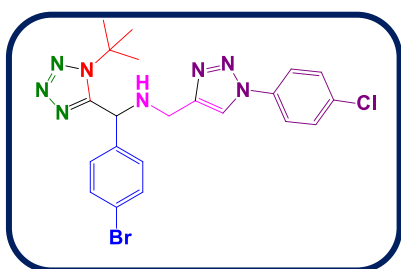


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142j.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142j.

**1-(4-bromofenil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)metanamina (142k).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140g** (50.0 mg, 0.14 mmol), 1-azido-4-clorobenceno (22.0 mg, 0.014 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.8 mg, 0.0068 mmol) y ascorbato de sodio (2.8 mg, 0.014 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142k** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 82%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.92 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 4H), 7.22 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 3.98 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H).

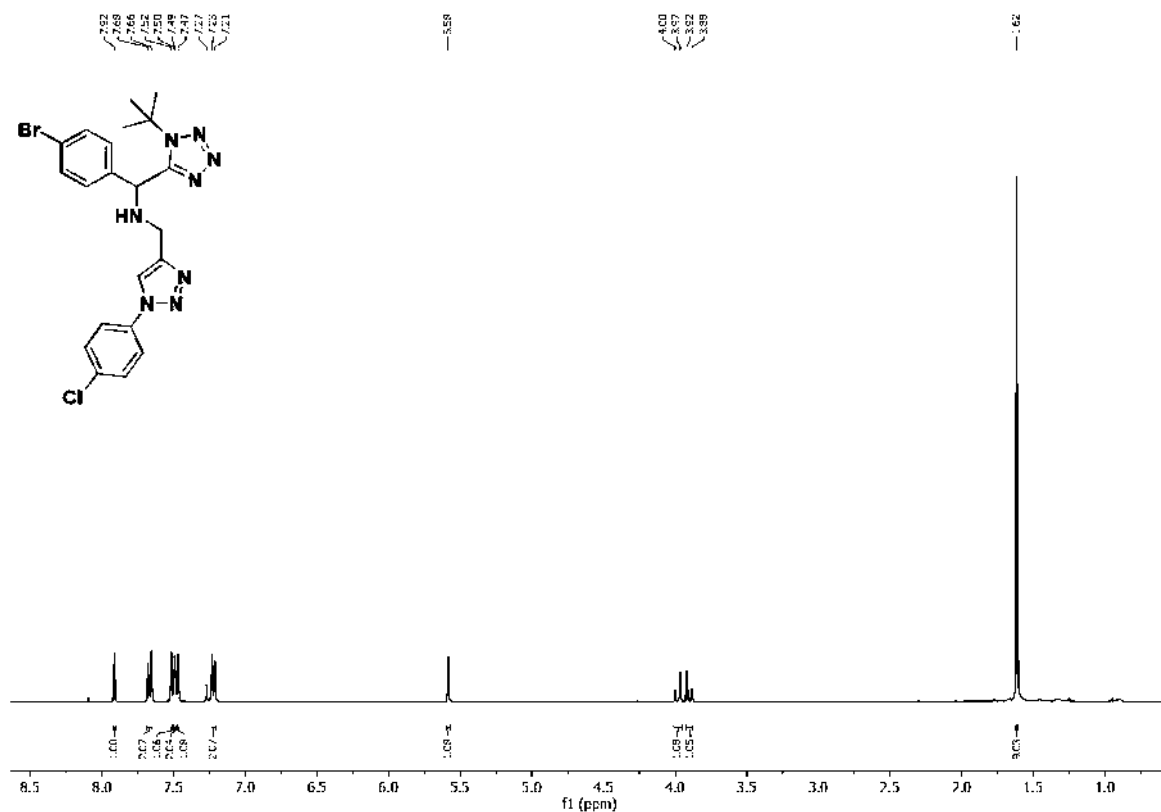
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.9, 147.0, 137.4, 135.4, 134.6, 132.2, 130.0, 129.9, 122.7, 121.6, 120.2, 61.7, 56.9, 42.2, 30.0.

$R_f$  = 0.52 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

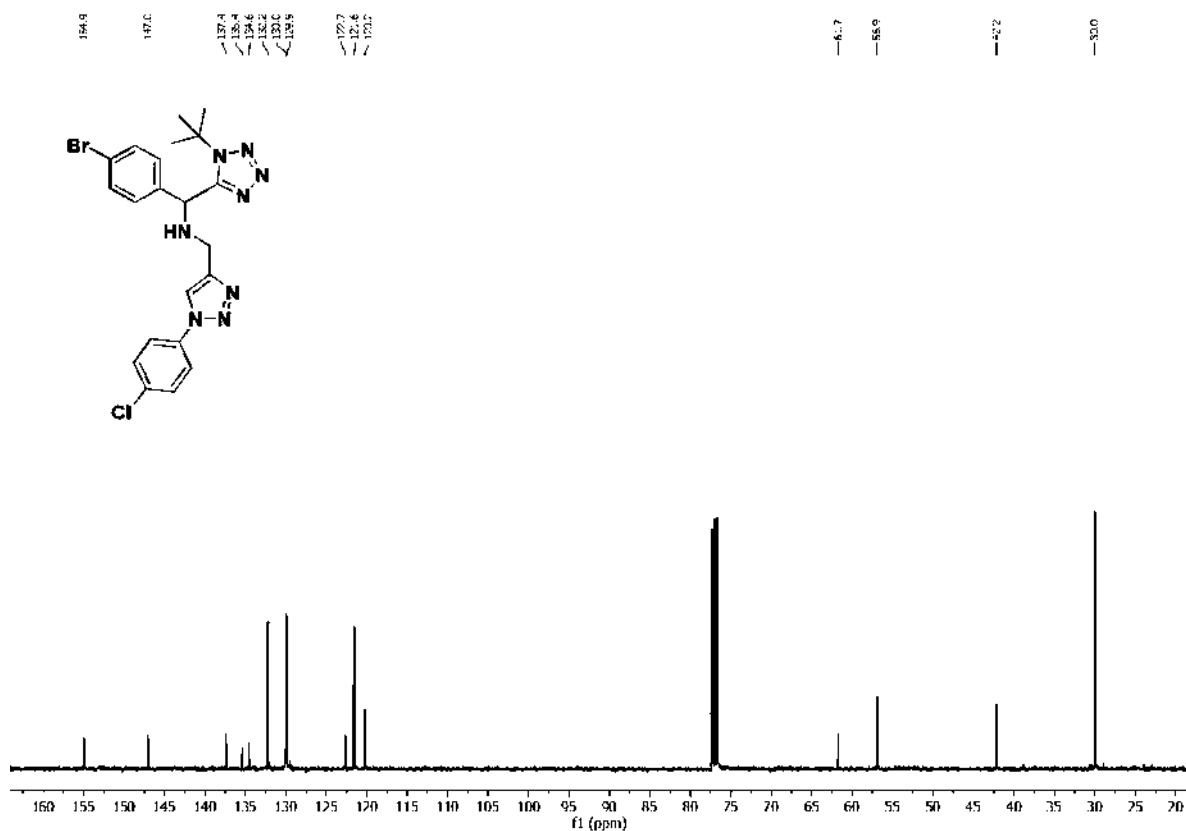
p.f. = 138-140 °C.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrClN}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 523.0732; encontrado 523.0666.

FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>: 2992, 2935, 1735, 1500, 1226, 1026.

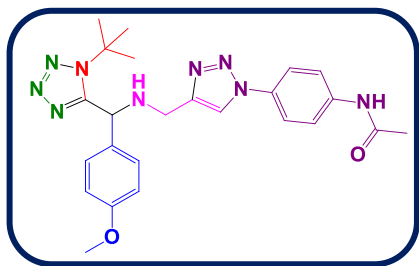


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142k.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142k.

***N*-(4-(4-(((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (142i).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140k** (50.0 mg, 0.17 mmol), *N*-(4-azidofenil)acetamida (29.4 mg, 0.17 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0080 mmol) y ascorbato de sodio (3.3 mg, 0.016 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142i** como un sólido beige con un rendimiento del 45%.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.90 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (sa, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

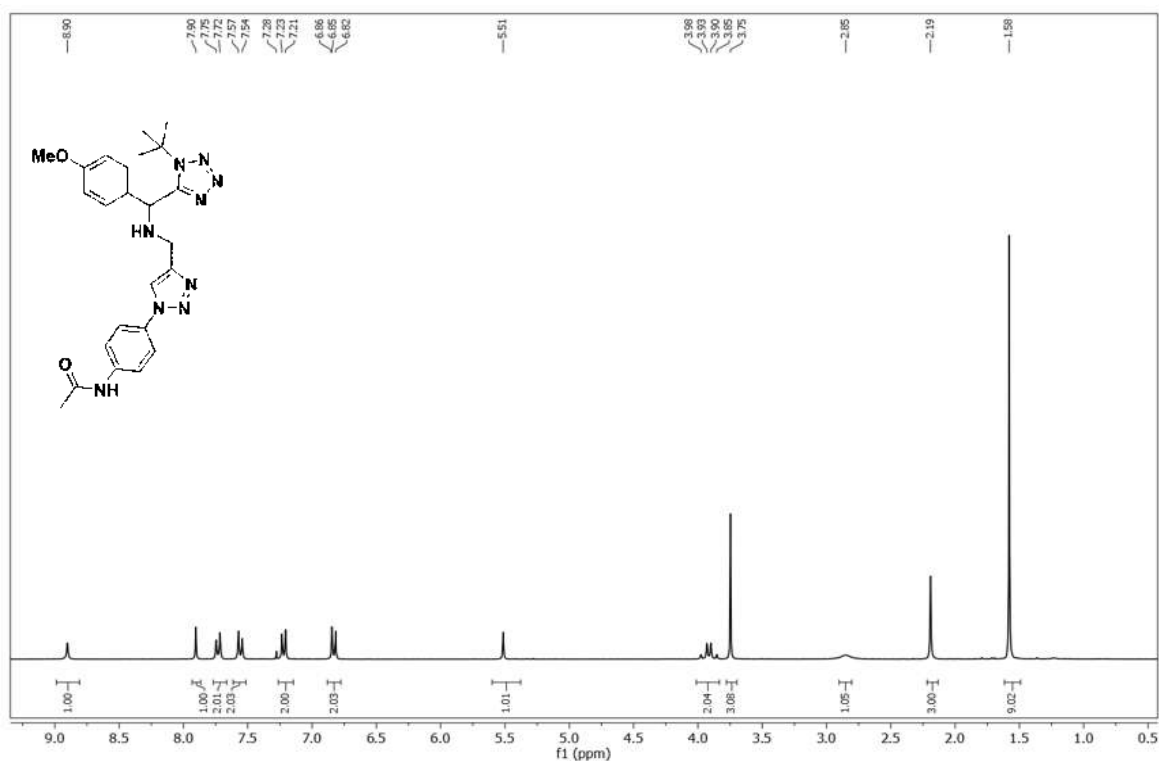
**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 169.4, 159.6, 155.7, 146.8, 139.0, 132.5, 130.2, 129.5, 121.0, 120.8, 120.5, 114.4, 61.8, 57.2, 55.3, 42.3, 29.9, 24.5.

$R_f$  = 0.52 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

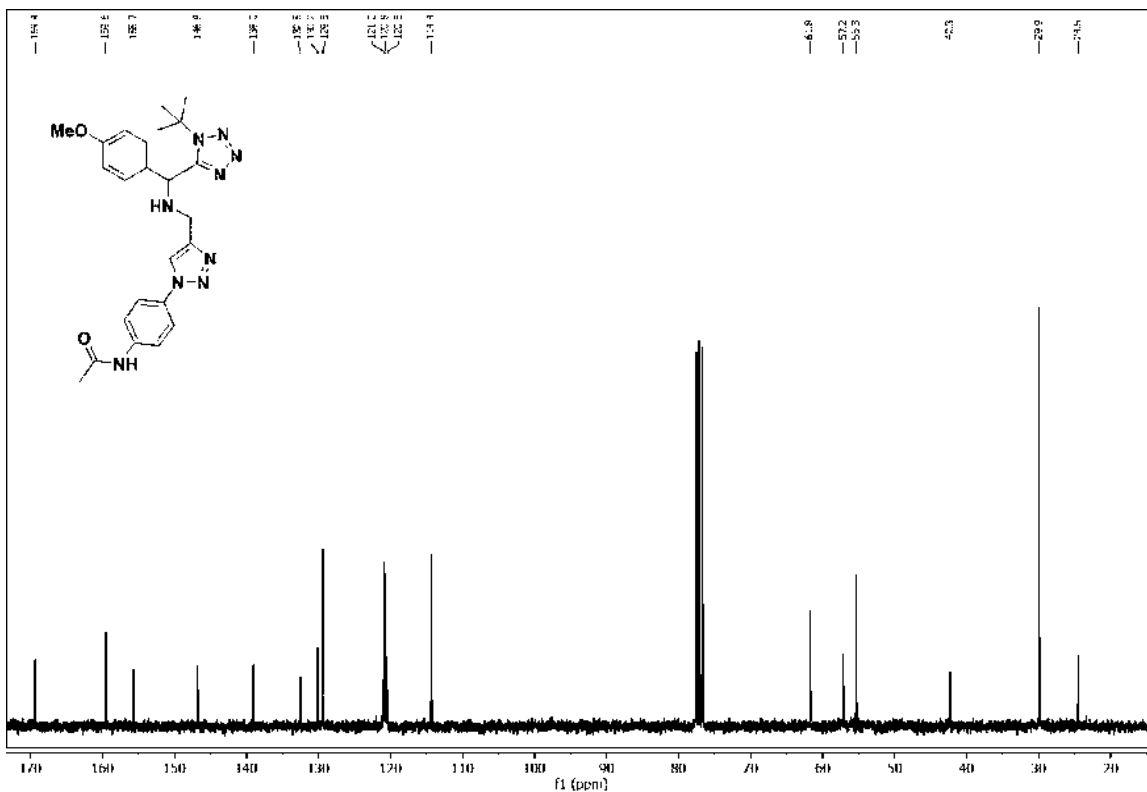
p.f. = 101-103 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 498.2336; encontrado 498.2354

**FT-IR (ATR)  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>:** 3309, 3132, 2981, 1678, 1608, 1518, 1248, 1031.

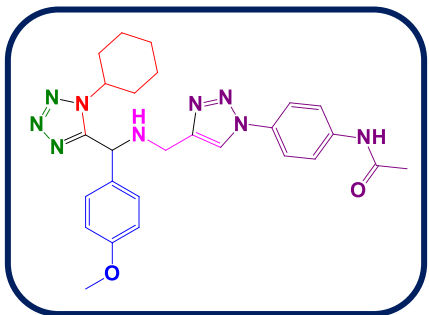


**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142I.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142l.

***N*-(4-(4-(((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (142m).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140I** (50.0 mg, 0.15 mmol), *N*-(4-azidofenil)acetamida (27.0 mg, 0.15 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0076 mmol) y ascorbato de sodio (3.0 mg, 0.015 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142m** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 50%.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.13 (sa, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.93-1.19 (m, 10H).

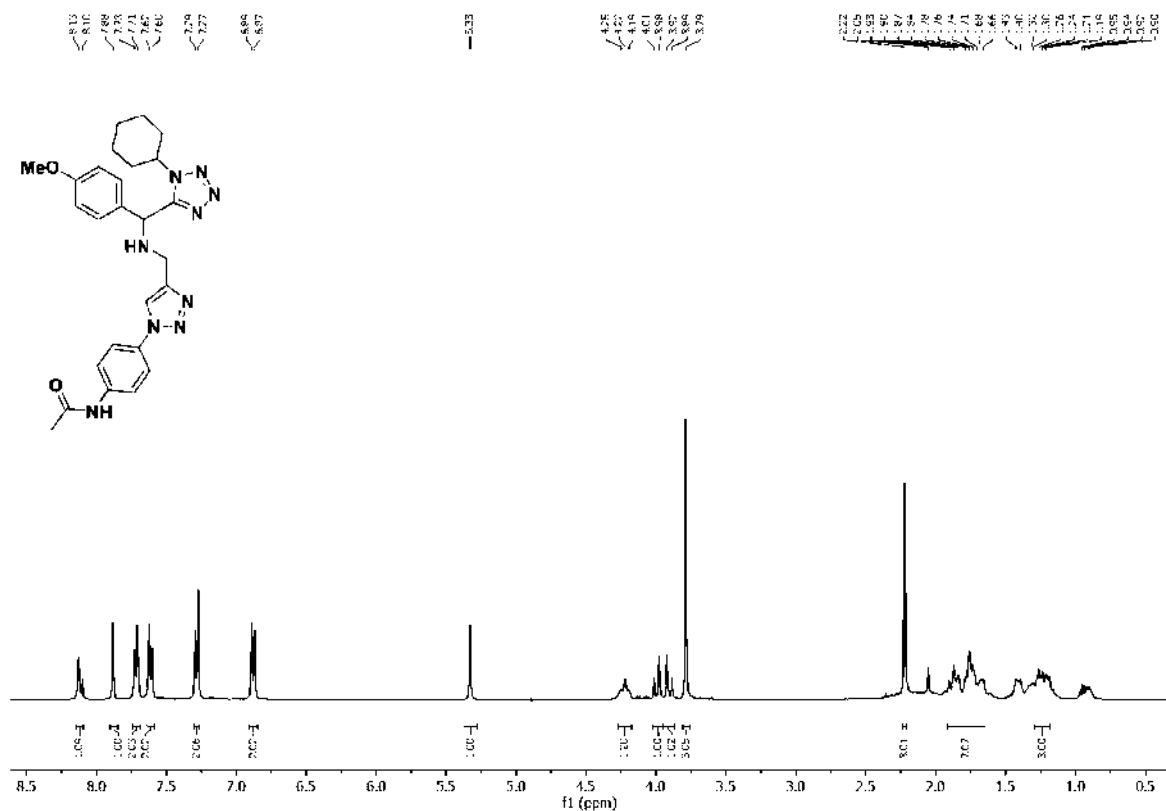
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.8, 159.7, 154.7, 146.3, 138.7, 132.7, 129.5, 128.7, 121.1, 120.6, 120.4, 114.4, 58.0, 55.8, 55.3, 41.9, 32.5, 25.2, 24.7, 24.6.

*R<sub>f</sub>* = 0.29 (Heptano–AcOEt, 2:8 v/v).

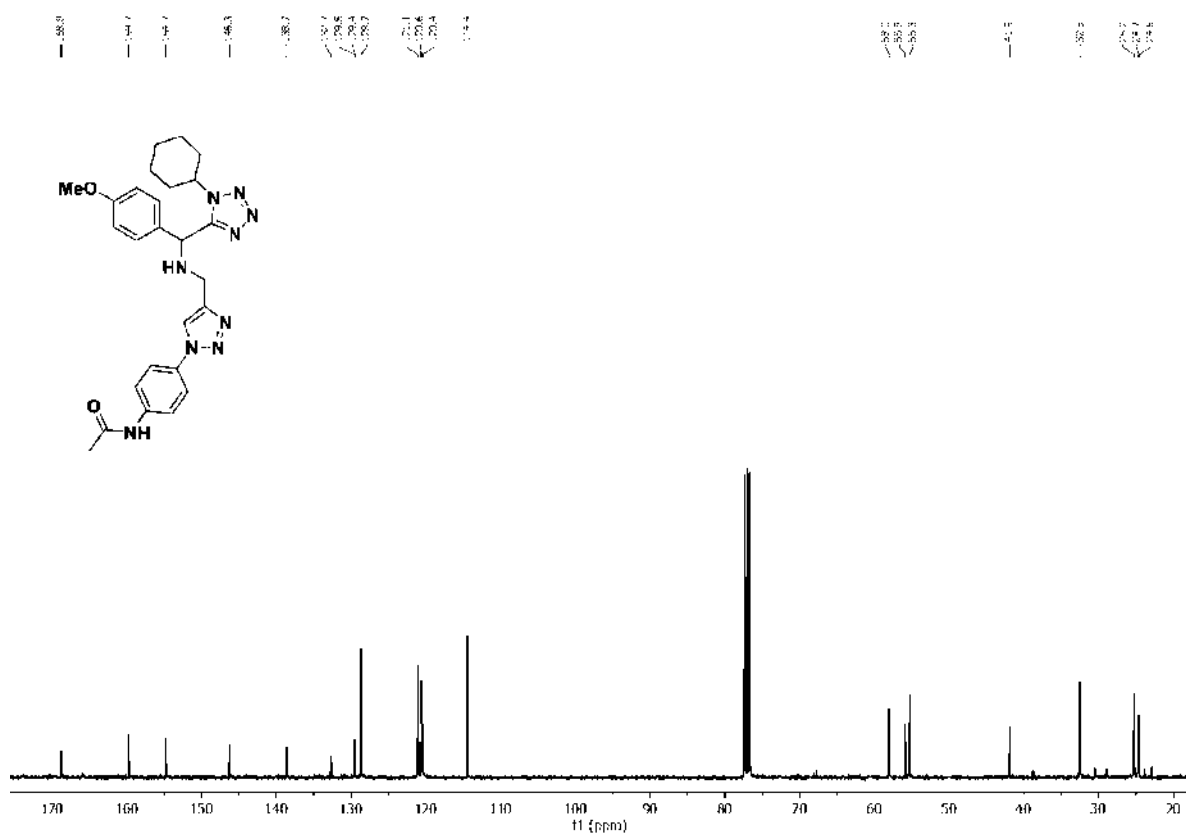
*p.f.* = 116-118 °C.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*:** calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 524.2493; encontrado 524.2462.

**FT-IR (ATR) *v* max/cm<sup>-1</sup>:** 2934, 2858, 1764, 1608, 1517, 1248.

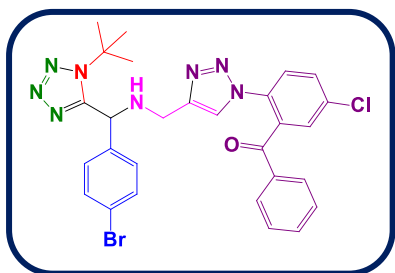


**Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142m.**



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142m**.

(2-(4-(((4-bromofenil)(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil)(fenil)metanona (**142n**).



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140g** (50.0 mg, 0.14 mmol), (2-cloro-clorofenil)(fenil)metanona (37.0 mg, 0.14 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0071 mmol) y ascorbato de sodio (3.0 mg, 0.014 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142n** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 58%.



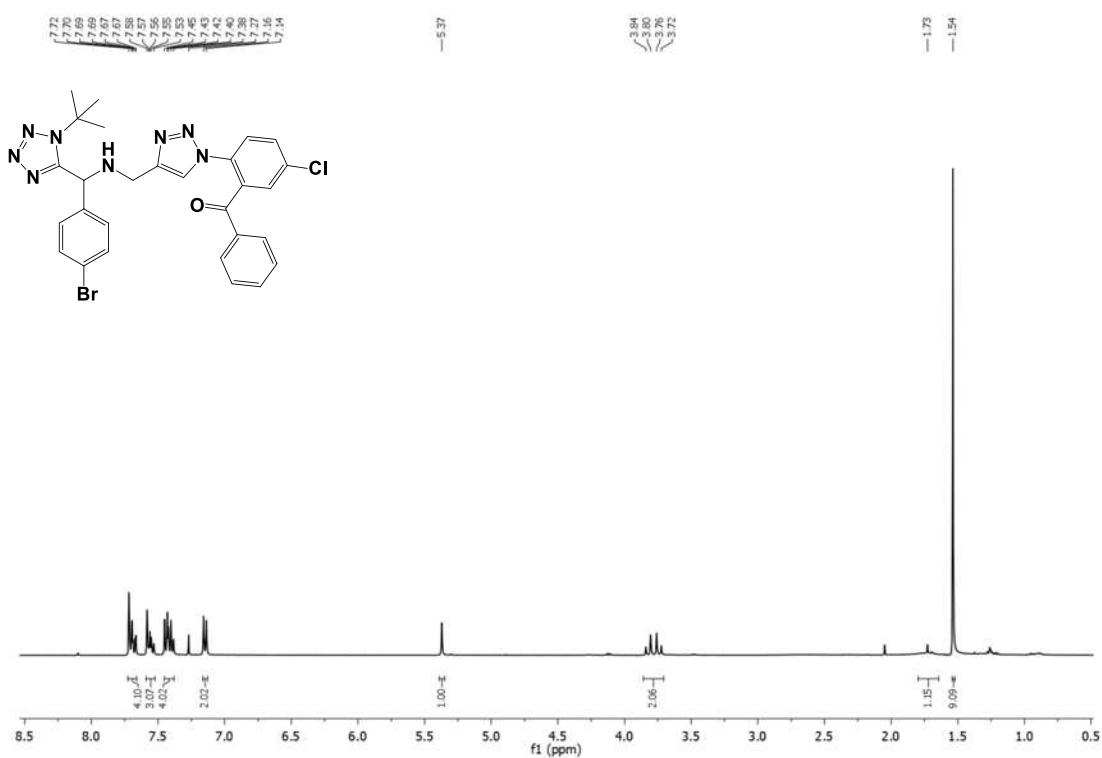
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.72\text{-}7.67$  (m, 4H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.78 (q,  $J = 16$  Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 193.0, 154.8, 146.5, 137.4, 136.0, 135.6, 135.5, 134.0, 133.6, 132.1, 131.6, 129.9, 129.7, 128.6, 128.4, 126.4, 123.8, 122.6, 61.6, 56.3, 41.9, 29.9$ .

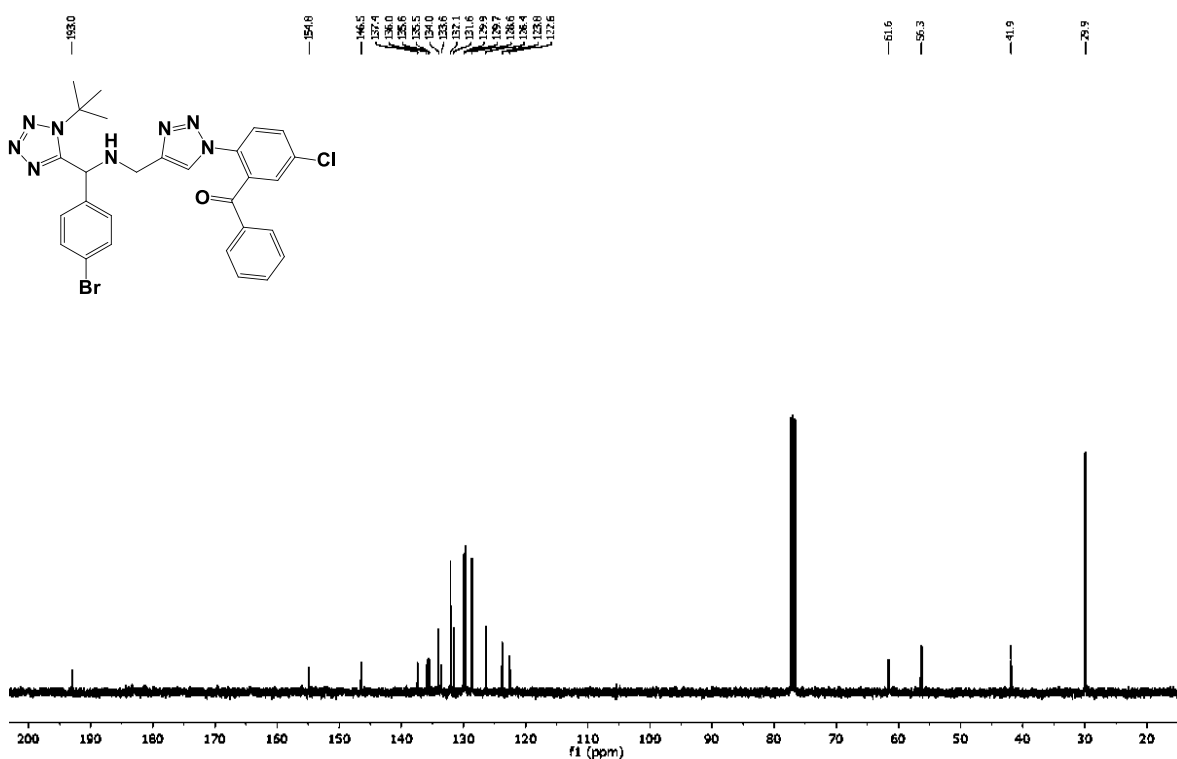
$R_f = 0.28$  (Heptano-AcOEt, 4:6 v/v).

p.f. = 108-110 °C.

HRMS (ESI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrClN}_8\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 627.0994; encontrado 627.1033.

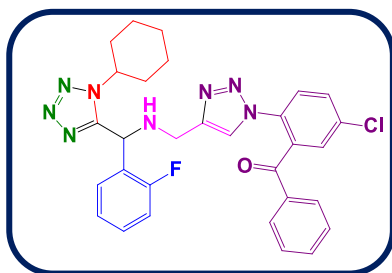


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142n.



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol **142n**.

**(5-cloro-2-(4-(((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)(fenil)metanona (**142o**).**



Con base en el PG-2, se utilizó de T-1,5-DS **140b** (50.0 mg, 0.16 mmol), (2-cloro-clorofenil)(fenil)metanona (41.0 mg, 0.16 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mg, 0.0079 mmol) y ascorbato de sodio (3.1 mg, 0.016 mmol) para obtener el compuesto híbrido **142o** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 64%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.71 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.10-

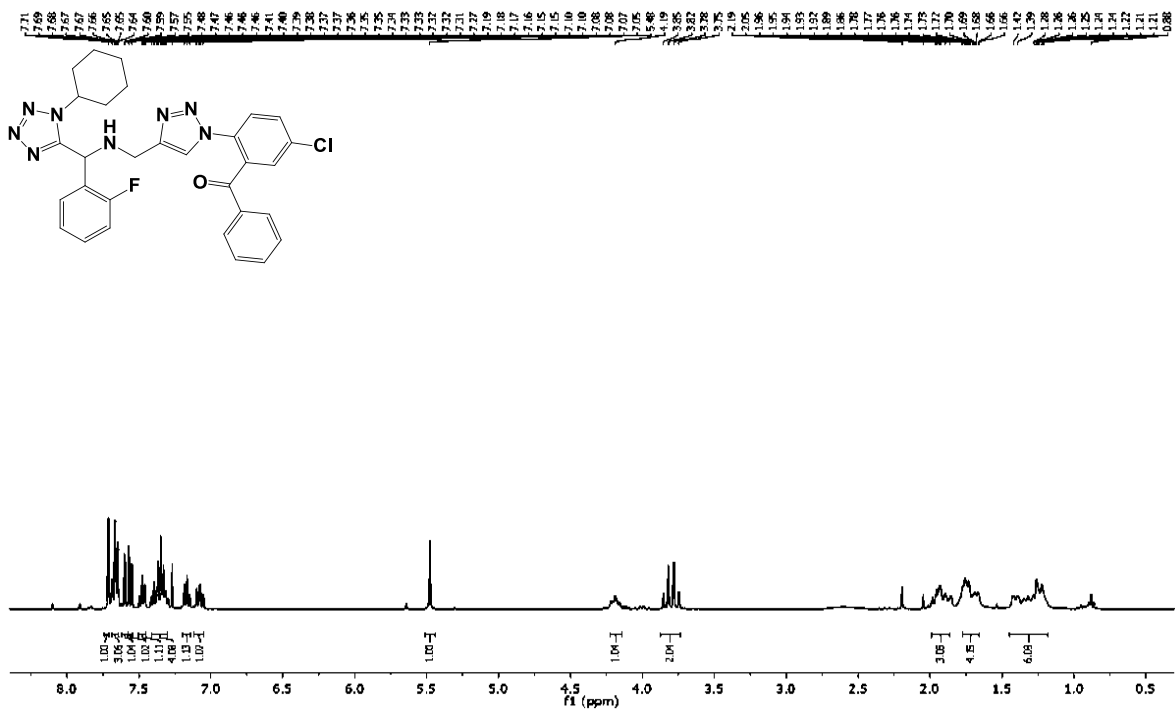
7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.80 (q,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 4H), 1.43-1.20 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 193.0, 161.3, 158.9, 154.0, 139.5, 135.5$  ( $J = 1$  Hz), 133.8, 133.5, 131.5, 130.5 ( $J = 10$  Hz), 129.8, 129.5, 128.7 ( $J = 3$  Hz), 128.5, 126.1, 125.1 ( $J = 10$  Hz), 124.9 ( $J = 10$  Hz), 123.6, 121.1, 120.5, 115.7 ( $J = 20$  Hz), 57.9, 48.8 ( $J = 4$  Hz), 41.9, 32.7 ( $J = 10$  Hz), 25.2 ( $J = 10$  Hz), 24.7.

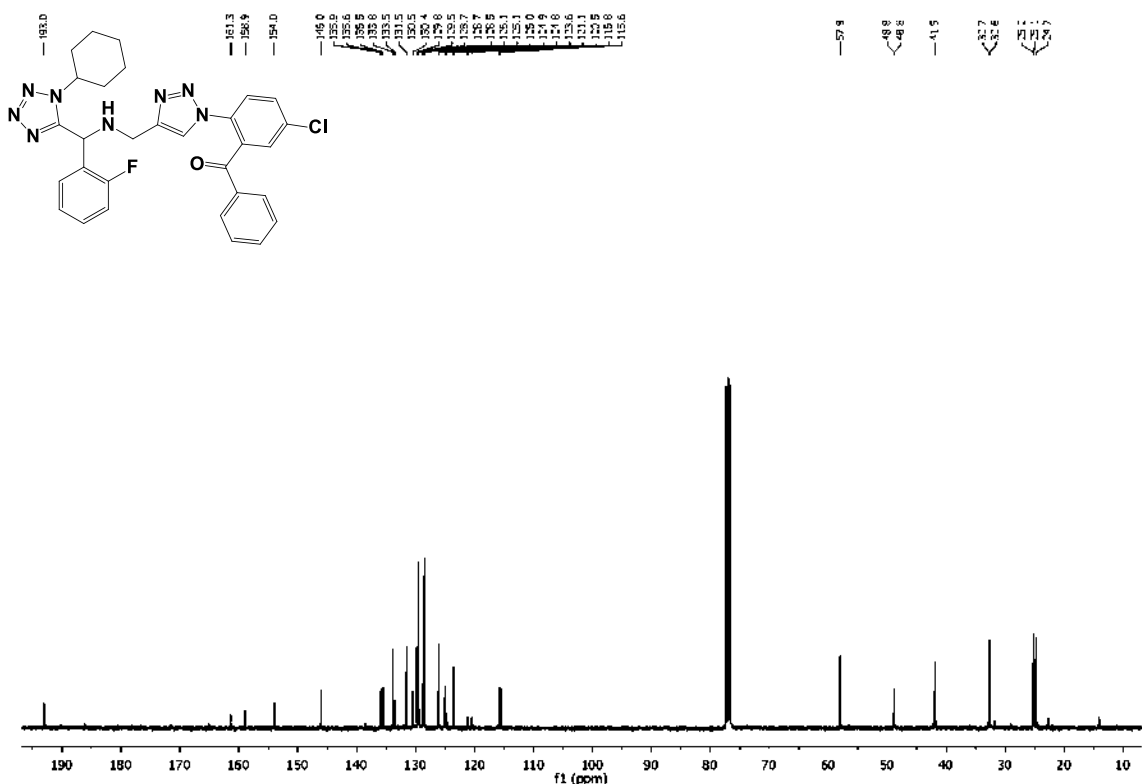
$R_f = 0.37$  (Heptano–AcOEt, 4:6 v/v).

p.f. = 92-94 °C.

HRMS (ESI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClFN}_8\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 593.1951; encontrado 593.1960.



**Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142o.**

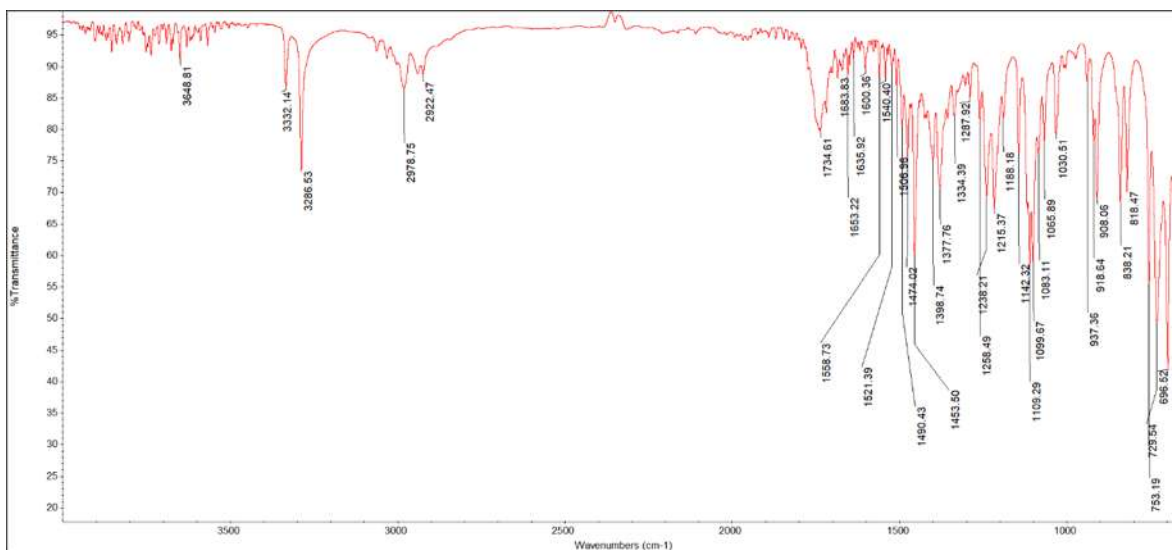


**Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142o.**

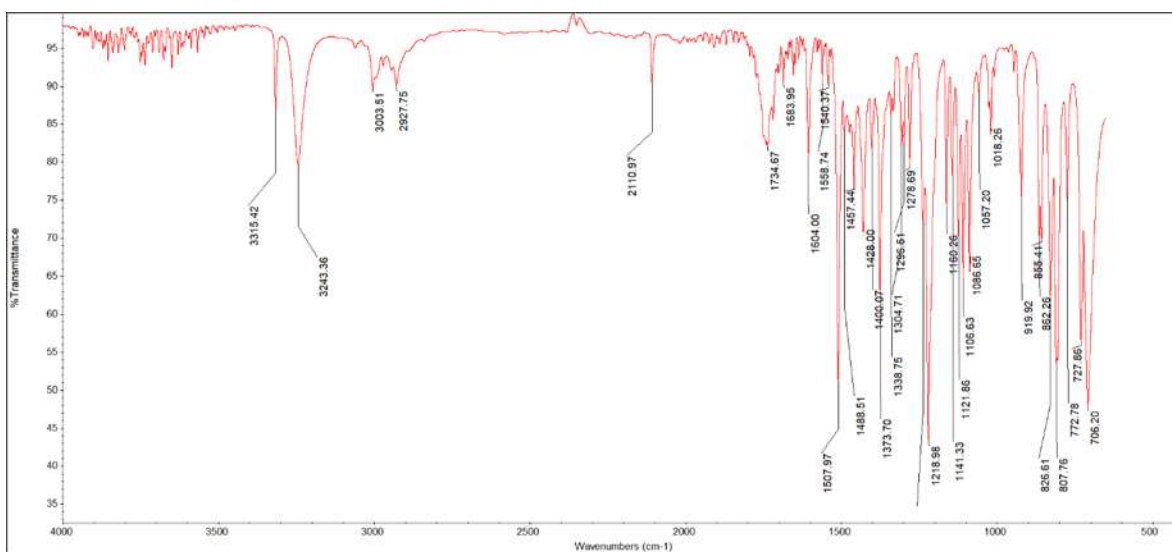
### 8.5. Estudio de anclaje molecular (Docking).

Los cálculos de Docking se realizarán en AutoDock 4.2, cada compuesto será analizado (*dockeado*) con el Algoritmo Genético Lamarckiano que implementa el programa. Con un número de generaciones de 100, el tamaño de población de 150 con un número máximo de evaluaciones de 10,000,000, y un número máximo de generaciones de 27,000; la tasa de entrecruzamiento de aumento a 1,0 y el número individual de cada población a 100. Lo que se requiere analizar es la búsqueda de la mejor pose del ligando respecto al mínimo de energía de unión al receptor indicado.

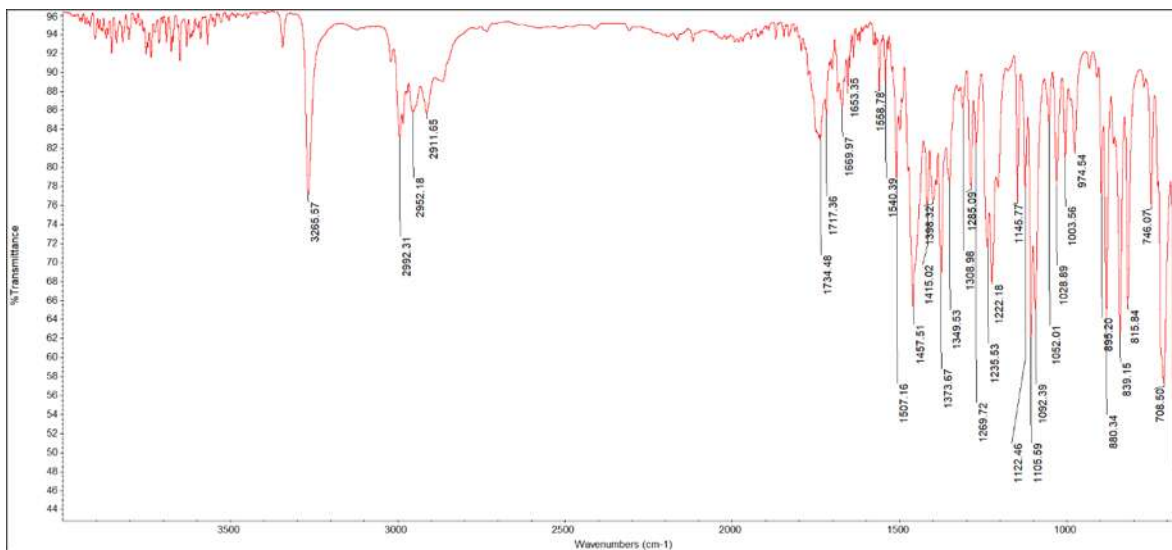
## ANEXOS



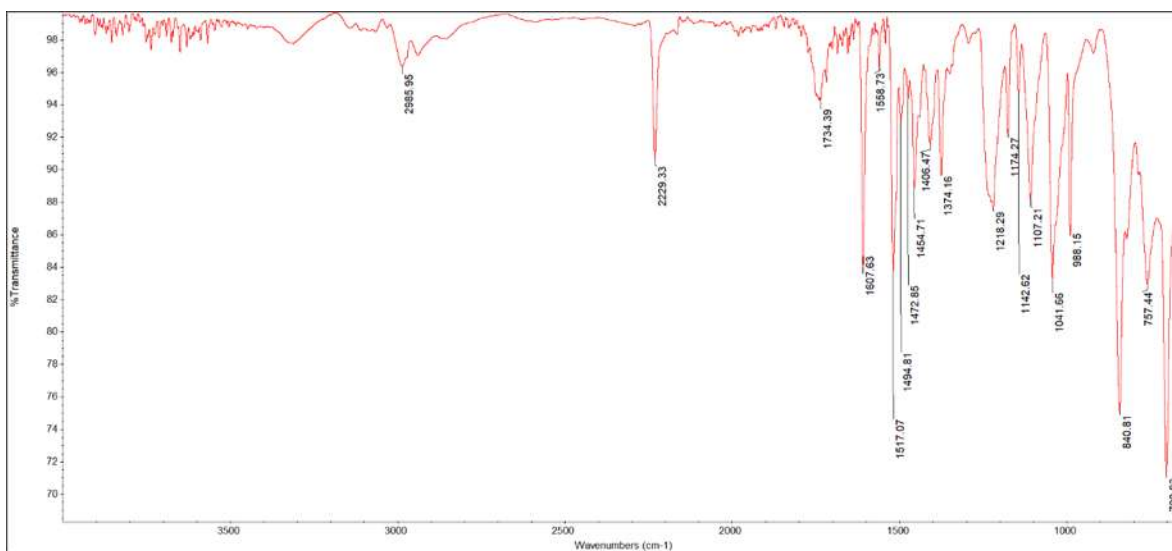
Espectro IR del tetrazol 140c.



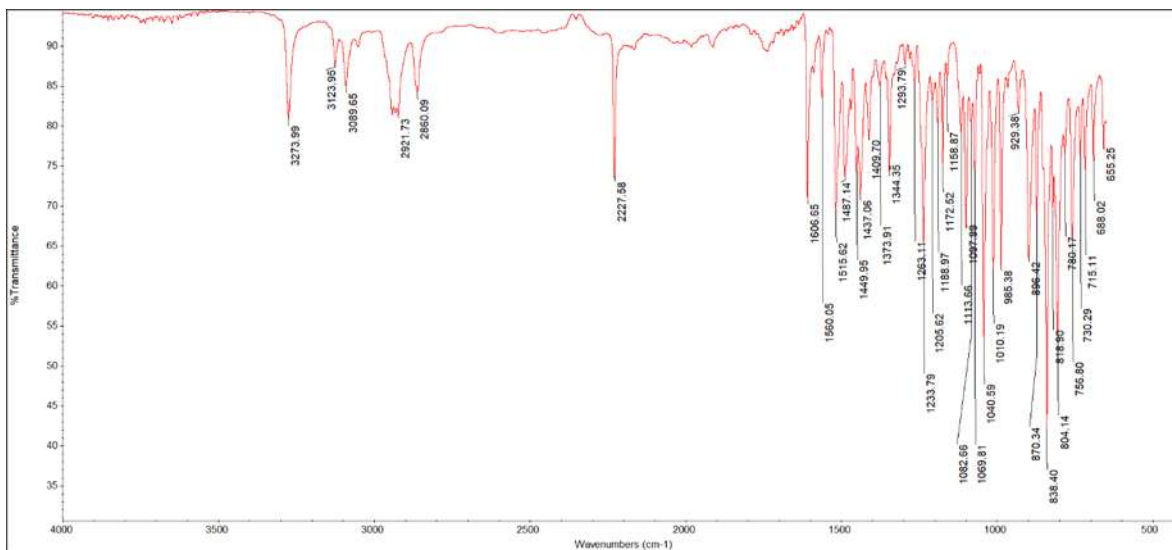
Espectro IR del tetrazol 140e.



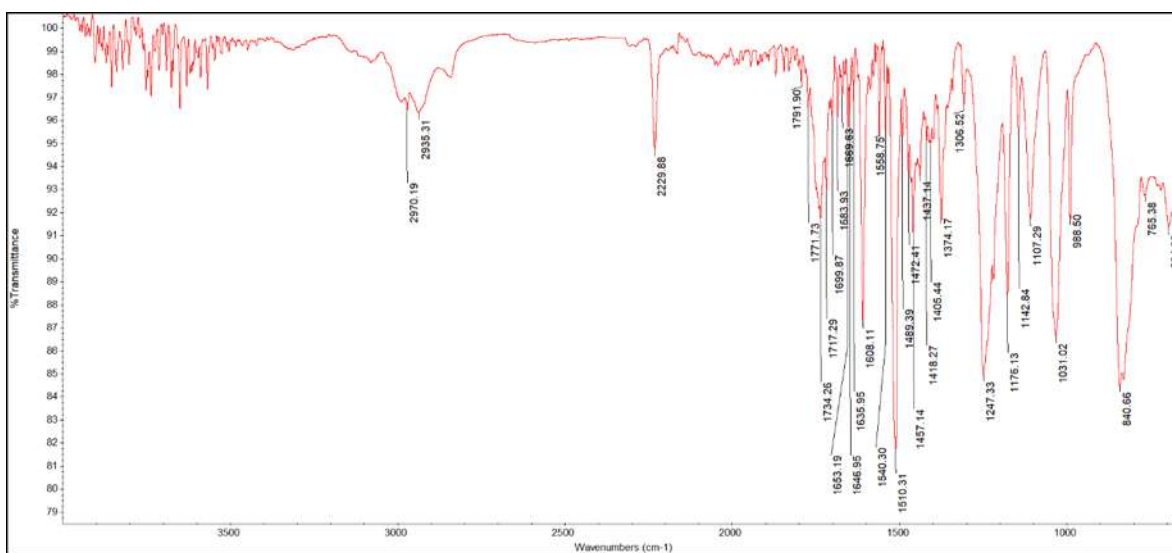
Espectro IR del tetrazol 140j.



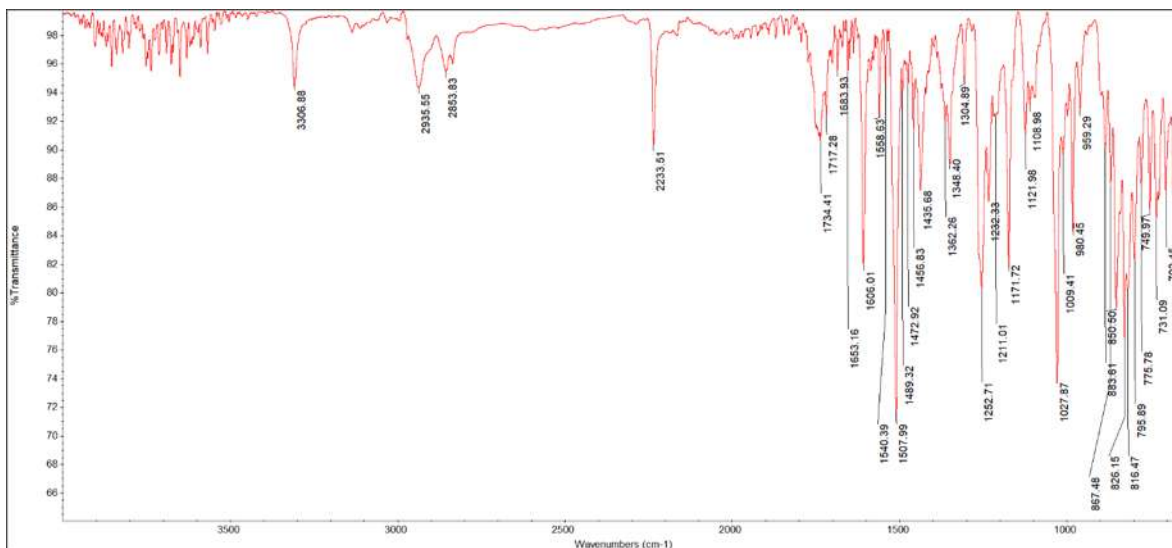
Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142a.



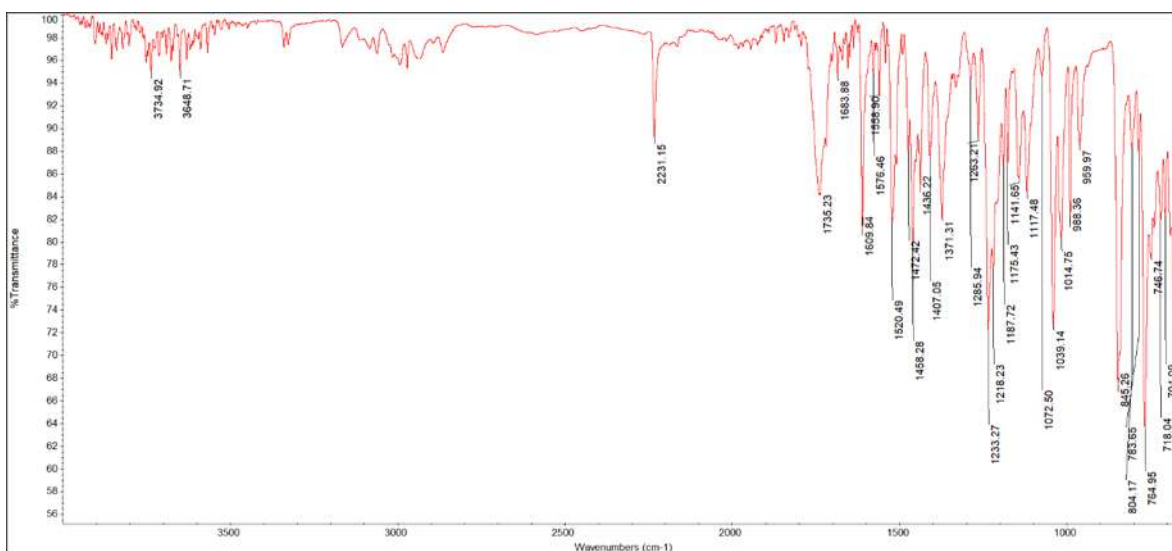
**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142c.**



**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142d.**

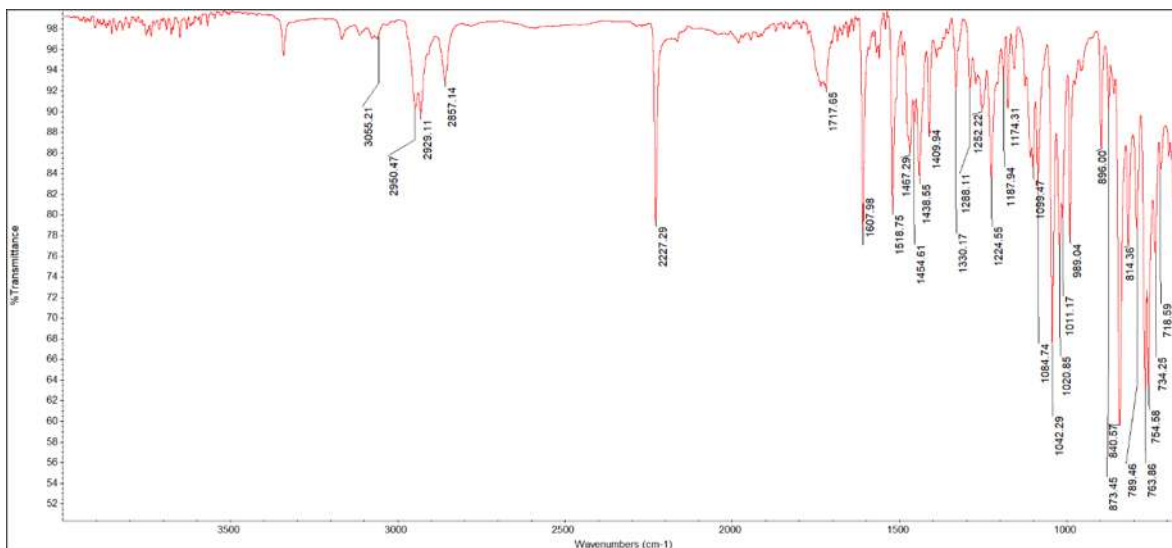


**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142e.**

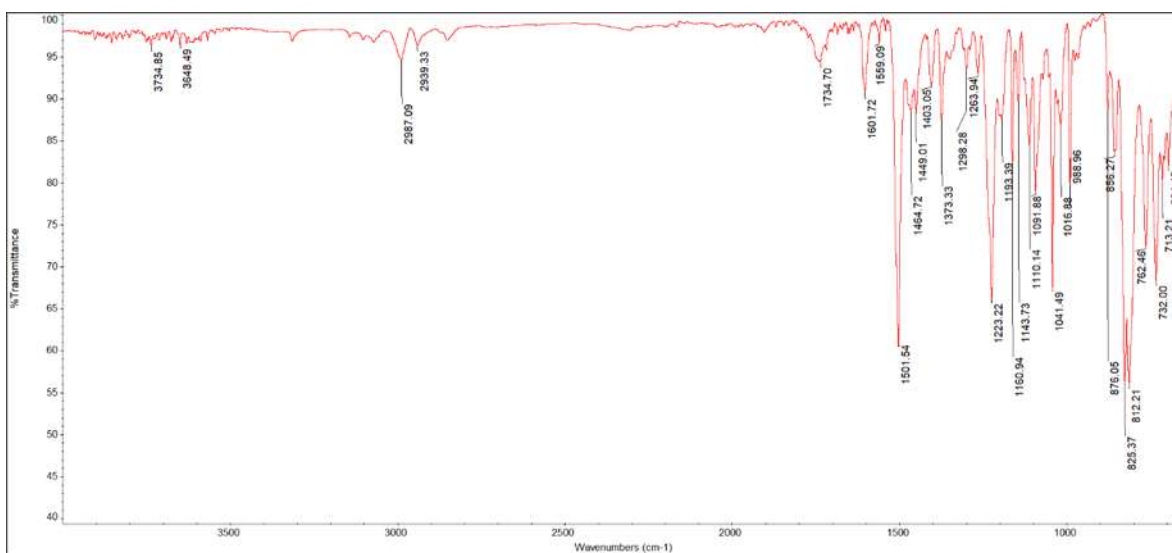


**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142f.**

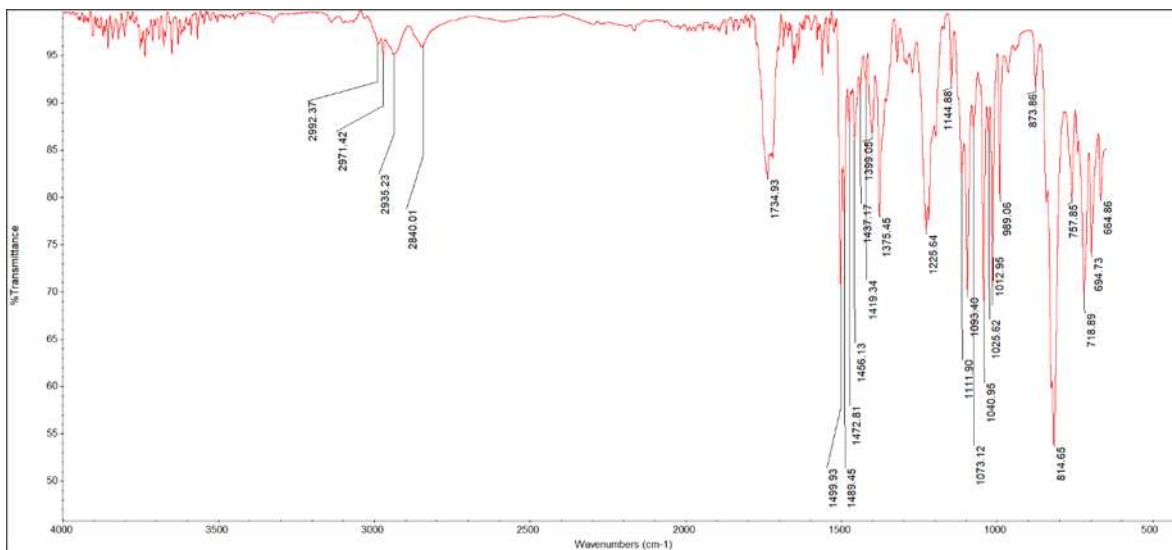




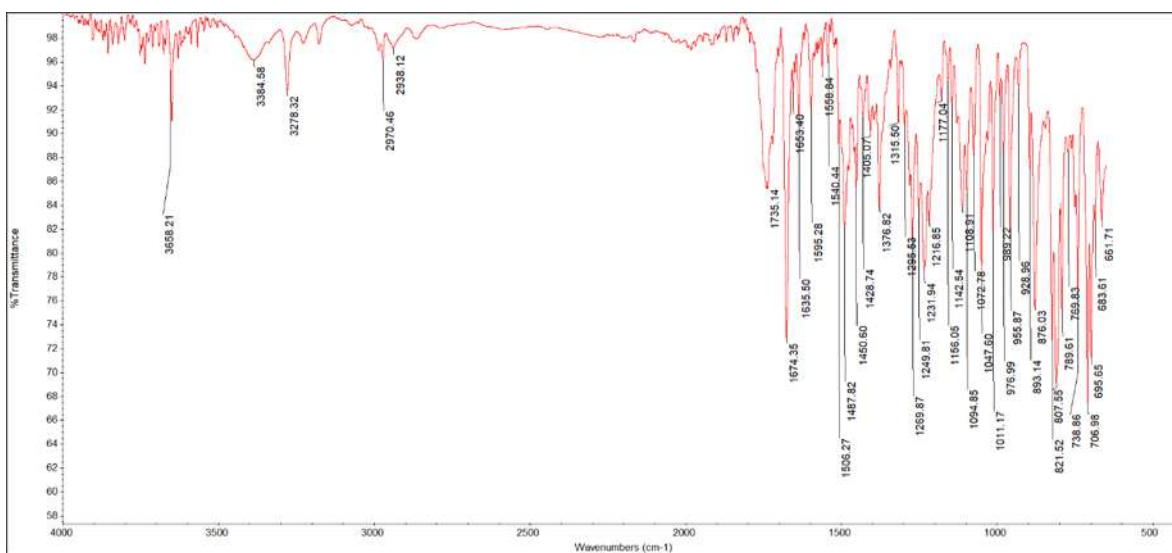
**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142g.**



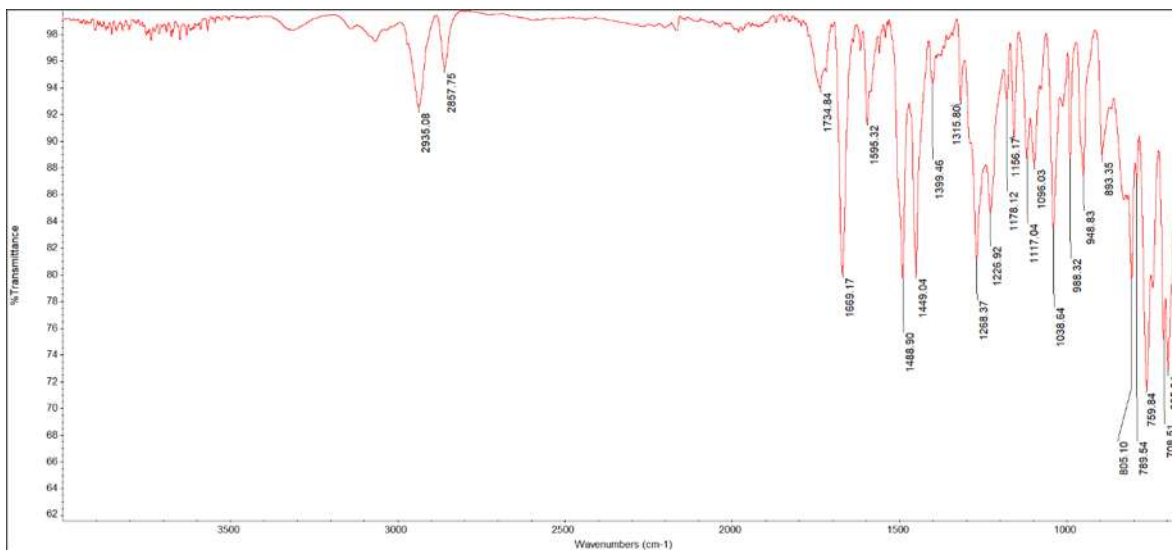
**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142j.**



**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142k.**



**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142n.**



**Espectro IR del compuesto híbrido triazol-tetrazol 142o.**