



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Cicloadiciones 1,3–dipolares en la síntesis de precursores de
análogos de GABA con estructura de triazol”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.Q. JOSÉ DANIEL CRUZ BELTRÁN

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Mario Fernández Zertuche

CUERNAVACA, MORELOS

ENERO, 2020



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias

DR. VICTOR BARBA LÓPEZ
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada *“Cicloadiciones 1,3-dipolares en la síntesis de precursores de análogos de GABA con estructura de triazol”* que presenta el alumno José Daniel Cruz Beltrán (10009539) para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. José Guadalupe Trujillo Ferrara Escuela Superior de Medicina IPN	Aprobado	
Dra. Berenice Aguilar Guadarrama CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Juan Alberto Guevara Salazar Escuela Superior de Medicina IPN	Aprobado	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Mario Fernández Zertuche CIQ-UAEM	Aprobado	

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio 203 del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección del Dr. Mario Fernández Zertuche con el financiamiento de CONACyT, beca No. 627850, proyecto CB-2014/241088.

RESUMEN

En los últimos años, los sistemas heterocíclicos de triazol y sus derivados han generado mucho interés en síntesis orgánica debido al alto potencial farmacológico que poseen.^{1,2} Impulsado por la química “*Click*”, reportada de manera independiente por Sharpless³ y Meldal⁴ en 2002, los 1,2,3-triazoles son moléculas privilegiadas de gran importancia presente en numerosos compuestos con diferentes actividades biológicas.⁵ Por ejemplo, muchos de estos compuestos presentan propiedades antivirales,⁶ anti-VIH,⁷ antibacterianas,⁸ antitumorales,⁹ antihipertensivos¹⁰ y *anticonvulsivos*.¹¹

A partir de esta última actividad biológica, uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación ha sido el diseño y síntesis de análogos de uno de los neurotransmisores inhibitorios más abundantes en el sistema nervioso central, el ácido γ -aminobutírico (GABA).¹² La existencia del GABA en el tejido nervioso garantiza el equilibrio entre excitación e inhibición neuronal, un requisito fundamental en la función sensitiva, cognitiva y motora.¹³ Las alteraciones en la función GABAérgica derivan en el desarrollo de diversos trastornos neurológicos como Huntington, Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, *epilepsia*, autismo, alcoholismo, e infarto cerebral;¹⁴⁻¹⁸ y psiquiátricos como ansiedad, depresión, drogadicción y esquizofrenia.¹⁹⁻²¹ Sin embargo, los niveles de GABA en el cerebro no pueden aumentarse mediante su administración directa debido a que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.²²

Una estrategia que ha resultado eficaz para aumentar la concentración del GABA en el cerebro ha sido el uso de compuestos más lipofílicos que atraviesen dicha barrera, inhibiendo o inactivando la GABA-AT.²³ En este sentido, se han propuesto una diversidad de modificaciones a la estructura del GABA conservando el grupo *farmacóforo* intacto, por ejemplo: reemplazos bioisostéricos, análogos conformacionalmente restringidos, sustituyentes heterocíclicos aromáticos en la posición β con respecto al grupo carbonilo y aminoácidos cíclicos. Estos análogos pueden actuar como: agonistas,²⁴ inhibidores de la captura del GABA o inhibidores de su degradación,²⁵⁻²⁷ dependiendo del blanco farmacológico para el que fueron diseñados.²⁸

Por lo cual en este trabajo se presenta la síntesis de azidas aromáticas a través del acoplamiento de Chan-Lam y, posteriormente una cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida catalizada por sales de cobre Cu(I) (CuAAC) para la formación de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos como análogos del GABA.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme culminar esta etapa de mi vida, por brindarme la dicha de la familia que me educo y me ha visto crecer.

A mi madre Lucia y mi padre Avelino, por todo su apoyo incondicional, por las pláticas y consejos que me han dado, por estar siempre pendientes de mí.

A mi hermano Alberto, por todos los momentos de risas y apoyo, por estar siempre ahí.

A la Dra. Erika Tovar por sus sabios consejos y acertadas observaciones.

Al Dr. Mario Fernández Zertuche por permitirme estar en su grupo de investigación, por el apoyo brindado para poder desarrollar y culminar este proyecto.

A los integrantes de mi jurado revisor de tesis:

Dra. Berenice Aguilar Guadarrama.

Dr. José Luis Viveros Ceballos.

Dr. Alberto Guevara Salazar.

Dr. José Guadalupe Trujillo Ferrara.

Por su tiempo y observaciones.

A mis compañeros y amigos de laboratorio: Lucero, Zule, Sindy, Alma. Víctor, Betza y Fernando, quienes me ayudaron y compartieron buenos momentos de convivencia.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Biosíntesis del ácido γ -aminobutírico y su importancia en el Sistema Nervioso Central.	3
2.2. Consecuencias clínicas en la deficiencia del GABA y estrategias para su tratamiento.	4
2.2.1. Baclofeno.....	5
2.2.2. Pregabalina.	6
2.3. Cicloadición 1,3-dipolar.	8
2.3.1. 1,2,3-triazoles.	9
3. OBJETIVOS.....	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Análogos del GABA β -sustituidos.....	12
5. CONCLUSIÓN.....	26
6. PERSPECTIVAS	28
7. PARTE EXPERIMENTAL	29
7.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS TRIAZOLES	30
7.1.1. ACOPLAMIENTO DE CHAN-LAM Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	30
7.1.1.1. (1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metanol 2a	30
7.1.1.2. (1-[1,1'-Bifenil]-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metanol 2b	31
7.1.1.3. 1-(Naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metanol 2c	31
7.1.1.4. (1-(4-Clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metanol 2d	32
7.1.1.5. (1-(4-Metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metanol 2e	32
7.1.1.6. (1-(4-Trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) metanol 2f	33
7.1.1.7. 1-(3-(4-(Hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ona 2g .	33
7.1.1.8. 3-(1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2a'	34

7.1.1.9.	3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol	2b' . 34
7.1.1.10.	3-(1-Naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol	2c' 35
7.1.1.11.	3-(1-(4-Clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol	2d' 35
7.1.1.12.	3-(1-(4-Metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol	2e' 36
7.1.1.13.	3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol	2f' . 36
7.1.1.14.	1-(3-(4-(3-Hidroxipropil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ona	2g' . 37
7.2.	PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OXIDACIÓN DEL GRUPO HIDROXILO	37
7.2.1.	OXIDACION CON MnO ₂	37
7.2.1.1.	1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3a 38
7.2.1.2.	1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3b 38
7.2.1.3.	1-(Naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3c 38
7.2.1.4.	1-(4-Clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3d 39
7.2.1.5.	1-(4-Metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3e 39
7.2.1.6.	1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3f . 39
7.2.1.7.	1-(3-Acetilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído	3g 40
7.3.	PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS SUSTRATOS α,β -INSATURADOS	41
7.3.1.	REACCIÓN DE HORNER-WADSWORTH-EMMONS	41
7.3.1.1.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)	4a 41
7.3.1.2.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)	4b . 42
7.3.1.3.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-(naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)	4c . 42
7.3.1.4.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)	4d . 42

7.3.1.5.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) 4e .	43
7.3.1.6.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) 4f .	43
7.3.1.7.	Acrilato de etil (<i>E</i>)-3-(1-(3-acetilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) 4g .	44
7.4.	PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS NITROESTERES.....	44
7.4.1.	4-Nitro-3-(1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il) butanoato de etilo 5a .	44
7.4.2.	3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo 5b .	45
7.4.3.	3-(1-Naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo 5c .	45
7.5.	PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCION DE LOS PRECURSORES LACTAMICOS DE GABA.....	46
7.5.1.	4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona 6a .	46
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	47
9.	ESPECTROS DE RMN.....	51

Figura 1. 1,2,3–triazoles con diferentes actividades biológicas.....	1
Figura 2. Estructura del ácido γ –aminobutírico (GABA).....	2
Figura 3. 1,2,3–triazoles–1,4–disustituidos.....	2
Figura 4. Biosíntesis del ácido γ –aminobutírico (GABA).....	3
Figura 5. Fármacos análogos estructuralmente del GABA.....	4
Figura 6. Estructuras derivadas del GABA.....	4
Figura 7. Mecanismo propuesto para la cicloadición 1,3–dipolar catalizada por cobre (CuAAC).....	8
Figura 8. Inhibidores de la GABA–AT.....	10
Tabla 1. Pruebas realizadas para la síntesis de 1,2,3–triazoles 1,4–disustituidos mediante el acoplamiento de Chan–Lam y la cicloadición 1,3–dipolar catalizada por sales de cobre.....	16
Tabla 2. Variantes de las pruebas realizadas para la síntesis de 1,2,3–triazoles 1,4–disustituidos mediante el acoplamiento de Chan–Lam y la cicloadición 1,3–dipolar catalizada por sales de cobre.....	17
Tabla 3. Optimización del acoplamiento de Chan–Lam y la cicloadición 1,3–dipolar.....	18
Tabla 4. Pruebas realizadas con diversos ácidos borónicos y el alcohol propargílico.....	18
Tabla 5. Pruebas realizadas con diversos ácidos borónicos y el 4–pentin–1–ol... 19	19
Tabla 6. Pruebas realizadas para la oxidación del grupo hidroxilo.....	20
Tabla 7. Oxidación del grupo hidroxilo al aldehído empleando MnO_2	20
Tabla 8. Pruebas realizadas para la obtención de los sistemas α,β –insaturados (3 pasos de reacción).....	21
Tabla 9. Pruebas realizadas para la obtención de los sistemas α,β –insaturados.....	21
Tabla 10. Reacción de Horner–Wadsworth–Emmons para la obtención de los compuestos α,β –insaturados.....	22
Tabla 11. Pruebas realizadas para la adición conjugada de cupratos.....	22
Tabla 12. Pruebas realizadas para la adición conjugada del reactivo de Nagata.....	23
Tabla 13. Pruebas realizadas para la obtención de los nitroesteres a través de la adición conjugada 1,4 de nitrometano.....	25

Esquema 1. Primera ruta de síntesis de Baclofeno.....	5
Esquema 2. Síntesis industrial de Baclofeno.....	6
Esquema 3. Primera ruta de síntesis para la obtención de Pregabalina.	6
Esquema 4. Síntesis industrial de Pregabalina.	7
Esquema 5. Síntesis de triazoles que presentaron actividad anticancerígena reportada por Miller et al.	9
Esquema 6. Síntesis de triazoles que presentaron actividad anticonvulsiva reportada por Vasudeva et al.	10
Esquema 7. Análisis retro–sintético.....	12
Esquema 8. Metodología propuesta por Tao et al. para la síntesis de 1,2,3-triazoles.	13
Esquema 9. Metodología propuesta por Kolarovič et al. para la síntesis de 1,2,3-triazoles.....	13
Esquema 10. Metodología propuesta por Mohammed et al. para la síntesis de 1,2,3-triazoles.....	14
Esquema 11. Mecanismo de reacción empleando azida de sodio como agente reductor del cobre.	14
Esquema 12. Metodología propuesta por Oikawa et al. para la síntesis de 1,2,3-triazoles.....	15
Esquema 13. Metodología propuesta por Yang et al. para la síntesis de 1,2,3-triazoles.....	15
Esquema 14. Análisis retro–sintético para la obtención de los análogos del GABA.	19
Esquema 16. Adición conjugada 1,4 de ácidos borónicos.	24
Esquema 15. Prueba realizada para la reacción de adición conjugada 1,4 tipo Michael de nitrometano.	24
Esquema 17. Pruebas de reducción del grupo nitro.....	25

ABREVIATURAS

GABA	Ácido γ -aminobutírico	°C	Grados centígrados
GAD	Descarboxilasa del ácido glutámico	t.a.	Temperatura ambiente
GABA-AT	GABA aminotransferasa	δ	Desplazamiento químico
SSDH	Semialdehído Succínico Deshidrogenasa	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SNC	Sistema Nervioso Central	(C₂H₅)₂AlCN	Cianuro de dietil aluminio
Ac₂O	Anhidrido acético	h	Horas
NaBH₄	Borohidruro de sodio	PDC	Dicromato de piridinium
NaOEt	Acetato de sodio	MnO₂	Oxido de manganeso
NaOH	Hidróxido de sodio	AcOEt	Acetato de etilo
HCl	Acido clorhídrico	NaH	Hidruro de sodio
NH₃	Amoniac	N₂	Nitrógeno molecular
Br₂	Bromo molecular	THF	Tetrahidrofurano
AcOH	Acido acético	Mg^o	Magnesio metálico
KCN	Cianuro de potasio	I₂	Yodo molecular
EtOH	Alcohol etílico	CH₃NO₂	Nitrometano
CO₂	Dióxido de carbono	TMG	Tetrametilguanidina
KOH	Hidróxido de potasio	Pd(OAc)₂	Acetato de paladio
Ni	Níquel	bpy	Bipiridina
H₂	Hidrogeno molecular	ZnCl₂	Cloruro de zinc
IPA	Isopropanol	Zn^o	Zinc metálico
Cu	Cobre	NH₄Cl	Cloruro de amonio
MeOH / CH₃OH	Metanol	NiCl₂·6H₂O	Cloruro de níquel Hexahidratado.
FAB⁺	Bombardeo rápido de átomos	CCF	Cromatografía en capa fina.

ABREVIATURAS

DMSO	Dimetilsulfóxido	CaCl₂	Cloruro de calcio
NaN₃	Azida de sodio	Hex	Hexano
DMF	Dimetilformamida	Na₂SO₄	Sulfato de sodio
Et₃N	Trietilamina	Cu(OAc)₂	Acetato de cobre
AscNa	Ascorbato de sodio	PPh₃	Trifenilfosfina
CuSO₄	Sulfato de cobre	CH₂Cl₂	Diclorometano
t-BuOH	Tert-butanol	mL	Mililitro
NH₂OH	Hidroxilamina	mmol	Milimol
POCl₃	Cloruro de fosforilo	MHz	Mega Hertz
K₂CO₃	Carbonato de potasio	g	Gramos
CuI	Yoduro de cobre	pf	Punto de fusión
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio	ppm	Partes por millón
H₂O	Agua	s	Singulete
CH₃CN / ACN	Acetonitrilo	d	Doblete
CuCN	Cianuro de cobre	t	Triplete
eq	Equivalentes	q	Cuádruple
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado	ddd	Doble de doble de dobles
mm	Milímetro	m	Multiplete
CDCl₃	Cloroformo deuterado		
C	Carbono		
CD₃OD	Metanol deuterado		
H	Hidrogeno (protón)		
EM	Espectro de masas		

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los sistemas heterocíclicos de triazol y sus derivados han generado mucho interés en síntesis orgánica debido al alto potencial farmacológico que poseen.^{1,2} Impulsado por la química “Click”, reportada de manera independiente por Sharpless³ y Meldal⁴ en 2002, los 1,2,3-triazoles (**Figura 1**) son moléculas privilegiadas de gran importancia presente en numerosos compuestos con diferentes actividades biológicas.⁵ Por ejemplo, muchos de estos compuestos presentan propiedades antivirales,⁶ anti-VIH,⁷ antibacterianas,⁸ antitumorales,⁹ antihipertensivos¹⁰ y *anticonvulsivas*.¹¹

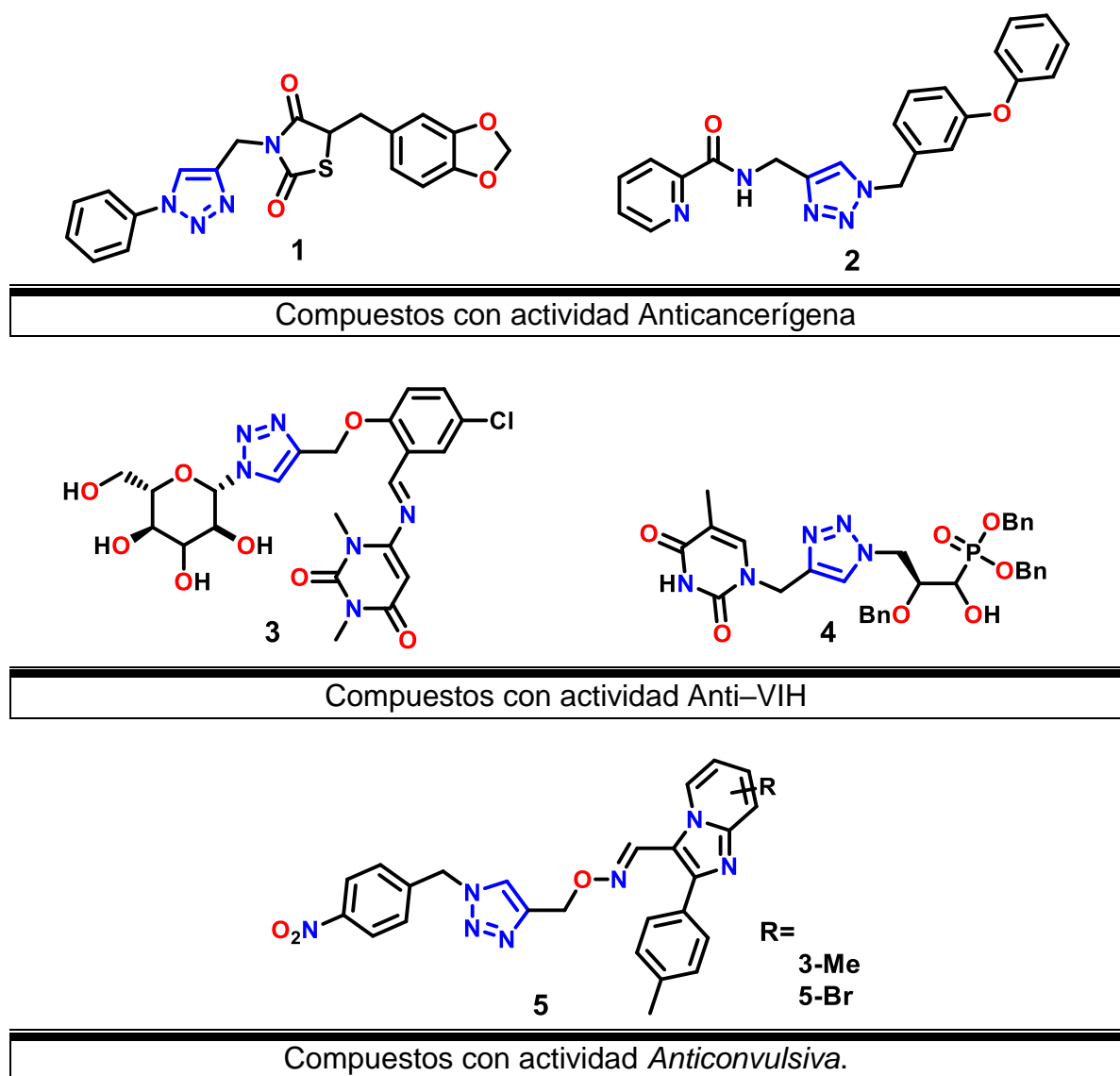


Figura 1. 1,2,3-triazoles con diferentes actividades biológicas.

A partir de esta última actividad biológica, uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación ha sido el diseño y síntesis de análogos de uno de los neurotransmisores inhibitorios más abundantes en el sistema nervioso central, el ácido γ -aminobutírico (GABA, **Figura 2**).¹² La existencia de GABA en el tejido nervioso garantiza el equilibrio entre excitación e inhibición neuronal, un requisito fundamental en la función sensitiva, cognitiva y motora.¹³ Las alteraciones en la función GABAérgica derivan en el desarrollo de diversos trastornos neurológicos como Huntington, Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, *epilepsia*, autismo, alcoholismo, e infarto cerebral;¹⁴⁻¹⁸ y psiquiátricos como ansiedad, depresión, drogadicción y esquizofrenia;¹⁹⁻²¹ sin embargo, los niveles de GABA en el cerebro no pueden aumentarse mediante su administración directa debido a que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.²²

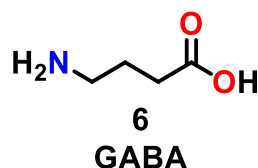


Figura 2. Estructura del ácido γ -aminobutírico (GABA).

Una estrategia que ha resultado eficaz para aumentar la concentración del GABA en el cerebro ha sido el uso de compuestos más lipofílicos que atraviesen dicha barrera, inhibiendo o inactivando la GABA-AT.²³ En este sentido, se han propuesto una diversidad de modificaciones a la estructura del GABA conservando el grupo *farmacóforo* intacto, por ejemplo: reemplazos bioisostéricos, análogos conformacionalmente restringidos, sustituyentes heterocíclicos aromáticos en la posición β con respecto al grupo carbonilo y aminoácidos cíclicos. Estos análogos pueden actuar como: agonistas,²⁴ inhibidores de la captura del GABA o inhibidores de su degradación,²⁵⁻²⁷ dependiendo del blanco farmacológico para el que fueron diseñados.²⁸

Por lo cual en este trabajo se presenta la síntesis de azidas aromáticas a través del acoplamiento de Chan-Lam y, posteriormente una cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida catalizada por sales de cobre Cu(I) (CuAAC) para la formación de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos como análogos del GABA.

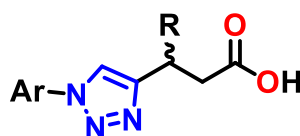


Figura 3. 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Biosíntesis del ácido γ -aminobutírico y su importancia en el Sistema Nervioso Central.

Además de ser componentes principales de las proteínas, los aminoácidos poseen muchas otras funciones biológicas.²⁹ Dentro de todos estos aminoácidos de gran importancia en el organismo, se encuentra el ácido γ -aminobutírico (GABA), fundamental en los mecanismos de neurotransmisión.³⁰

Descubierto en 1950 por Roberts y Frankel, el GABA, es uno de los neurotransmisores inhibitorios más abundantes en el sistema nervioso central,^{12,31,32} su biosíntesis como se muestra en la **Figura 4** proviene del principal y más abundante neurotransmisor excitatorio, el ácido glutámico.³³

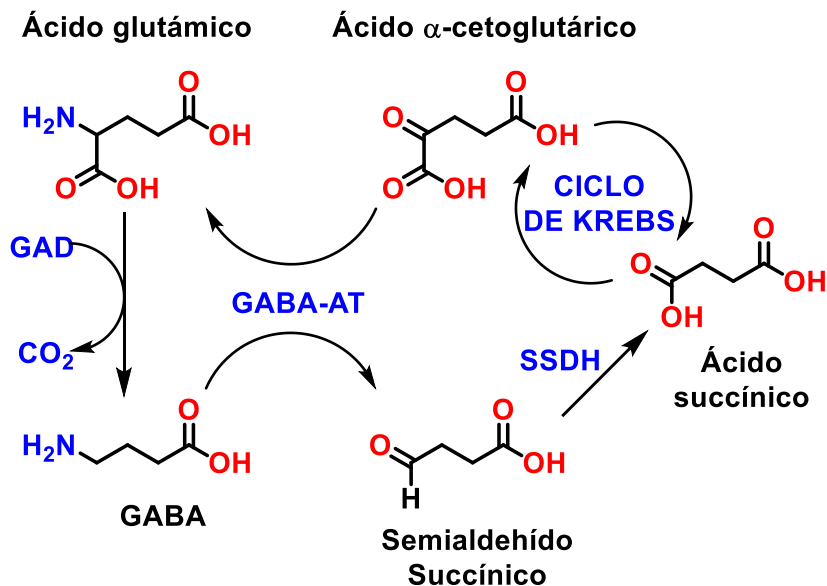


Figura 4. Biosíntesis del ácido γ -aminobutírico (GABA)

Se ha determinado que el primer paso para llevar a cabo la biosíntesis del GABA se efectúa de manera aeróbica en las mitocondrias, dentro del ciclo de Krebs, a partir de la transaminación del α -cetoglutarato para la producción del ácido glutámico, que a través de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), enzima dependiente del fosfato de piridoxal (vitamina B6), se convierte al GABA. Sin embargo, una parte importante del glutamato y del GABA provienen de la glutamina que existe en las células gliales. Por otra parte, la bioinactivación del GABA es principalmente a través de un mecanismo de recaptura por un transportador específico dependiente de sodio. Desde el punto de vista metabólico,

el GABA es catabolizado a través de la enzima GABA-transaminasa (GABA-AT) a semialdehído succínico, que es oxidado por la deshidrogenasa del semialdehído succínico mitocondrial (SSDH), originándose ácido succínico que reingresa al ciclo de Krebs.³³

2.2. Consecuencias clínicas en la deficiencia del GABA y estrategias para su tratamiento.

Siendo el neurotransmisor inhibitorio más importante en el Sistema Nervioso Central (SNC), una deficiencia de este da como consecuencia el desarrollo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Los niveles de este neurotransmisor no pueden incrementarse mediante su administración directa, debido a que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

Actualmente la clínica dispone de fármacos análogos estructuralmente de este neurotransmisor (**Figura 5**), utilizados para el tratamiento de dichos trastornos, entre los que destacan (*R*)-Baclofen, (*S*)-Pregabalina y Vigabatrina.

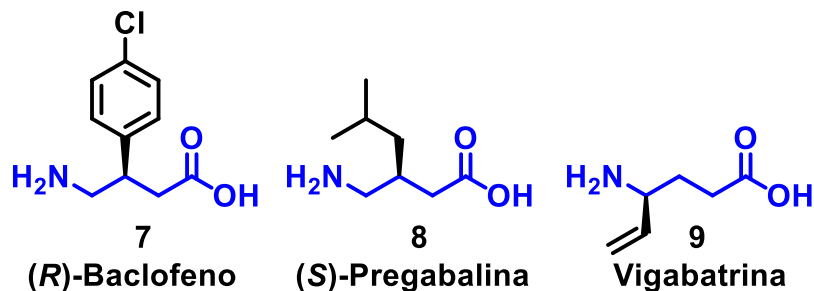


Figura 5. Fármacos análogos estructuralmente del GABA

En este sentido, se han propuesto una diversidad de modificaciones a la estructura del GABA (**Figura 6**) conservando el grupo *farmacóforo* intacto.

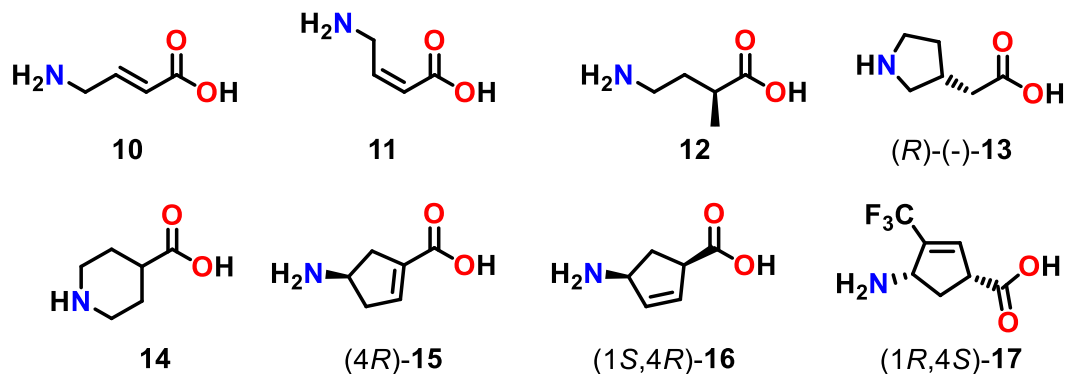


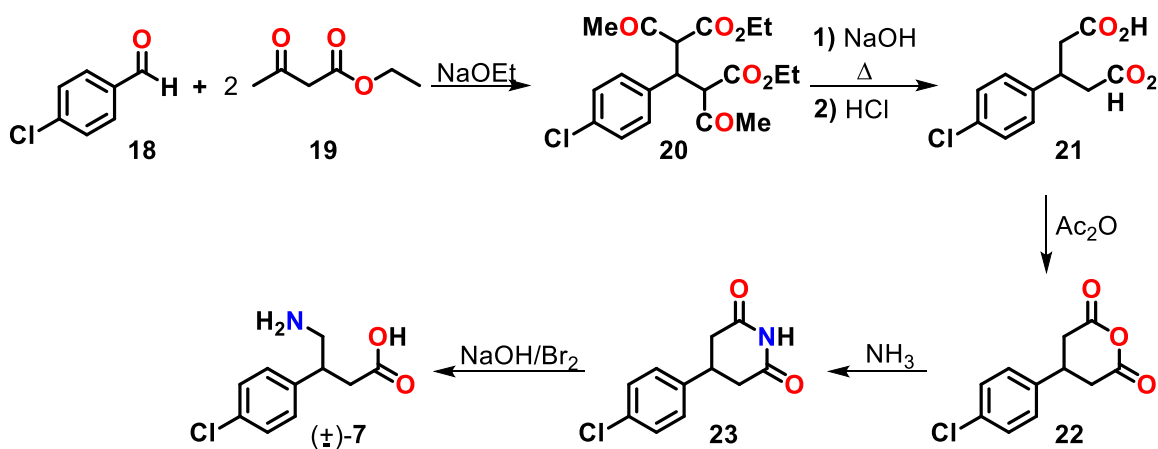
Figura 6. Estructuras derivadas del GABA.

En este sentido se hace referencia de las rutas de síntesis más trascendentes de los fármacos ya utilizados en la clínica.

2.2.1. Baclofeno.

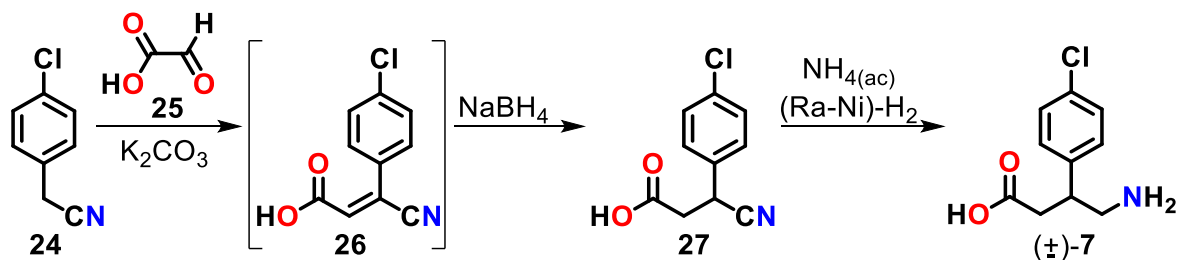
Sintetizado en 1962 por Heinrich Keberle y diseñado como un análogo lipofílico del GABA capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y distribuirse en el SNC, Baclofeno (**7**) fue comercializado como Lioresal® en 1972, mostrando efectos clínicos positivos.

La primera ruta de síntesis de Baclofeno se detalla en el **Esquema 1**, el primer paso consiste en una condensación entre el aldehído **18** y dos moles de acetoacetato de etilo **19** para generar el compuesto **20**, el cual es sometido a hidrólisis alcalina y posteriormente a una descarboxilación para obtener el ácido **21**. La deshidratación de **21** con Ac_2O genera el anhídrido **22** que es tratado con amoníaco para la generación de la lactama **23**. Finalmente, al hacerla reaccionar con una solución alcalina de bromo ocurre el reordenamiento de Hofmann para obtener Baclofeno racémico (\pm)-**7**.



Esquema 1. Primera ruta de síntesis de Baclofeno.

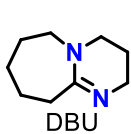
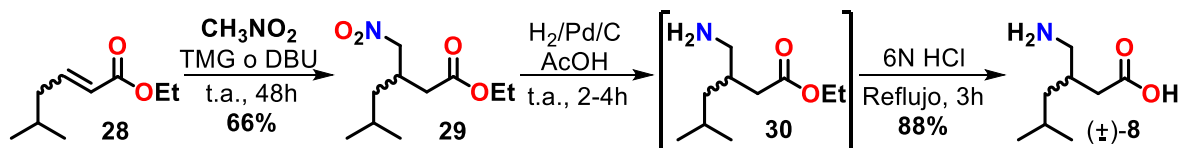
La síntesis industrial de Baclofeno se detalla en el **Esquema 2**, en el cual parten del *p*-clorofenil acetonitrilo **24** haciéndolo reaccionar en presencia del ácido glioxílico **25** para la formación del intermediario **26** que a través de una reducción con NaBH_4 genera el ácido *p*-clorofenil cianopropanoico **27**. Finalmente, una reducción catalítica en presencia de Ra-Ni para la obtención del Baclofeno (\pm)-**7**.



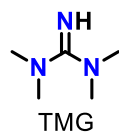
Esquema 2. Síntesis industrial de Baclofeno.

2.2.2. Pregabalina.

Sintetizada en 1989 por Silverman y Andruszkiewicz como parte de un programa para el desarrollo de activadores del GAD, enzima implicada en la biosíntesis del GABA en el cerebro. En el **Esquema 3** se detalla la síntesis de Pregabalina que inicia con una adición tipo Michael del nitrometano al éster α,β -insaturado **28** para obtener el nitroéster **29** que a través de una hidrogenación catalítica genera el aminoéster **30** el cual es hidrolizado al compuesto (\pm) -**8** usando ácido clorhídrico 6N.



1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

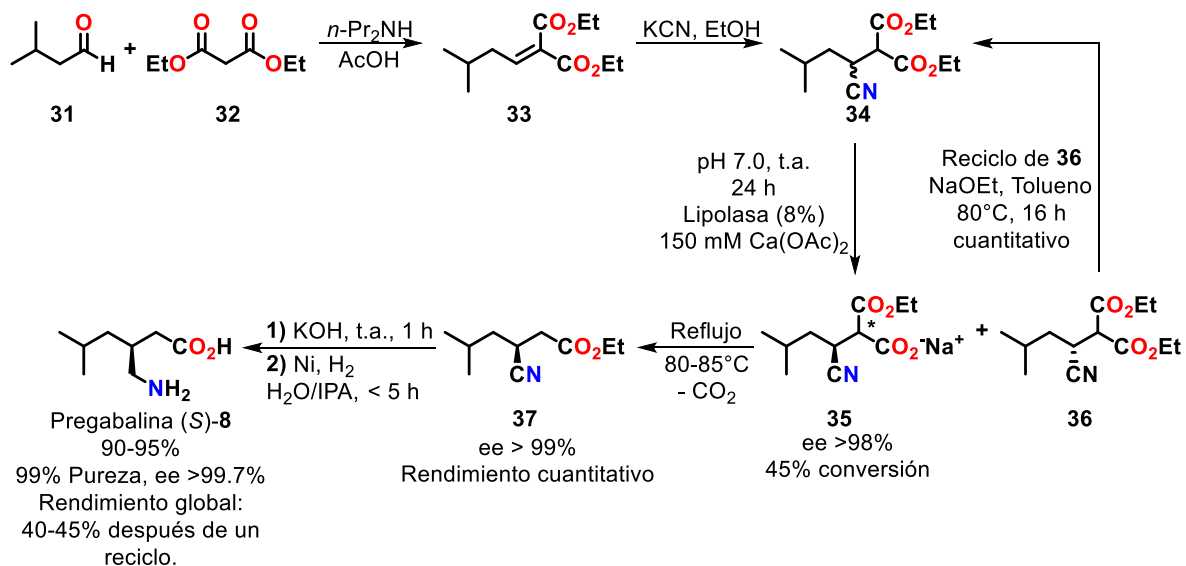


1,1,3,3-tetrametil guanidina

Esquema 3. Primera ruta de síntesis para la obtención de Pregabalina.

La síntesis industrial de Pregabalina se muestra en el **Esquema 4**, partiendo de la reacción de Knoevenagel entre el isovaleraldehído **31** y el dietilmalonato **32** se genera el diéster α,β -insaturado **33** el cual a través de una cianación da lugar a la formación del compuesto **34**. Mediante una resolución enzimática se obtiene el enantiómero de interés **35**, a través de una descarboxilación bajo reflujo se obtiene el cianoéster **37**. Finalmente, vía una hidrólisis básica seguida de una hidrogenación catalítica se logra la obtención de Pregabalina.

ANTECEDENTES



Esquema 4. Síntesis industrial de Pregabalina.

2.3. Cicloadición 1,3–dipolar.

Durante los últimos años, el desarrollo científico y metodológico ha mejorado la facilidad y practicidad de la síntesis y los procesos relacionados a la separación y/o purificación. Una de las muchas herramientas sintéticas que se hizo bastante conocida en la última década, principalmente por la mejora en términos de velocidad y regioselectividad fue la cicloadición 1,3–dipolar de Huisgen entre azidas orgánicas y alquinos.³⁴

La cicloadición clásica 1,3–dipolar de Huisgen es un proceso de un solo paso, mientras que su variante catalizada por cobre (I) se considera un proceso gradual que involucra cobre en los pasos intermedios (**Figura 7**). En el paso inicial (1), el cobre forma un acetiluro a través de la coordinación con el alquino. En el siguiente paso (2), la azida se une al cobre para la generación de un metalociclo no convencional. El intermediario experimenta entonces la contracción del anillo para dar un derivado de triazolilo de cobre (3), que en la protonólisis produce el producto deseado (4).

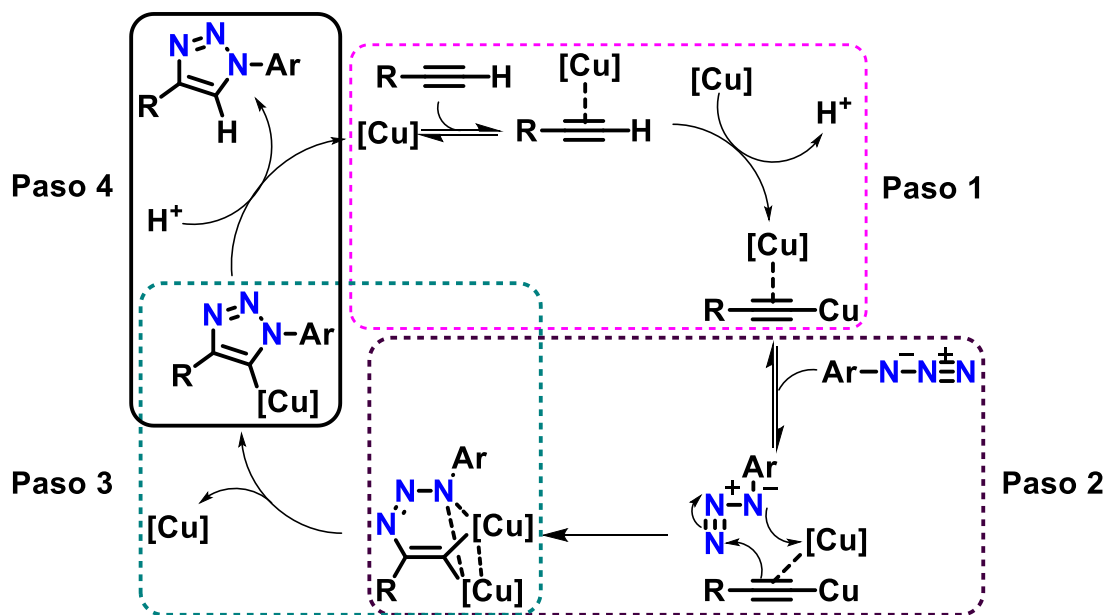
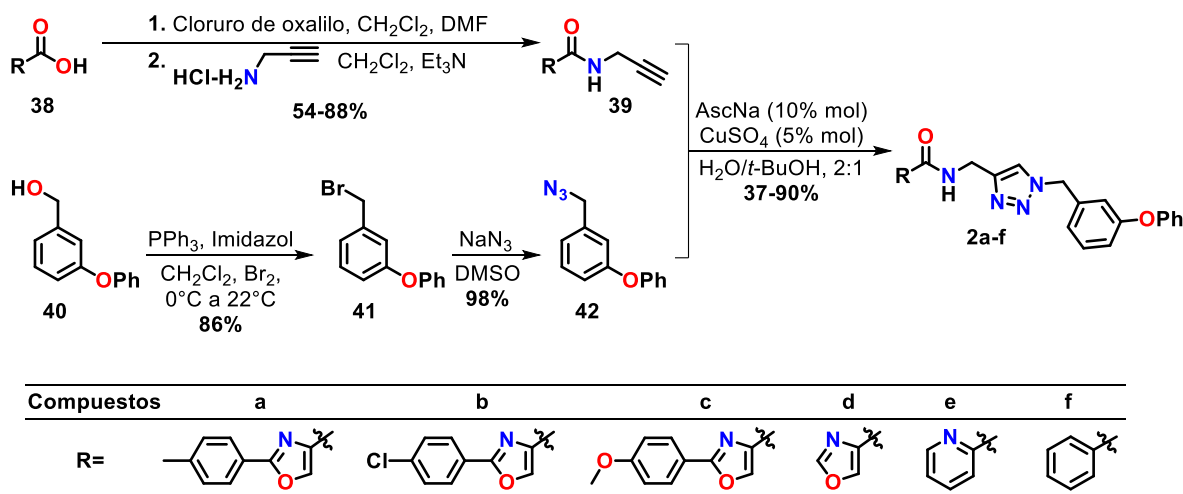


Figura 7. Mecanismo propuesto para la cicloadición 1,3–dipolar catalizada por cobre (CuAAC).

2.3.1. 1,2,3-triazoles.

Los triazoles y sus derivados son de gran importancia en la química medicinal, debido a la gran diversidad de actividades biológicas que han presentado.

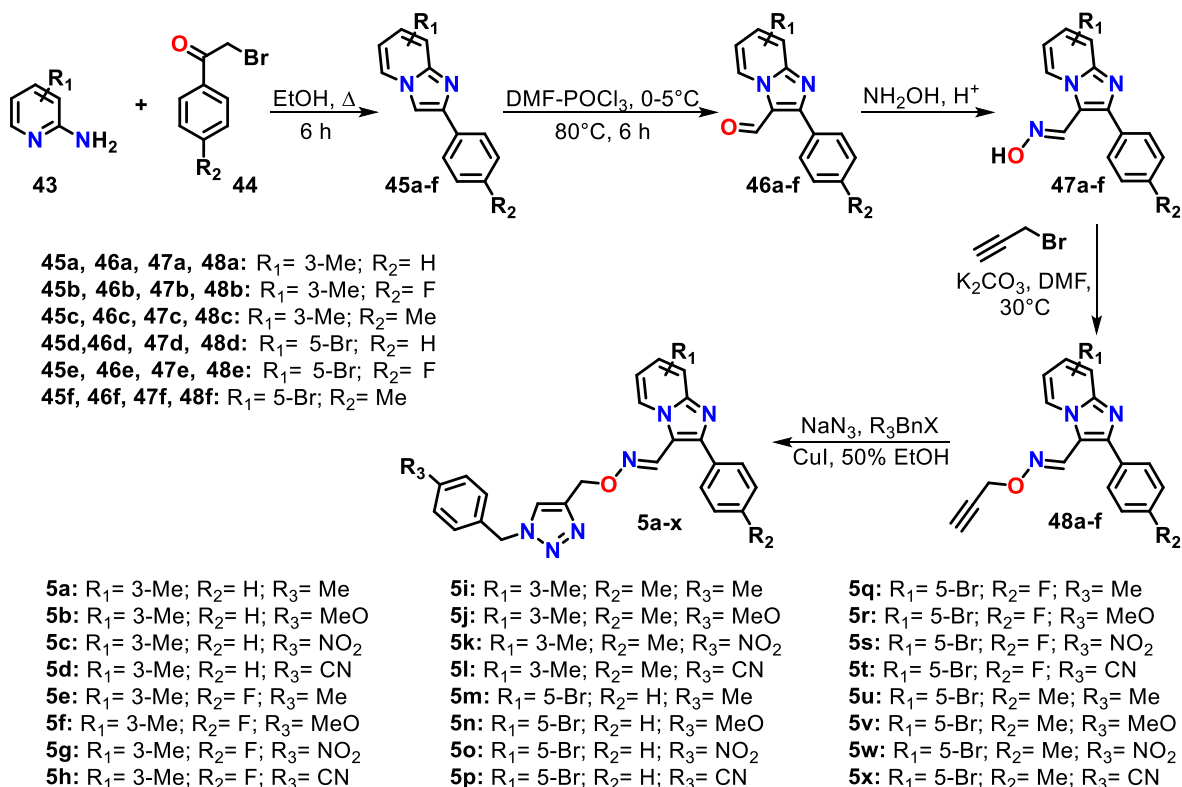
Miller *et al.* en 2010 reportaron la síntesis de una serie de triazoles (**Esquema 5**) con actividad anticancerígena partiendo de los ácidos carboxílicos **38** los cuales se hicieron reaccionar primeramente con cloruro de oxalilo seguido del clorhidrato de la propargil amina para la obtención del alquino terminal **39**. Por otra parte, se hizo reaccionar el compuesto **40** con PPh₃ en presencia de imidazol, CH₂Cl₂ de 0 a 22°C para la obtención del bencil bromuro **41**, este compuesto es tratado con NaN₃ en DMSO para la obtención de la bencil azida **42**. Tomando los alquinos terminales con la bencil azida en presencia de Cu(I) catalítico se producen los triazoles 1,4-disustituidos **2a-f** con alta regioselectividad.



Esquema 5. Síntesis de triazoles que presentaron actividad anticancerígena reportada por Miller *et al.*

Vasudeva *et al.*³⁵ en 2013 reportaron la síntesis de una serie de triazoles (**Esquema 6**) que presentaron actividad *anticonvulsiva*, iniciando con un acoplamiento entre 2-aminopiridinas **43** con diferentes bromuros **44** bajo reflujo para la obtención de los compuestos **45a-f**. A través de una formilación selectiva de Vilsmeier-Haack sobre el anillo de imidazol obtuvieron los aldehídos **46a-f**. Estos aldehídos fueron convertidos a sus correspondientes oximas **47a-f** mediante el tratamiento con NH₂OH en presencia de ácido. Posteriormente, el grupo hidroxilo de las oximas fue alquilado con bromuro de propargilo en presencia de carbonato de potasio para obtener los compuestos **48a-f**. Finalmente, los alquinos fueron

cicladados a los 1,2,3-triazoles mediante una reacción *click*, obteniendo los productos deseados **5a-x**.



Esquema 6. Síntesis de triazoles que presentaron actividad *anticonvulsiva* reportada por Vasudeva *et al.*

A pesar de no existir estudios relacionados con los 1,2,3-triazoles sobre la inhibición de la GABA-AT, el grupo de investigación del Dr. Fernández recientemente exploró la incorporación de estos compuestos como parte del *farmacóforo* propio del GABA. Empleando pruebas *in vitro* de inhibición enzimática, se lograron identificar cuatro potenciales análogos inhibidores de la GABA-AT (**Figura 8**), los cuales también fueron evaluados por simulación de interacción ligando-enzima asistido por computadora (*Docking*), estudios que sugieren de manera *in silico* la afinidad que tendrá el sustrato por la enzima, el sitio alostérico y las interacciones importantes que condicionarán la conformación activa de la molécula.²⁸

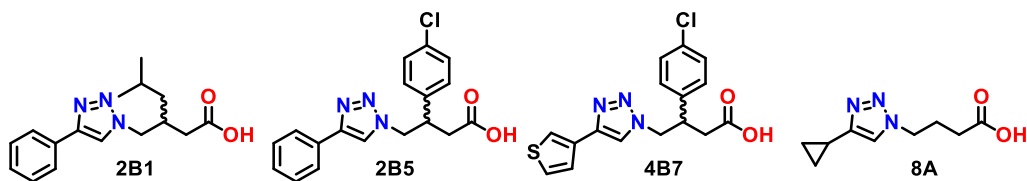
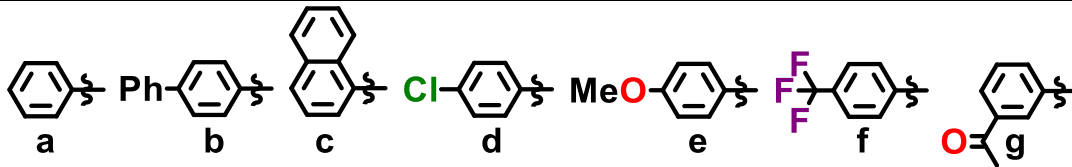
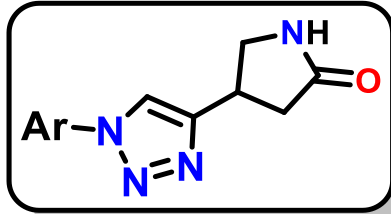


Figura 8. Inhibidores de la GABA-AT.

3. OBJETIVOS

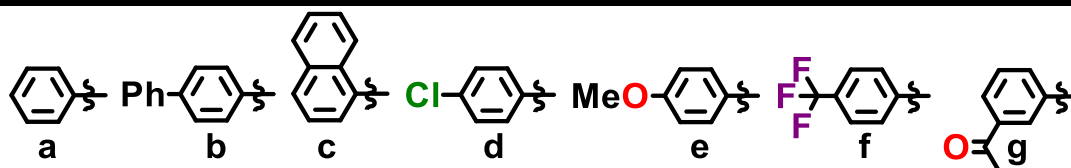
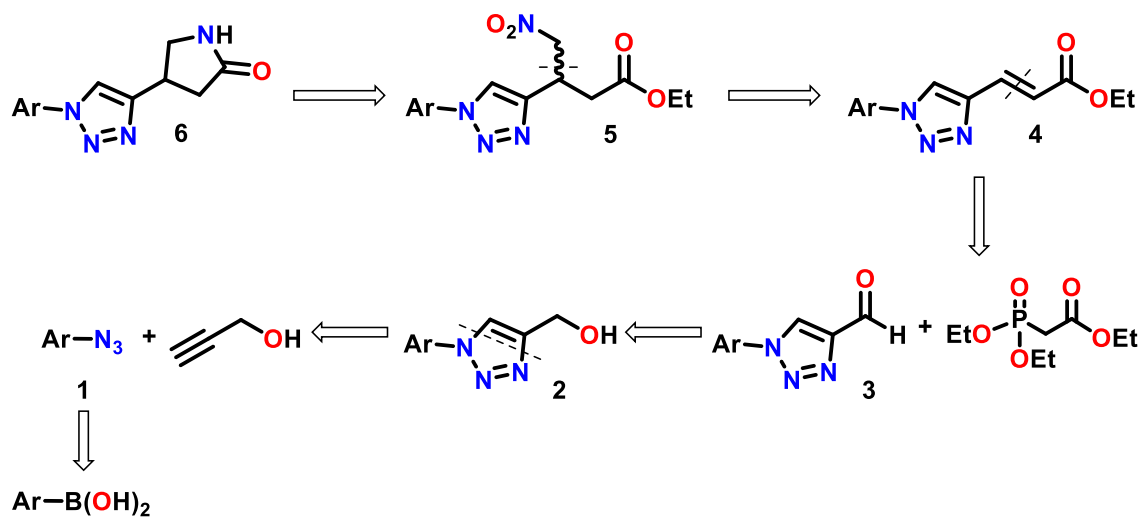
1. Llevar a cabo la síntesis de los precursores lactámicos análogos del GABA β -sustituidos.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

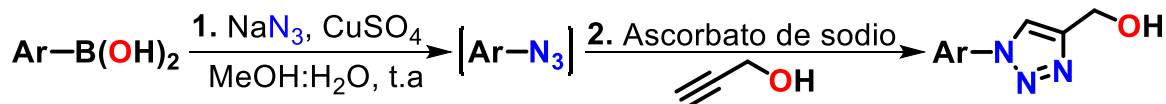
4.1. Análogos del GABA β -sustituidos.

Para llevar a cabo la síntesis de los precursores lactámicos análogos del GABA β -sustituidos se planteó el análisis retro-sintético mostrado en el **Esquema 7**: empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre las azidas aromáticas (**1a-g**) y el alcohol propargílico se obtendrán los 1,2,3-triazoles disustituidos (**2a-g**), posteriormente vía una oxidación del grupo hidroxilo para la formación de los aldehídos (**3a-g**) y seguida de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons se obtendrán los sistemas α,β -insaturados (**4a-g**). Mediante una adición conjugada 1,4 de nitrometano se generarán los nitroésteres (**5a-g**), a través de una reducción del grupo nitro se obtendrán de las lactamas de interés (**6a-g**, los precursores objetivo).



Esquema 7. Análisis retro-sintético.

Con base en la metodología descrita por Tao³⁶ en la cual logran la síntesis de 1–aril–1,2,3–triazoles catalizadas por cobre empleando el acoplamiento de Chan–Lam como se muestra en el **Esquema 8**, se planteó lo siguiente:

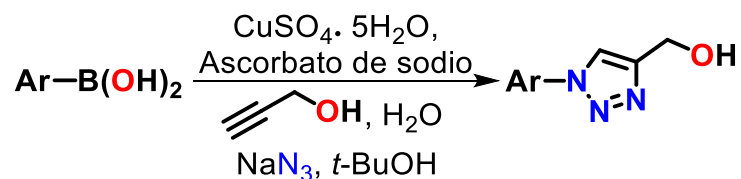


Esquema 8. Metodología propuesta por Tao *et al.* para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

1. A partir de los ácidos borónicos correspondientes, NaN₃ y CuSO₄ se lleva a cabo la formación de las azidas aromáticas *in situ*.¹
2. Posteriormente se adiciona al medio de reacción: ascorbato de sodio y finalmente el alcohol propargílico para la obtención de los triazoles correspondientes (acoplamiento de Chan–Lam); sin embargo, la reacción presentó algunas dificultades no logrando igualar los rendimientos con los ya descritos en la literatura.

Derivado de los primeros resultados se exploraron más variantes a esta reacción (acoplamiento de Chan–Lam), encontrando cuatro posibilidades las cuales fueron realizadas, presentando los siguientes resultados:

- I. Con base en la metodología descrita por Kolarovič *et al.*³⁷ mostrada en el **Esquema 9**, logran la síntesis eficiente de una variedad de 1,2,3–triazoles funcionalizados empleando CuSO₄·5H₂O, ascorbato de sodio, un alquino, agua, azida y *t*-BuOH, con un sistema cerrado y bajo atmosfera inerte, dejando en agitación y reflujo (65°C) durante 16 h.



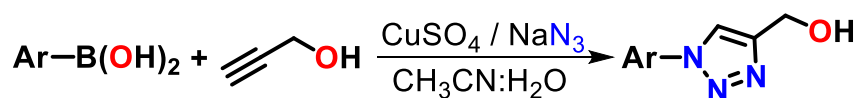
Esquema 9. Metodología propuesta por Kolarovič *et al.* para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

Sin embargo, al emplear estas condiciones la reacción no procede, esto se debe posiblemente al orden en como se adicionaron los reactivos, se llegó a esta

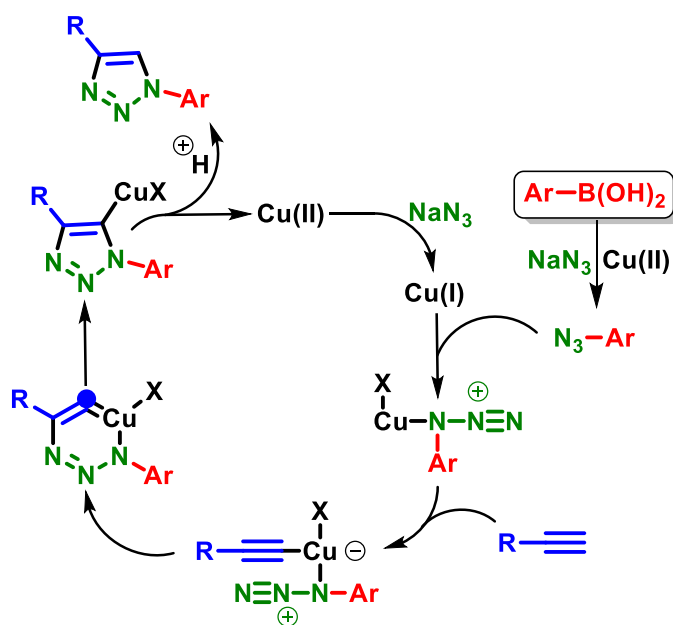
¹ Las azidas orgánicas son compuestos potencialmente inestables haciendo necesaria una metodología que evite su aislamiento. Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88 (2), 297–368.

conclusión cuando se repitió la reacción empleando las condiciones iniciales (Tao *et al.*) pero adicionando todos los reactivos como es mencionado por Kolarovič.

- II. Con base en la metodología descrita por Mohammed *et al.*³⁸ (**Esquema 10**), logran obtener los 1-*aryl*-1,2,3-triazoles empleando una cicloadición 1,3-dipolar regioselectiva partiendo de los ácidos borónicos. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y sin usar aditivos. Investigaciones posteriores sobre el mecanismo de reacción reveló que la azida de sodio, la cual es usada para la formación de la azida aromática, puede reducir el Cu(II) a Cu(I) activándolo como catalizador de la cicloadición 1,3-dipolar (**Esquema 11**).²



Esquema 10. Metodología propuesta por Mohammed *et al.* para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

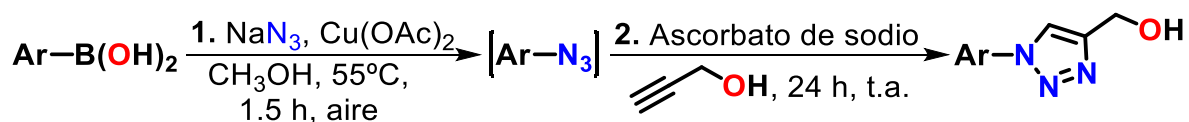


Esquema 11. Mecanismo de reacción empleando azida de sodio como agente reductor del cobre.

² En este protocolo, la cicloadición 1,3-dipolar presenta buenos resultados si el sistema catalítico es CuSO₄/NaN₃, sin la necesidad de adicionar un agente reductor adicional, ya que la NaN₃ cumple con la función de agente reductor. Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Singh, B.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron* **2012**, 68 (39), 8156–8162.

Al emplear las condiciones descritas por Mohammed, se observa por cromatografía en placa fina, la formación de diversos compuestos. Al obtener el espectro de resonancia magnética nuclear del crudo de reacción solo se pueden apreciar señales esperadas para los hidrógenos aromáticos, lo cual nos indica que aún hay materia prima en la reacción y la formación de la azida aromática es lenta y por ende la del triazol.

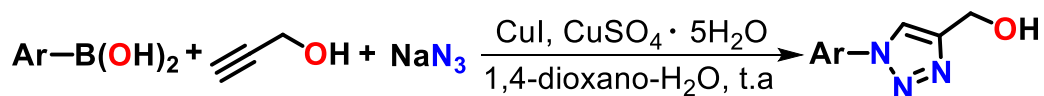
- III. Con base en la metodología descrita por Oikawa *et al.*³⁹ (**Esquema 12**), logran la síntesis de los 1–aril y 1–alquencil–1,2,3–triazoles, esto a partir de los ácidos borónicos correspondientes, azida de sodio, acetato de cobre, metanol, ascorbato de sodio y un alquino.



Esquema 12. Metodología propuesta por Oikawa *et al.* para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

Empleando estas condiciones de reacción se logró observar un aumento en la formación del producto y una disminución en el tiempo de formación de la azida aromática y del triazol.

- IV. Con base en la metodología descrita por Yang *et al.*⁴⁰ (**Esquema 13**), logran obtener una serie de 1,2,3–triazoles vía una cicloadición 1,3–dipolar seguida del acoplamiento con alquinos terminales, empleando ácidos borónicos, azida de sodio en 1,4–dioxano–agua y una mezcla de CuI/CuSO₄ como catalizador.



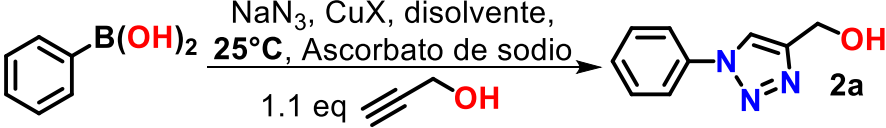
Esquema 13. Metodología propuesta por Yang *et al.* para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

Al emplear las condiciones descritas por Yang⁴⁰ se observa durante el monitoreo por cromatografía en capa fina, la presencia de materia prima. En comparación con la metodología descrita por Kolarovič³⁷ quienes solo utilizan una sal de cobre, no se logra obtener el producto esperado; sin embargo, empleando una mezcla de CuI y CuSO₄·5H₂O se logró la obtención del triazol, esta metodología es similar a la de Kolarovič pero sin la presencia del ascorbato de sodio.

De acuerdo con en el trabajo de Yang⁴⁰, observaron que si usaban solamente CuSO₄ la reacción no procede. Algo similar ocurre con las entradas 1 a 4 del presente trabajo, los rendimientos no fueron coincidentes con lo reportado, adicionalmente el tiempo de reacción era prolongado.

Las primeras pruebas realizadas se muestran en la **Tabla 1**, en estas pruebas se emplearon diversas sales de cobre como catalizadores, también diversos sistemas de disolventes, la temperatura para estas pruebas fue de 25°C (t.a.).

Tabla 1. Pruebas realizadas para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos mediante el acoplamiento de Chan-Lam y la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por sales de cobre.



Rx	Eq. NaN ₃	Eq. Cat	Disolvente	Tiempo de reacción*	Eq. NaAsc	%
1	1.2	CuSO ₄ 0.1	MeOH:H ₂ O	13 h + 3.5 h	0.5	21
2	1.2	CuSO ₄ 0.2	MeOH:H ₂ O	12 h	0.5	NR
3	1.5	CuSO ₄ ·5H ₂ O 0.05	<i>t</i> -BuOH:H ₂ O	11 h	0.25	NR
4	2.0	CuSO ₄ 0.1	ACN:H ₂ O	40 min + 11 h	0.25	//
5	1.5	CuSO ₄ ·5H ₂ O+ CuI 0.2 + 0.1	1,4-dioxano:H ₂ O	12 h	-	//

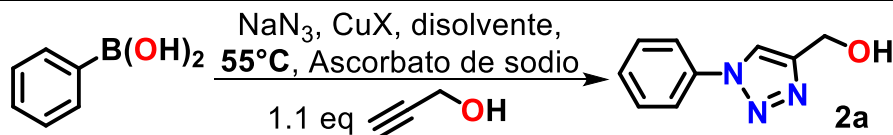
* Los tiempos separados indican (1) la formación de la azida aromática y (2) la formación del triazol, ambos monitoreados por TLC.

NR No hay reacción

// Producto de reacción no aislado.

Llevando a cabo la exploración de metodologías adicionales se obtuvieron los resultados mostrados en la **Tabla 2**, en estos casos se hicieron variar las sales de cobre, se probaron dos sistemas de disolventes y la temperatura se incrementó de 25°C a 55°C, se logró aumentar el rendimiento llevando a cabo estas variaciones en las condiciones de reacción.

Tabla 2. Variantes de las pruebas realizadas para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos mediante el acoplamiento de Chan–Lam y la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por sales de cobre.



Rx	Eq. NaN ₃	Eq. Cat	Disolvente	Tiempo de reacción*	Eq. NaAsc	%
6	1.5	Cu(OAc) ₂ 0.1	MeOH	3 h + 20 h	0.1	14
7	1.5	Cu(OAc) ₂ 0.1	MeOH	3 h + 4 h	0.1	//
8	1.5	CuI 0.1	MeOH	3 h + 4 h	0.1	//
9	1.5	CuCN 0.1	MeOH	4 h + 8 h	0.1	45
10	1.5	Cu(OAc) ₂ 0.1	THF:H ₂ O	24 h + 8 h	0.1	----
11	1.5	CuI 0.1	THF:H ₂ O	24 h + 8 h	0.1	----
12	1.5	CuCN 0.1	THF:H ₂ O	24 h + 8 h	0.1	----

* Los tiempos separados indican (1) la formación de la azida aromática y (2) la formación del triazol, ambos monitoreados por TLC.

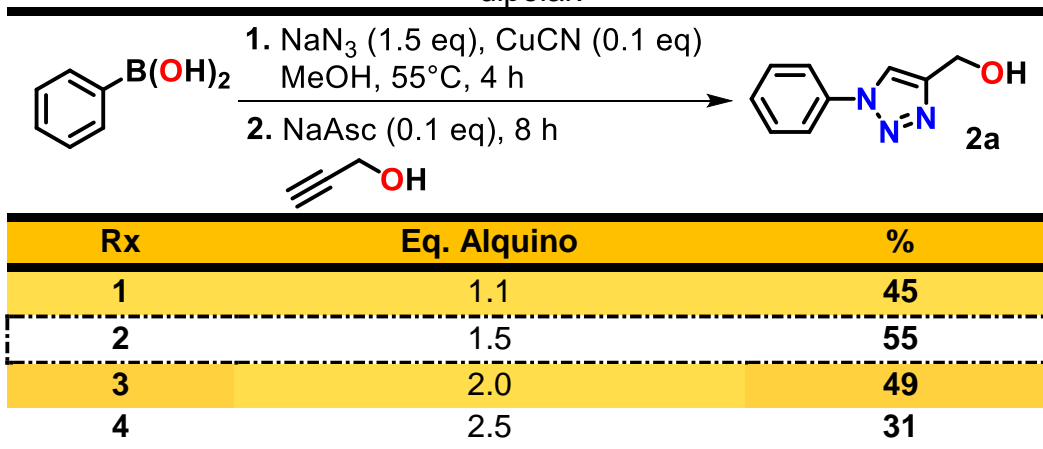
NR No hay reacción

// Producto de reacción no aislado.

- No se observa formación del producto

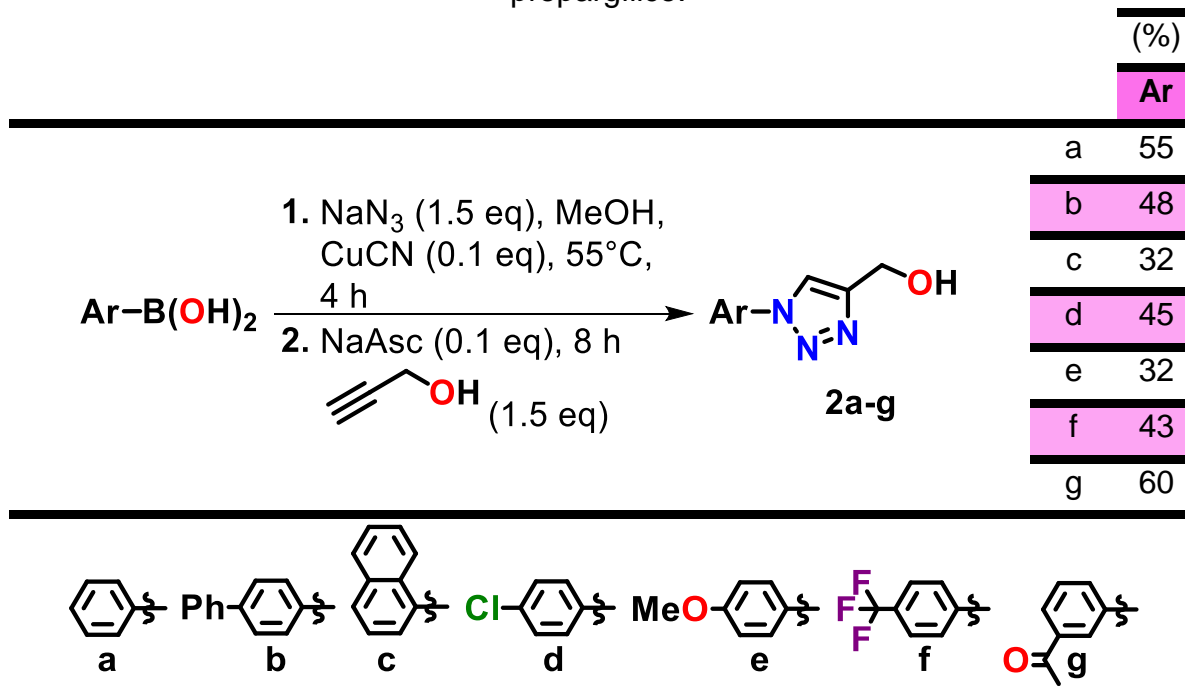
Derivado de los resultados obtenidos en la entrada **9**, en la cual se hace uso de 1.5 eq de NaN₃, CuCN como catalizador, MeOH como disolvente y llevando la reacción a calentamiento durante 4 h, primeramente para la formación de la azida orgánica y posteriormente adicionando ascorbato de sodio como agente reductor del catalizador y dejando reaccionar por 8 h más se logró la obtención del compuesto deseado mejorando considerablemente el rendimiento, por lo cual se decidió buscar las condiciones óptimas de reacción como se muestra en la **Tabla 3**. Tomando en cuenta las observaciones realizadas por Dai *et al.*⁴¹ las reacciones se realizaron en ausencia de luz para evitar la formación de productos de degradación.

Tabla 3. Optimización del acoplamiento de Chan–Lam y la cicloadición 1,3–dipolar.



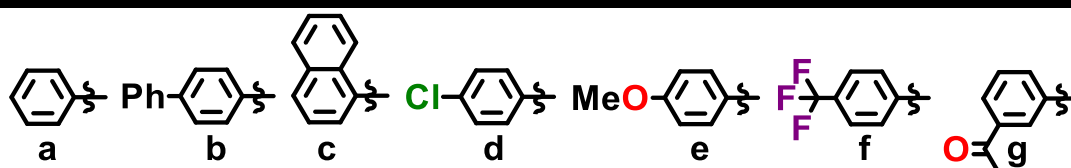
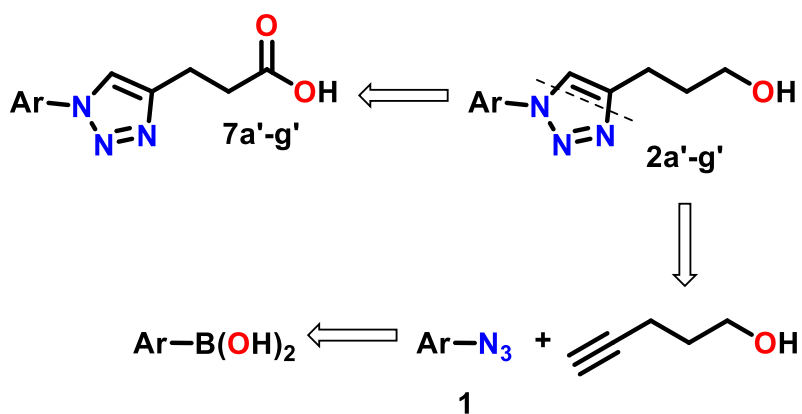
Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción se decidió realizar pruebas con otros ácidos borónicos (**Tabla 4**):

Tabla 4. Pruebas realizadas con diversos ácidos borónicos y el alcohol propargílico.



Adicionalmente, se realizó la síntesis de los triazoles **2a'–g'** a partir de la optimización de la reacción previamente descrita, empelando los mismos ácidos borónicos, pero cambiando el alquino, usando esta vez el 4–pentin–1–ol para generar los análogos del GABA en los cuales el átomo de nitrógeno se encuentra

englobado en un sistema de triazol, como se planteó en el siguiente análisis retro-sintético:

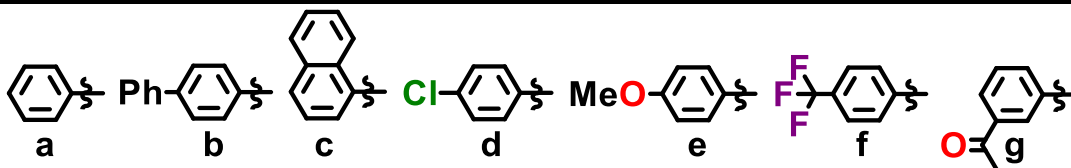


Esquema 14. Análisis retro-sintético para la obtención de los análogos del GABA.

Las pruebas realizadas se muestran a continuación:

Tabla 5. Pruebas realizadas con diversos ácidos borónicos y el 4-pentin-1-ol.

		(%)
		Ar
$\text{Ar-B(OH)}_2 \xrightarrow[\text{2. NaAsc (0.1 eq), 8 h}]{\text{1. NaN}_3 \text{ (1.5 eq), MeOH, CuCN (0.1 eq), 55}^\circ\text{C, 4 h}}$ $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ (1.5 eq)} \longrightarrow \text{Ar-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \quad 2\text{a}'\text{-g}'$	a	22
	b	25
	c	18
	d	44
	e	33
	f	20
	g	21



Como fue planteado en el primer análisis retro-sintético (**Esquema 7**), el siguiente paso de reacción fue llevar a cabo la oxidación del grupo hidroxilo a su respectivo aldehído. Por lo cual se decidió realizar diversas pruebas usando diferentes metodologías de oxidación (**Tabla 6**).

Tabla 6. Pruebas realizadas para la oxidación del grupo hidroxilo.

Rx	[O]	Disolvente	T _{rx}	t	%
1	Swern	CH ₂ Cl ₂	-78°C	1.5 h	//
2	Swern	CH ₂ Cl ₂	-78°C	1.5 h	//
3	PDC	CH ₂ Cl ₂	t.a.	5 h	40
4	Swern	CH ₂ Cl ₂	-78°C	1.5 h	65
5	MnO ₂	AcOEt	t.a.	2 h	58
6	MnO ₂	AcOEt	80°C	1 h	96

// Producto de reacción no aislado.

Logrando establecer las condiciones óptimas para la oxidación del grupo hidroxilo, se llevaron a cabo las pruebas con los diferentes compuestos obtenidos previamente (**Tabla 7**).

Tabla 7. Oxidación del grupo hidroxilo al aldehído empleando MnO₂.

Ar	%
a	96
b	82
c	71
d	68
e	89
f	54
g	81

El siguiente paso es llevar a cabo la reacción de Horner–Wadsworth–Emmons para la formación de los compuestos α,β -insaturados, se realizaron algunas pruebas para establecer las condiciones óptimas de esta reacción (**Tabla 8** y **Tabla 9**).

Tabla 8. Pruebas realizadas para la obtención de los sistemas α,β -insaturados (3 pasos de reacción).

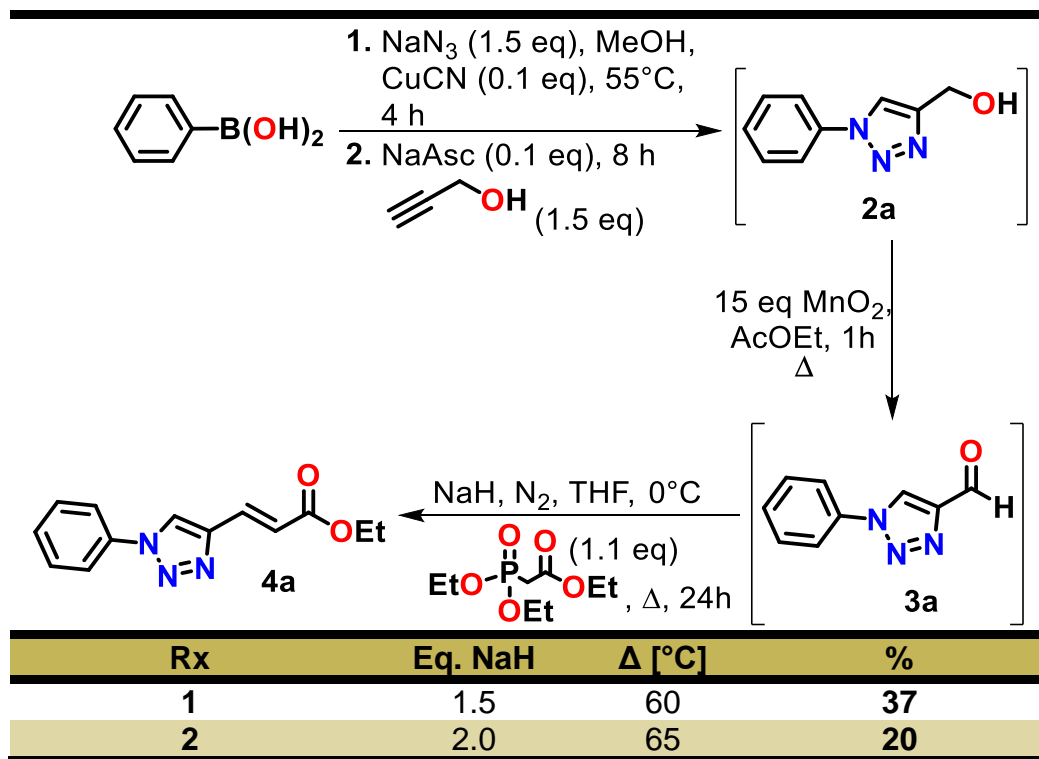
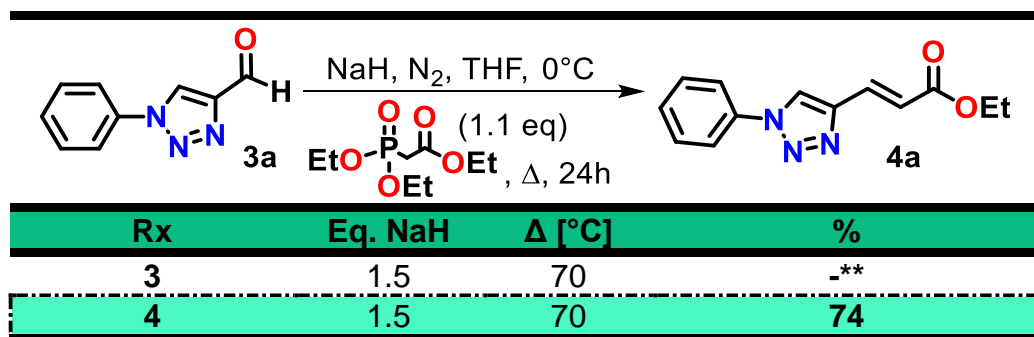


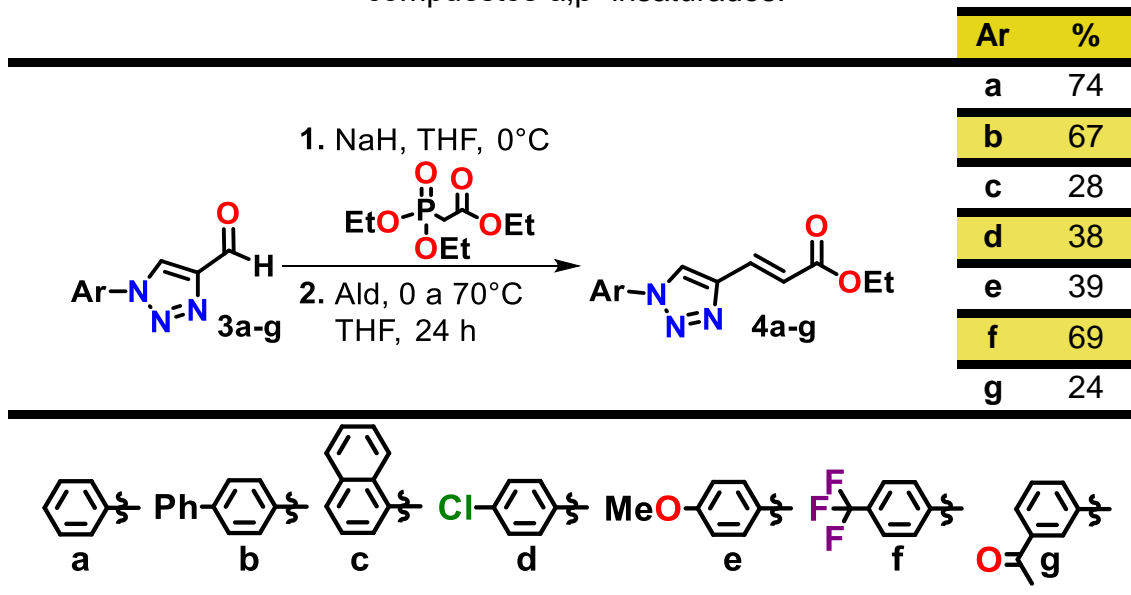
Tabla 9. Pruebas realizadas para la obtención de los sistemas α,β -insaturados.



** Todos los reactivos fueron puestos a reaccionar al mismo tiempo.

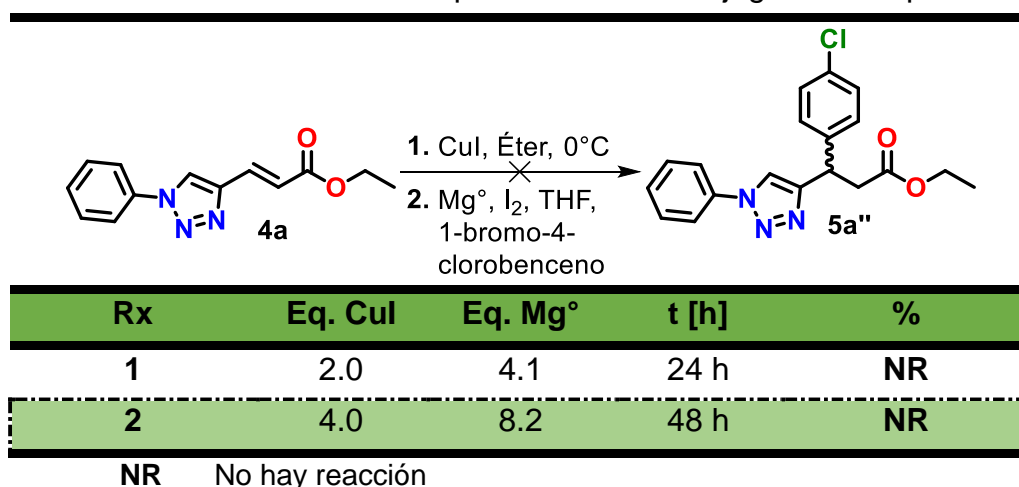
Establecidas las mejores condiciones de reacción se prosiguió a la obtención de los sistemas α,β -insaturados restantes, como se muestra en la **Tabla 10**:

Tabla 10. Reacción de Horner–Wadsworth–Emmons para la obtención de los compuestos α,β -insaturados.



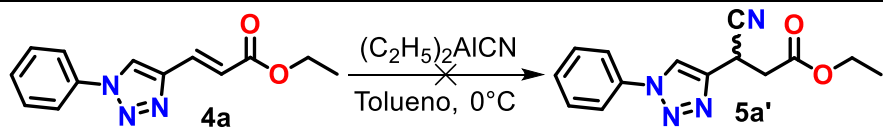
El siguiente paso de reacción consistió en la adición conjugada 1,4 tipo Michael empleando el compuesto **4a**: se realizó la adición de cupratos empleando Mg° , I_2 , THF anhidro, el 1-bromo-4-clorobenceno y el compuesto α,β -insaturado **4a**, la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 24 h, durante el monitoreo de la reacción no se observó la formación del producto por lo cual se decidió aumentar el tiempo de reacción a 48 h; sin embargo, el espectro de RMN no mostró la formación del producto deseado por lo cual se decidió duplicar la cantidad de equivalentes y realizar nuevamente la reacción, el resultado fue el mismo, por lo cual se decidió buscar otra forma de llevar a cabo la adición conjugada 1,4 tipo Michael.

Tabla 11. Pruebas realizadas para la adición conjugada de cupratos.



En vista de los resultados anteriores, se consideró una alternativa basada en trabajos previos del grupo de investigación; la adición conjugada 1,4 del reactivo de Nagata a compuestos α,β -insaturados parecidos al sustrato **4a** (Tabla 12), por lo cual se decidió realizar dos pruebas con este compuesto: como primer prueba se pesó el compuesto α,β -insaturado **4a** bajo atmosfera de N_2 se adicionó tolueno anhidro y posteriormente el reactivo de Nagata, $(C_2H_5)_2AlCN$. La reacción se dejó durante 24 h, durante el monitoreo por CCF no se observó la formación de producto. Tomando esta primera prueba se realizaron los siguientes cambios para ver si era posible la obtención del compuesto de interés: (1) duplicar la cantidad de equivalentes del reactivo de Nagata y (2) aumentar la temperatura de reacción de $25^\circ C$ a $45^\circ C$, sin embargo, no se observó la formación del producto. Como última prueba se realizó lo siguiente: se pesó el compuesto α,β -insaturado **4a**, se adicionó el reactivo de Nagata y se dejó reaccionar durante 2 h, se plaqueó la reacción y se observó la presencia únicamente de la materia prima, se adicionó tolueno anhidro y 2.0 eq más del reactivo de Nagata, 24 h después se llevó a cabo el monitoreo de la reacción sin observarse ningún cambio, se elevó la temperatura a $45^\circ C$ y se dejó 12 h más, se repitió el monitoreo y el resultado fue el mismo, se adicionó 0.1 eq de $ZnCl_2$ y se dejó reaccionar durante 24 h más manteniendo la temperatura constante, terminado el tiempo de reacción no se observó la formación del producto deseado, descartando esta metodología.

Tabla 12. Pruebas realizadas para la adición conjugada del reactivo de Nagata.

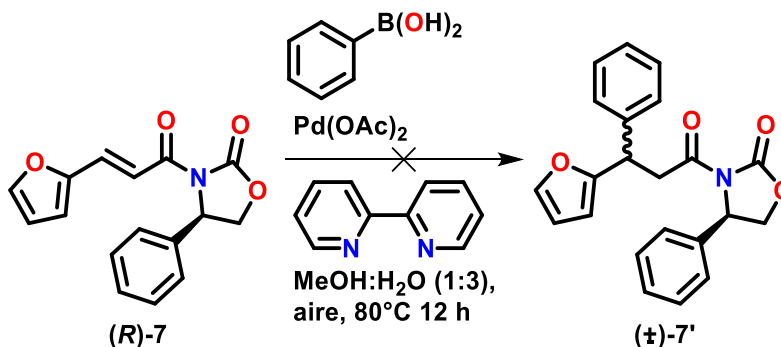


Rx	Eq. Nagata	Eq. $ZnCl_2$ ^o	t [h]	T [$^\circ C$]	%
1	2.0	-	24h	0 \rightarrow $25^\circ C$	NR
2	4.0	-	24 h	0 \rightarrow $45^\circ C$	NR
3	4.0	0.1	62 h	0 \rightarrow $45^\circ C$	NR

NR No hay reacción.

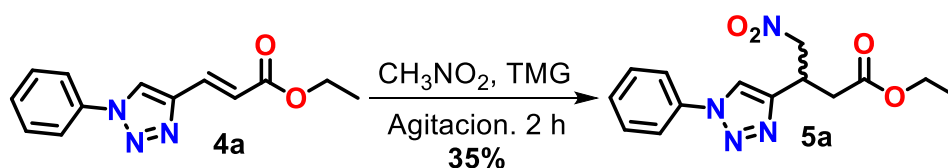
Con base en la literatura, se encontró la adición conjugada de ácidos borónicos⁴² a compuesto α,β -insaturados como se muestra en el Esquema 15, en este caso el sustrato empleado fue el compuesto (**R**)-**7a**, el cual fue sintetizado previamente en el grupo de investigación, se utilizó ácido fenilborónico, $Pd(OAc)_2$ y

bpy para llevar a cabo la formación del compuesto de interés, esta reacción se lleva a cabo en una mezcla de MeOH:H₂O (1:3) a 80°C durante 12 h, sin embargo, durante el monitoreo de la reacción no se observó la formación del producto deseado, por lo cual se descartó esta metodología.



Esquema 15. Adición conjugada 1,4 de ácidos borónicos.

Finalmente, en trabajos previos dentro del grupo de investigación se llevó a cabo la adición conjugada 1,4 de nitrometano a compuestos α,β -insaturados similares a **4a** por lo cual se decidió realizar una prueba para determinar si esta metodología era viable para la obtención de los compuestos de interés. Empleando una mezcla de 8.0 eq de nitrometano y 2 gotas de TMG, la cual fue adicionada al compuesto α,β -insaturado **4a** dejando reaccionar durante 2 h se obtuvo el compuesto **5a** el cual fue purificado por cromatografía en columna, a partir de este resultado se llevó a cabo la optimización de la reacción para su posterior uso en la síntesis de los precursores de interés.



Esquema 16. Prueba realizada para la reacción de adición conjugada 1,4 tipo Michael de nitrometano.

Establecida la metodología para llevar a cabo la adición conjugada 1,4 tipo Michael de nitrometano a compuestos α,β -insaturados el siguiente paso fue realizar las pruebas con los sustratos restantes (**Tabla 13**):

Tabla 13. Pruebas realizadas para la obtención de los nitroesteres a través de la adición conjugada 1,4 de nitrometano.

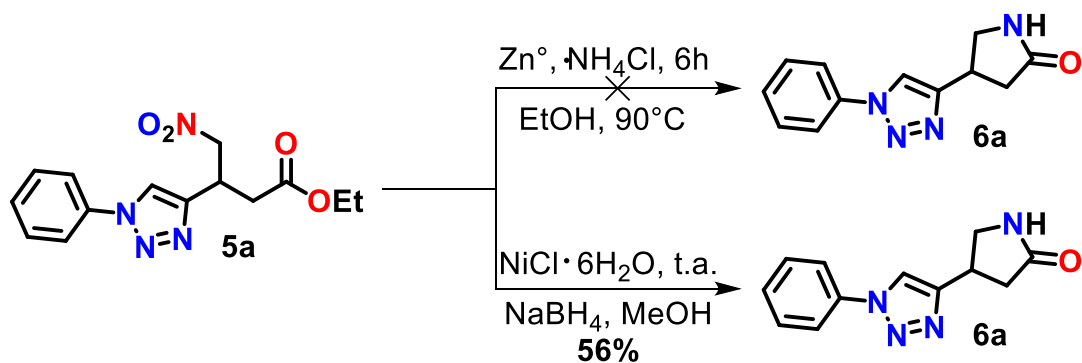
	Ar	%
	a	47
	b	26
	c	18

 a	 Ph-	 c
-------	---------	-------

- Descomposición del producto

A partir del compuesto **5a** se realizaron pruebas para llevar a cabo la reducción del grupo nitro al amino y así obtener finalmente los precursores de interés.

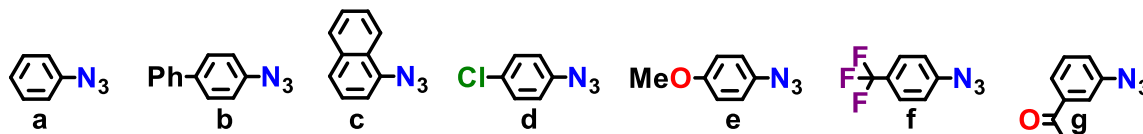
Se realizaron dos pruebas, como se muestra en el **Esquema 17**, la primera consistió en el uso de Zn^0 y NH_4Cl en EtOH a $90^\circ C$ durante 6 h, sin embargo, no se observó la formación del producto. Y la segunda consistió en el uso de $NiCl \cdot 6H_2O$, MeOH y $NaBH_4$ durante 1.5 h, la reacción se monitoreó por CCF y se observó la desaparición de la materia prima y la formación de un nuevo compuesto. El espectro de RMN confirmó la formación del precursor de interés.



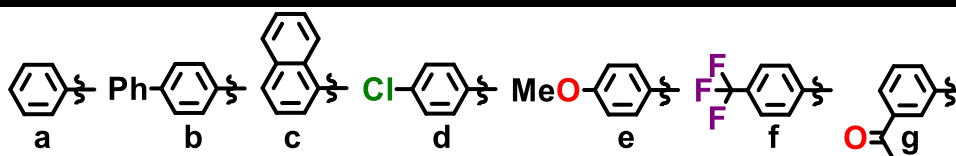
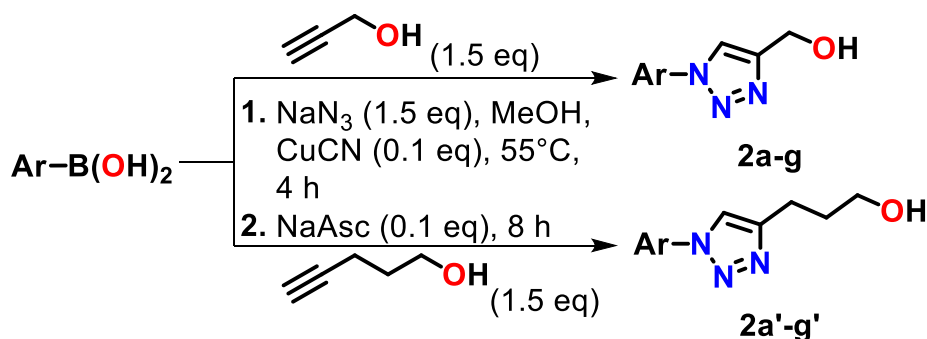
Esquema 17. Pruebas de reducción del grupo nitro.

5. CONCLUSIÓN

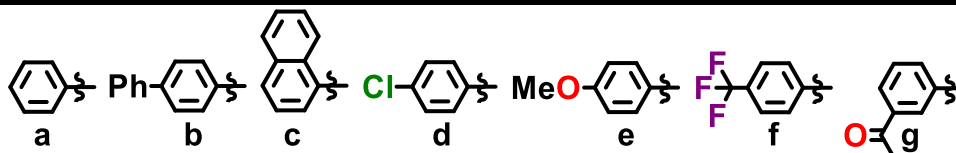
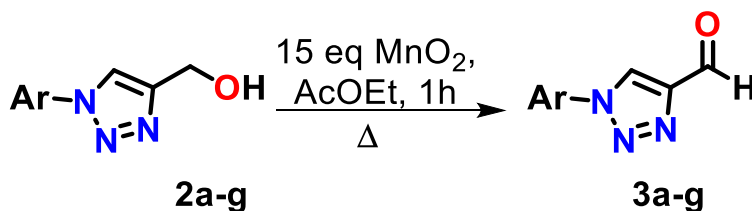
Se llevó a cabo la búsqueda y optimización del acoplamiento de Chan–Lam para la formación *in situ* de azidas aromáticas **1a-g** a partir de ácidos borónicos de interés que posteriormente vía una cicloadición 1,3–dipolar generó la formación de los 1,2,3–triazoles 1,4–disustituidos **2a-g** / **2a'-g'**.



Azidas aromáticas formadas *in situ*

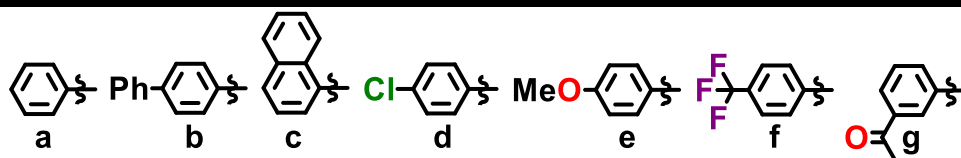
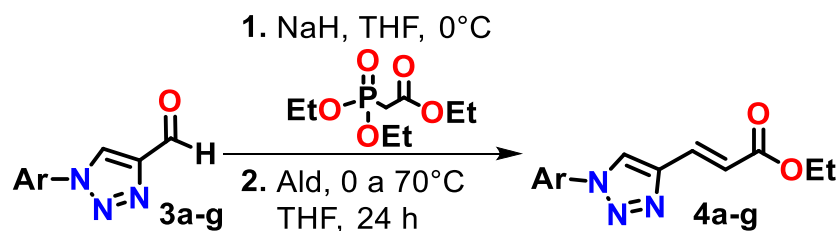


Se realizaron pruebas para la búsqueda de la mejor metodología de oxidación para la obtención de los aldehídos **3a-g**.

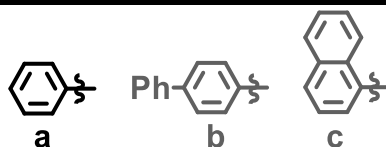
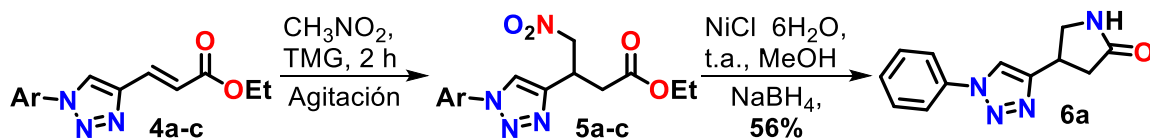


CONCLUSIÓN

Se realizó la optimización para la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para la síntesis de los sistemas α,β -insaturados **4a-g**.

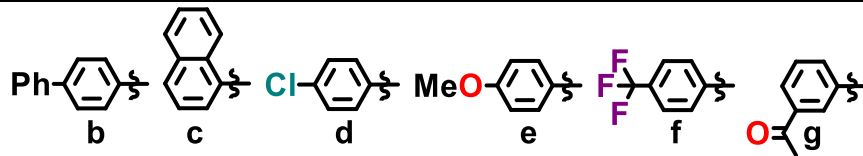
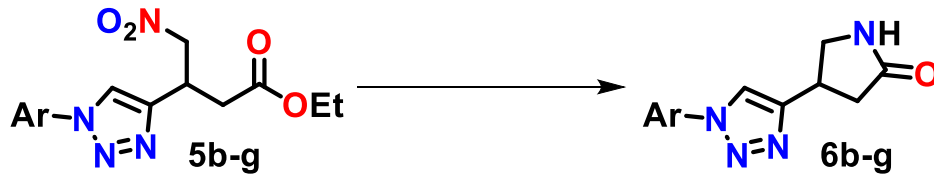


Finalmente se logró la obtención de los nitrocompuestos **5a-c** y del precursor lactámicos **6a**.

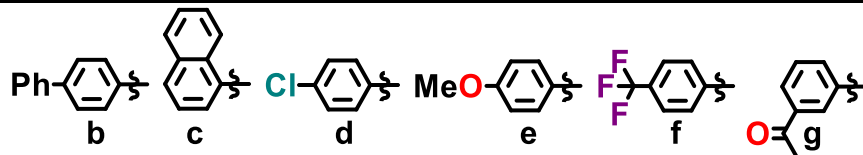
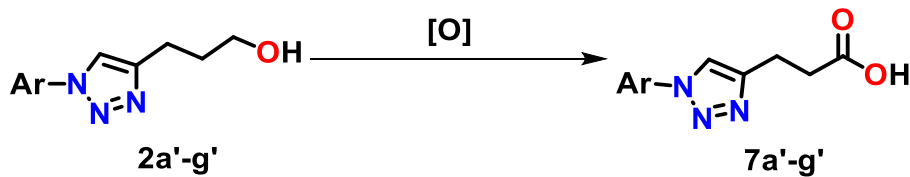


6. PERSPECTIVAS

- 1) Llevar a cabo la reducción del grupo nitro de los compuestos **5b-g** para la obtención de las lactamas correspondientes **6b-g**.



- 2) Llevar a cabo la oxidación del grupo hidroxilo de los compuestos **2a'-g'** para la obtención de los ácidos carboxílicos correspondientes y así obtener los análogos de GABA en los cuales el átomo de nitrógeno se encuentra englobado en un sistema de triazol.



7. PARTE EXPERIMENTAL

El material de vidrio, las barras de agitación magnética, las cánulas y jeringas que se emplearon en las reacciones se secaron en la estufa a una temperatura de 70 – 80 °C por lo menos 12 h.

El THF, éter etílico y tolueno utilizados en las reacciones anhidras fueron secados con sodio metálico, empleando benzofenona como indicador bajo atmosfera de N₂, hasta que adquirieron una coloración azul intenso. El CH₂Cl₂ fue secado con CaCl₂ bajo atmosfera de N₂. El DMSO fue secado empleando malla molecular, la cual fue activada en una mufla TERLAB^{MR} TE–M20D a 325°C como lo indica el procedimiento de Gaylord Chemical Company, L.L.C.

Los disolventes empleados (AcOEt, CH₂Cl₂, Hex, MeOH) fueron destilados y secados en presencia de Na₂SO₄. La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna siguiendo la técnica descrita por Still, utilizando silica gel Merck 60 (0.04 – 0.06 mm), y la cromatografía en capa fina se realizó en placas de silica gel 60 F₂₅₄, empleando luz UV como primer revelador y auxiliado posteriormente de yodo, vainillina, ninhidrina o permanganato.

Los puntos de fusión fueron determinados empleando los equipos Fisher–Jones y Melt–Temp[®] 3.0.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) a 200 y 400 MHz, así como los espectros de carbono (¹³C RMN) a 50 y 100 MHz se determinaron en los equipos VARIAN MERCURY 200 y VARIAN 400, respectivamente. Se emplearon distintos disolventes deuterados: cloroformo (CDCl₃), Metanol (CD₃OD), Dimetilsulfóxido (DMSO_{d6}) y Agua (D₂O). Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para ¹H; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz.

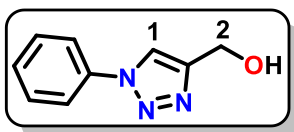
7.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS TRIAZOLES

7.1.1. ACOPLAMIENTO DE CHAN-LAM Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesaron 0.15 eq de CuCN y 1.5 eq de NaN₃, se adicionan 10.0 mL de MeOH y el sistema es puesto en calentamiento empleando baño de aceite a 55°C, 15 minutos después se adiciona 1.0 eq del ácido borónico correspondiente disuelto en 2.0 mL de MeOH, gota a gota manteniendo la agitación durante 4 h. Terminado el tiempo de reacción se pasa a un baño de hielo (0°C) durante 1 minuto y posteriormente se deja en agitación a temperatura ambiente, 5 minutos después se adiciona 0.15 eq de ascorbato de sodio y 15 minutos después se adiciona 1.5 eq del alquino correspondiente (alcohol propargílico para los compuestos **1a-g**; 4-pentin-1-ol para los compuestos **6a-g**) y se deja reaccionar durante 8 h.

Terminado el tiempo de reacción se adiciona solución saturada de NaHCO₃ (25.0 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 25.0 mL) para realizar la extracción de la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción es purificado por columna cromatográfica empleando AcOEt.

7.1.1.1. (1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2a**.



Se pesó 0.6 g de CuCN (6.1511 mmol) y 4.3 g de NaN₃ (61.5110 mmol). Se adicionó gota a gota 5.0 g de ácido fenil-borónico (41.0071 mmol) diluido en 5.0 mL de MeOH.

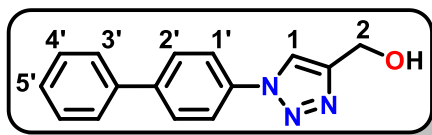
Se adicionó 1.22 g de ascorbato de sodio (6.1511 mmol) y posteriormente 2.7 mL de alcohol propargílico (61.5110 mmol). Se obtuvo 3.93 g (55%) de un sólido blanco. pf: 109.4 – 110.2°C.

¹H RMN (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.44 (s, 1H, H-1, NCC*H*), 7.89–7.75 (m, 2H, H_{Ph}, C₆*H*₅), 7.63–7.41 (m, 3H, H_{Ph}, C₆*H*₅), 4.92 (s, 1H, H-3, CH₂*OH*), 4.78 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H, H-2, NCC*H*₂).

¹³C RMN (50 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 149.94, 138.37, 130.89, 129.97, 122.22, 121.47, 56.45.

EM (FAB⁺) *m/z* [M⁺] calculado para C₉H₉N₃O: 175.0746; observado [M+1]: 176.0833.

7.1.1.2. (1-[1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol 2b.



Se pesó 0.014 g de CuCN (0.1515 mmol) y 0.11 g de NaN₃ (1.5150 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido [1,1'-bifenil]-4-il-borónico (1.0100 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

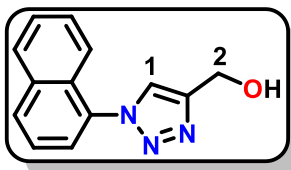
Se adicionó 0.03 g de ascorbato de sodio (0.1515 mmol) y posteriormente 0.12 mL de alcohol propargílico (1.5150 mmol). Se obtuvo 0.1212 g (47.7%) de un sólido blanco. pf: 176 – 177°C.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.83 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-1', C₁₂H₉), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2', C₁₂H₉), 7.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-3', C₁₂H₉), 7.53–7.33 (m, 3H, H-4', H-5', C₁₂H₉), 5.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-3, CH₂OH), 4.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-2, NCCH₂).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 149.23, 140.12, 138.81, 135.98, 129.06, 128.00, 127.93, 126.72, 120.93, 120.34, 55.06.

EM (FAB⁺) *m/z* [M⁺] calculado para C₁₅H₁₃N₃O: 251.1059; observado [M+1]: 252.1073.

7.1.1.3. 1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol 2c.



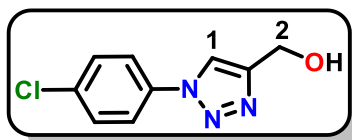
Se pesó 0.0156 g de CuCN (0.1744 mmol) y 0.1134 g de NaN₃ (1.7443 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido naftalen-1-il-borónico (1.1629 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

Se adicionó 0.0346 g de ascorbato de sodio (0.1744 mmol) y posteriormente 0.1 mL de alcohol propargílico (1.7443 mmol). Se obtuvo 0.0826 g (31.5%) de un sólido ligeramente amarillo. pf: 46 – 47°C.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.49 (s, 1H, H-1, CNCH), 8.22–8.08 (m, 2H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 7.73–7.46 (m, 5H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 5.40 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-3, CH₂OH), 4.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, H-2, HOCH₂).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 148.22, 133.69, 133.50, 130.15, 128.37, 128.04, 127.95, 127.13, 125.55, 125.49, 123.84, 122.05, 55.00.

7.1.1.4. (1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol 2d.



Se pesó 0.01 g de CuCN (0.0960 mmol) y 0.07 g de NaN₃ (0.9593 mmol). Se adicionó gota a gota 0.1 g de ácido (4-clorofenil)-borónico (0.6395 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

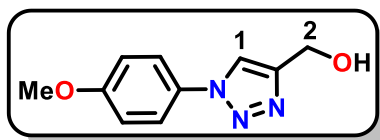
Se adicionó 0.02 g de ascorbato de sodio (0.0960 mmol) y posteriormente 0.11 mL de alcohol propargílico (1.9185 mmol, 3 eq). Se obtuvo 0.06 g (45%) de un sólido blanco. pf: 146 – 147°C.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H, H-1, NCC H), 7.99 – 7.89 (m, 2H, H_{Cl-Ph}, C₆H₄), 7.71 – 7.55 (m, 2H, H_{Cl-Ph}, C₆H₄), 5.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H, H-3, CH₂OH), 4.62 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H-2, NCC H_2).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 149.33, 135.55, 132.78, 129.84, 121.60, 121.08, 54.98.

EM (FAB⁺) m/z [M⁺] calculado para C₉H₈ClN₃O: 209.0356; observado [M+1]: 210.0411.

7.1.1.5. (1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol 2e.



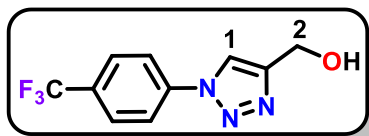
Se pesó 0.018 g de CuCN (0.1974 mmol) y 0.14 g de NaN₃ (2.1058 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido 4-metoxifenil-borónico (1.3161 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

Se adicionó 0.04 g de ascorbato de sodio (0.1974 mmol) y posteriormente 0.2 mL de alcohol propargílico (3.2903 mmol). Se obtuvo 0.0852 g (31.5%) de un sólido blanco. pf: 128 – 129°C

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.56 (s, 1H, H-1, NCC H), 7.88–7.70 (m, 2H, H_{Ar}, C₆H₄), 7.18–7.05 (m, 2H, H_{Ar}, C₆H₄), 4.60 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H-2, CCH₂), 3.82 (s, 3H, H-4, COCH₃).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 159.18, 148.93, 130.27, 121.66, 121.01, 114.91, 55.58, 55.03.

7.1.1.6. (1-(4-Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol 2f.



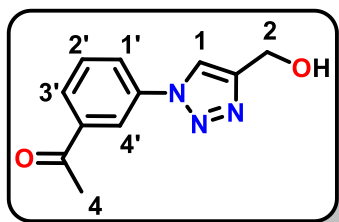
Se pesó 0.0142 g de CuCN (0.1580 mmol) y 0.11 g de NaN₃ (2.1060 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido 4-(trifluorometil)fenil-borónico (1.3161 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

Se adicionó 0.0313 g de ascorbato de sodio (0.1580 mmol) y posteriormente 0.2 mL de alcohol propargílico (2.6325 mmol). Se obtuvo 0.1110 g (43%) de un sólido blanco.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.82 (s, 1H, H-1, NCCH), 8.43–7.62 (m, 4H, H_{Ar}, C₆H₄), 5.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H, H-3, CH₂OH), 4.64 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H-2, CCH₂).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 149.63, 139.56, 134.72, 127.21, 123.96, 121.25, 120.38, 55.00.

7.1.1.7. 1-(3-(4-(Hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ona 2g.



Se pesó 0.01 g de CuCN (0.0915 mmol) y 0.063 g de NaN₃ (0.9758 mmol). Se adicionó gota a gota 0.1 g de ácido (3-acetil-fenil)-borónico (0.6099 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

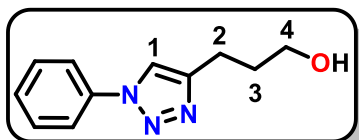
Se adicionó 0.02 g de ascorbato de sodio (0.0915 mmol) y posteriormente 0.11 mL de alcohol propargílico (1.8296 mmol, 3 eq). Se obtuvo 0.08 g (60%) de un sólido blanco. pf: 129 – 130°C.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.65 (s, 1H, H-1, NCCH), 8.21 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-4', CCH), 7.99 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H, H-3', CCH), 7.85 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H, H-1', CCH), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-2', CHCH), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-3, CH₂OH), 4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H, H-2, CCH₂), 2.5 (s, 3H, H-4, COCH₃).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 197.22, 149.38, 138.23, 137.05, 130.44, 127.97, 124.26, 121.27, 119.28, 55.05, 26.94.

EM (FAB⁺) m/z [M^+] calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 217.0851; observado [$\text{M}+1$]: 218.0934.

7.1.1.8. 3-(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2a'.



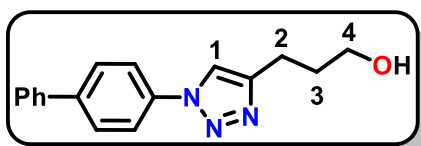
Se pesó 0.0220 g de CuCN (0.2460 mmol) y 0.16 g de NaN_3 (2.4604 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido-fenil-borónico (1.6403 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH .

Se adicionó 0.0490 g de ascorbato de sodio (0.2460 mmol) y posteriormente 0.23 mL de 4-pentin-1-ol (2.4604 mmol). Se obtuvo 0.072 g (21.6%) de un líquido viscoso ligeramente amarillo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.86 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.79–7.64 (m, 2H, H_{Ph} , C_6H_5), 7.64–7.30 (m, 3H, H_{Ph} , C_6H_5), 4.23 (s, 1H, H-5, CH_2OH), 3.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-4, HOCH_2), 2.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2, NCCH_2), 2.01 (m, 2H, H-3, CH_2CH_2).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.33, 136.98, 129.61, 128.47, 120.25, 119.39, 61.24, 31.99, 21.89.

7.1.1.9. 3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2b'.



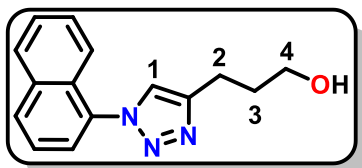
Se pesó 0.0140 g de CuCN (0.1515 mmol) y 0.0985 g de NaN_3 (1.5150 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido [1,1'-bifenil]-4-il-borónico (1.0100 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH .

Se adicionó 0.0300 g de ascorbato de sodio (0.1515 mmol) y posteriormente 0.13 mL de 4-pentin-1-ol (1.5150 mmol). Se obtuvo 0.0694 g (25%) de un sólido blanco.

^1H RMN (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.41 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.80–7.49 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Bi-Ph}}$, C_{12}H_9), 7.41–7.13 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Bi-Ph}}$, C_{12}H_9), 4.38 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5, CH_2OH), 3.30 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-4, HOCH_2), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2, NCCH_2), 1.75–1.52 (m, 2H, H-3, CH_2CH_2).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 148.19, 139.97, 138.84, 136.05, 129.10, 128.01, 126.74, 120.21, 120.07, 60.07, 32.12, 21.73.

7.1.1.10. 3-(1-Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2c'.



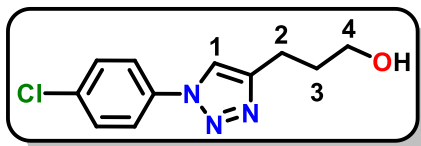
Se pesó 0.0156 g de CuCN (0.1744 mmol) y 0.1134 g de NaN₃ (1.7443 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido naftalen-1-il-borónico (1.1629 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

Se adicionó 0.0346 g de ascorbato de sodio (0.1744 mmol) y posteriormente 0.16 mL de 4-pentin-1-ol (1.7443 mmol). Se obtuvo 0.0528 g (17.7%) de un líquido viscoso ligeramente amarillo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91–7.80 (m, 2H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 7.65 (s, 1H, H-1, NCC_H), 7.56–7.39 (m, 5H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 4.00 (s, 1H, H-5, CH₂OH), 3.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-4, HOCH₂), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-2, NCC_H), 2.10–1.93 (m, 2H, H-3, CH₂CH₂).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.55, 133.99, 133.67, 130.12, 128.37, 128.14, 127.70, 126.90, 124.87, 123.81, 123.34, 122.21, 61.40, 32.07, 21.94.

7.1.1.11. 3-(1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2d'.



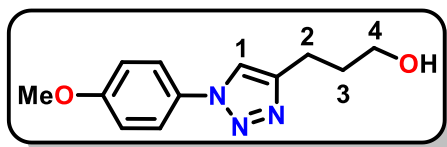
Se pesó 0.0172 g de CuCN (0.1918 mmol) y 0.1247 g de NaN₃ (1.9185 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido (4-clorofenil)-borónico (1.2790 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH.

Se adicionó 0.0380 g de ascorbato de sodio (0.1918 mmol) y posteriormente 0.2 mL de 4-pentin-1-ol (1.9185 mmol). Se obtuvo 0.1334 g (44%) de un sólido blanco. pf: 91 – 92.5°C.

^1H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, H-1, NCC_H), 7.66–7.55 (m, 2H, H_{Cl-Ph}, C₆H₄), 7.52–7.35 (m, 2H, H_{Cl-Ph}, C₆H₄), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 3H, H-5, H-4, CH₂OH, HOCH₂), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-2, NCC_H), 2.02–1.87 (m, 2H, H-3, CH₂CH₂).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.62, 135.56, 134.25, 129.84, 121.50, 119.30, 61.40, 31.98, 21.96.

7.1.1.12. 3-(1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2e'.



Se pesó 0.0177 g de CuCN (0.1974 mmol) y 0.1283 g de NaN_3 (1.9742 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido 4-metoxifenilborónico (1.3161 mmol) diluido en 2.0 mL de

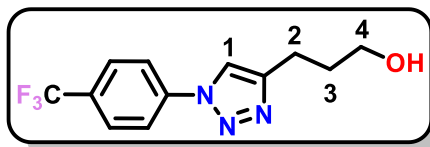
MeOH .

Se adicionó 0.0391 g de ascorbato de sodio (0.1974 mmol) y posteriormente 0.2 mL de 4-pentin-1-ol (1.9742 mmol). Se obtuvo 0.1005 g (33%) de un sólido ligeramente amarillo. pf: 48 – 49°C.

^1H RMN (200 MHz, CD_3Cl_3) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.63–7.52 (m, 2H, H_{MeOPh} , C_6H_4), 7.01–6.91 (m, 2H, H_{MeOPh} , C_6H_4), 4.23 (s, 1H, H-5, CH_2OH), 3.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-4, HOCH_2), 2.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2, NCCH_2), 2.08–1.92 (m, 2H, H-3, CH_2CH_2).

^{13}C RMN (50 MHz, CD_3Cl_3) δ (ppm): 159.50, 148.10, 130.45, 121.83, 119.52, 114.58, 61.20, 55.48, 32.00, 21.87.

7.1.1.13. 3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol 2f'.



Se pesó 0.0141 g de CuCN (0.1579 mmol) y 0.1027 g de NaN_3 (1.5795 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (1.0530 mmol) diluido en 2.0 mL de

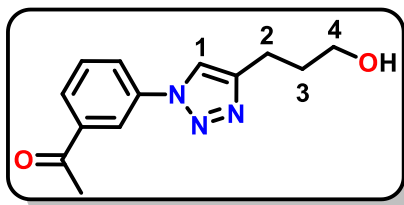
MeOH .

Se adicionó 0.0313 g de ascorbato de sodio (0.1579 mmol) y posteriormente 0.15 mL de 4-pentin-1-ol (1.5795 mmol). Se obtuvo 0.056 g (20%) de un sólido blanco. pf: 67 – 68.5°C.

^1H RMN (200 MHz, CD_3Cl_3) δ (ppm): 7.91 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.83 (dd, $J = 23.3$, 8.6 Hz, 4H, H_{Ar} , C_6H_4), 3.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-4, HOCH_2), 3.24 (s, 1H, H-5, CH_2OH), 2.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2, NCCH_2), 2.03 (m, 2H, H-3, CH_2CH_2).

^{13}C RMN (50 MHz, CD_3Cl_3) δ (ppm): 148.97, 139.57, 127.15, 127.08, 120.33, 119.23, 61.59, 32.00, 22.05.

7.1.1.14. 1-(3-(4-(3-Hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ona 2g'.



Se pesó 0.0164 g de CuCN (0.1830 mmol) y 0.1189 g de NaN_3 (1.8296 mmol). Se adicionó gota a gota 0.2 g de ácido (3-acetil-fenil)-borónico (1.2197 mmol) diluido en 2.0 mL de MeOH .

Se adicionó 0.0363 g de ascorbato de sodio (0.1830 mmol) y posteriormente 0.2 mL de 4-pentin-1-ol (1.8296 mmol). Se obtuvo 0.0628 g (21%) de un sólido blanco.

^1H RMN (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.66 (s, 1H, H-1, NCCH), 8.32 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4', CCH), 8.10 (ddd, $J = 8.0, 1.9, 0.9$ Hz, 1H, H-3', CCH), 7.98 (dd, $J = 4.5, 3.7$ Hz, 1H, H-2', CHCH), 7.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1', CCH), 4.60 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-5, CH_2OH), 3.49 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-4, HOCH_2), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2, NCCH_2), 2.63 (s, 3H, H-5, COCH_3), 1.94–1.72 (m, 2H, H-3, CH_2CH_2).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 197.18, 148.37, 138.18, 137.11, 130.38, 127.84, 124.07, 120.33, 119.01, 60.10, 32.08, 26.92, 21.75.

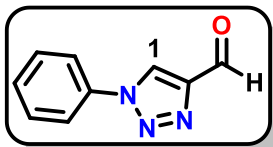
7.2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OXIDACIÓN DEL GRUPO HIDROXILO

7.2.1. OXIDACION CON MnO_2

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, MnO_2 (150.0 mmol), 10.0 mmol del triazol correspondiente (ver 7.1) y 30.0 mL de AcOEt , se deja reaccionar durante 1 h a reflujo en baño de aceite.

Terminado el tiempo de reacción la mezcla es purificada por columna cromatográfica empleando AcOEt .

7.2.1.1. 1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído 3a.



Se pesó 0.75 g (8.5621 mmol) de MnO₂, 0.1 g (0.5708 mmol) del triazol (1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2a** y 30.0 mL de AcOEt.

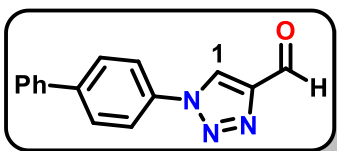
Se obtuvo 0.095 g (96%) de un sólido blanco.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.23 (s, 1H, H-2, CCHO), 8.59 (s, 1H, H-1, CNCH), 7.83–7.75 (m, 2H, H_{Ph}, C₆H₅), 7.64–7.51 (m, 3H, H_{Ph}, C₆H₅).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 185.09, 148.23, 136.26, 130.13, 123.30, 120.98.

EM (FAB⁺) *m/z* [M⁺] calculado para C₉H₇N₃O: 173.0589; observado [M+1]: 174.0646.

7.2.1.2. 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído 3b.



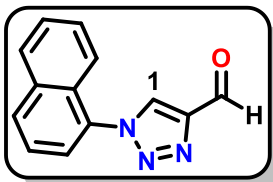
Se pesó 0.6290 g (7.2346 mmol) de MnO₂, 0.1212 g (0.4823 mmol) del triazol (1-[1,1'-Bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2b** y 30.0 mL de AcOEt.

Se obtuvo 0.0856 g (71%) de un sólido blanco. pf: 173 – 174°C

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.24 (s, 1H, H-2, CHO), 8.58 (s, 1H, H-1, CCH), 7.88–7.75 (m, 4H, H_{Bi-Ph}, C₁₂H₉), 7.66–7.58 (m, 2H, H_{Bi-Ph}, C₁₂H₉), 7.54–7.40 (m, 3H, H_{Bi-Ph}, C₁₂H₉).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 185.15, 142.99, 139.38, 135.30, 129.20, 128.72, 128.38, 127.23, 126.98, 123.13, 121.30.

7.2.1.3. 1-(Naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído 3c.



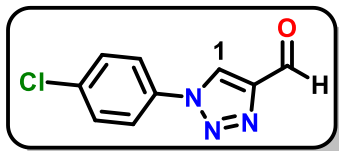
Se pesó 0.4782 g (5.5000 mmol) de MnO₂, 0.0826 g (0.3667 mmol) del triazol 1-(Naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2c** y 30.0 mL de AcOEt.

Se obtuvo 0.0668 g (82%) de un sólido ligeramente café. pf: 125 – 126°C

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.30 (s, 1H, H-2, CHO), 8.49 (s, 1H, H-1, CCH), 8.12–7.94 (m, 2H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 7.66–7.52 (m, 5H, H_{Naft}, C₁₀H₇).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 185.10, 147.69, 134.24, 132.76, 131.31, 128.56, 128.43, 128.16, 127.83, 127.48, 125.03, 123.77, 121.82.

7.2.1.4. 1-(4-Clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3d**.



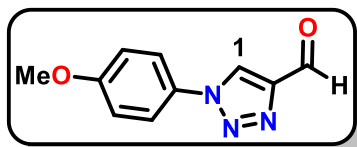
Se pesó 0.3732 g (4.2932 mmol) de MnO_2 , 0.06 g (0.2862 mmol) del triazol (1-(4-Clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2d** y 30.0 mL de AcOEt.

Se obtuvo 0.0406 g (68%) de un sólido blanco. pf: 154 – 155°C

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.22 (s, 1H, H-2, CHO), 8.56 (s, 1H, H-1, CCH), 7.79–7.72 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Cl-Ph}}$, C_6H_4), 7.60–7.53 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Cl-Ph}}$, C_6H_4).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 184.95, 148.37, 135.91, 134.72, 130.38, 123.17, 122.19.

7.2.1.5. 1-(4-Metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3e**.



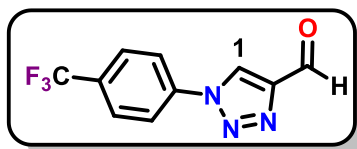
Se pesó 0.5414 g (6.2275 mmol) de MnO_2 , 0.0852 g (0.4152 mmol) del triazol (1-(4-Metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2e** y 30.0 mL de AcOEt.

Se obtuvo 0.0406 g (68%) de un sólido blanco. pf: 186 – 187°C.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.21 (s, 1H, H-2, CHO), 8.47 (s, 1H, H-1, NCC), 7.73–7.64 (m, 2H, H_{MeOPh} , C_6H_4), 7.11–7.03 (m, 2H, H_{MeOPh} , C_6H_4), 3.89 (s, 3H, H-3, OCH_3).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 185.23, 160.72, 148.19, 123.23, 122.63, 115.19, 55.83.

7.2.1.6. 1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3f**.



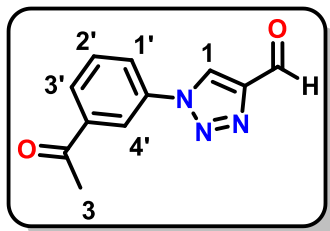
Se pesó 0.5952 g (6.8465 mmol) de MnO_2 , 0.1110 g (0.4564 mmol) del triazol (1-(4-Trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2f** y 30.0 mL de AcOEt.

Se obtuvo 0.0406 g (68%) de un sólido blanco. pf: 186 – 187°C

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.23 (s, 1H, H-2, CHO), 8.81 (s, 1H, H-1, NCCCH), 8.05–7.98 (m, 2H, H_{Ar} , C_6H_4), 7.94–7.84 (m, 2H, H_{Ar} , C_6H_4).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 184.95, 148.33, 138.68, 127.46, 123.63, 121.08, 120.57, 119.92.

7.2.1.7. 1-(3-Acetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído 3g.



Se pesó 0.4803 g (5.5242 mmol) de MnO_2 , 0.08 g (0.3683 mmol) del triazol 1-(3-(4-(Hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ona **2g** y 30.0 mL de AcOEt.

Se obtuvo 0.0406 g (68%) de un sólido blanco. pf: 186 – 187°C.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.13 (s, 1H, H-2, CHO), 9.71 (s, 1H, H-1, NCCCH), 8.56–8.44 (m, 1H, H-4', CCH), 8.25 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.0$ Hz, 1H, H-3', CHCH), 8.18–8.05 (m, 1H, H-1', CCH), 7.79 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-2', CHCH), 2.68 (s, 3H, H-3, COCH_3).

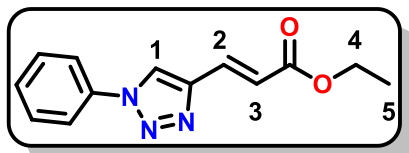
$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 196.99, 184.95, 147.62, 138.21, 136.27, 130.51, 128.85, 126.49, 125.00, 120.19, 26.94.

7.3. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS SUSTRATOS α,β -INSATURADOS

7.3.1. REACCIÓN DE HORNER-WADSWORTH-EMMONS

En un matraz redondo de tres bocas provisto de agitación magnética y refrigerante se pesa 1.5 eq de NaH, el sistema es sellado y purgado bajo atmósfera de N_2 ; se adiciona THF anhidro vía cánula a $0^\circ C$, la mezcla se mantiene en agitación durante 10 minutos. Posteriormente se adiciona 1.1 eq de trietilfosfonoacetato gota a gota dejando reaccionar durante 10 minutos, seguido de 1.0 eq del aldehído (ver 7.2.1) correspondiente (**2a-g**) manteniendo la temperatura de adición a $0^\circ C$. Finalmente se eleva la temperatura en un rango de 60 a $70^\circ C$ dejando el sistema a reflujo durante 24 h. El curso de la reacción es monitoreado por cromatografía en capa fina. Terminada la materia prima se deja alcanzar la temperatura ambiente para adicionar una solución saturada de NH_4Cl . Se realiza la extracción de la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 30.0 mL), se seca con Na_2SO_4 y es concentrada a presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna en un sistema hexano-acetato de etilo, 95:5.

7.3.1.1. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4a**.

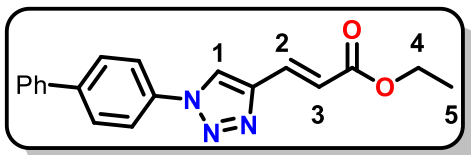


Se pesó 0.035 g de NaH (1.4446 mmol). Se adicionaron 0.2 mL de trietilfosfonoacetato (1.1565 mmol) y 0.1669 g (0.9638 mmol) del 1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3a**. Se obtuvo 0.1729 g (74%) de un sólido blanco. pf: $138 - 139^\circ C$

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.15 (s, 1H, H-1, $NCCH$), 7.78–7.68 (m, 3H, H_{Ph} , H-2, C_6H_5 , $NCCH$), 7.60–7.45 (m, 3H, H_{Ph} , C_6H_5), 6.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3, $COCH$), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4, OCH_2), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5, CH_2CH_3).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.67, 144.27, 136.72, 132.05, 129.98, 129.23, 121.24, 120.80, 120.64, 60.77, 14.38.

7.3.1.2. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) 4b.

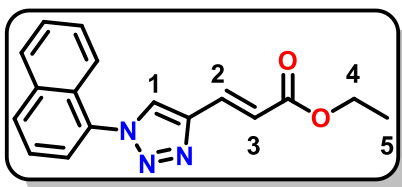


Se pesó 0.0124 g de NaH (0.5151 mmol). Se adicionaron 0.1 mL de trietilfosfonoacetato (0.3777 mmol) y 0.0856 g (0.3434 mmol) del 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3b**. Se obtuvo 0.0305 g (28%) de un sólido blanco. pf: 109 – 110°C

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, 1H, H-1, NCC*H*), 7.97–7.35 (m, 10H, H_{Bi-Ph}, H-2, C₁₂H₉, NCC*H*), 6.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3, COC*H*), 4.28, (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-4, OC*H*₂), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-5, CH₂CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.71, 144.34, 142.25, 139.57, 135.76, 132.04, 129.14, 128.56, 128.20, 127.20, 121.11, 120.90, 60.80, 14.41.

7.3.1.3. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) 4c.



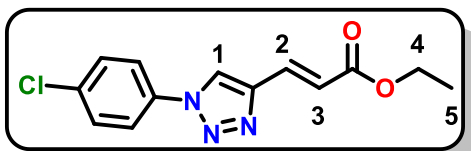
Se pesó 0.0110 g de NaH (0.4485 mmol). Se adicionaron 0.06 mL de trietilfosfonoacetato (0.3292 mmol) y 0.0668 g (0.2992 mmol) del 1-(Naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3c**. Se obtuvo 0.0588 g (67%) de un sólido ligeramente amarillo.

pf: 163 – 164°C

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (s, 1H, H-1, NCC*H*), 8.05–7.92 (m, 2H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 7.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2, NCC*H*), 7.63–7.53 (m, 5H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 6.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3, COC*H*), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-4, OC*H*₂), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-5, CH₂CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.63, 143.55, 134.20, 133.22, 132.09, 130.76, 128.41, 128.10, 127.24, 125.87, 125.02, 123.58, 122.10, 120.71, 60.70, 14.35.

7.3.1.4. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) 4d.



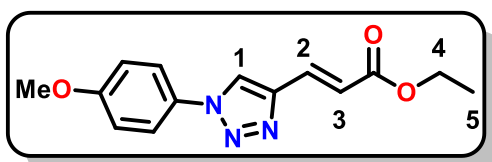
Se pesó 0.01 g de NaH (0.2933 mmol). Se adicionaron 0.05 mL de trietilfosfonoacetato

(0.2151 mmol) y 0.0406 g (0.1956 mmol) del 1-(4-Clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3d**. Se obtuvo 0.0305 g (28%) de un sólido blanco. pf: 100 – 101°C

¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.08 (s, 1H, H-1, NCC*H*), 7.76–7.67 (m, 3H, H_{Cl-Ph}, H-2, C₆H₄, NCC*H*), 7.57–7.48 (m, 2H, H_{Cl-Ph}, C₆H₄), 6.77 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, H-3, COC*H*), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-4, OC*H*₂), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-5, CH₂C*H*₃).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 165.74, 132.54, 130.01, 123.64, 122.15, 121.99, 119.69, 60.31, 14.16.

7.3.1.5. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) 4e.

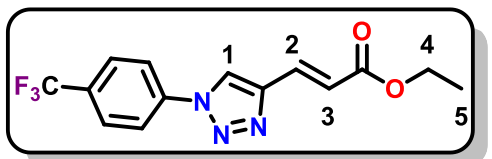


Se pesó 0.01 g de NaH (0.5536 mmol). Se adicionaron 0.1 mL de trietilfosfonoacetato (0.4060 mmol) y 0.075 g (0.3691 mmol) del 1-(4-Metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3e**. Se obtuvo 0.0695 g (69%) de un sólido blanco. pf: 125 – 126°C

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (s, 1H, H-1, NCC*H*), 7.76–7.59 (m, 3H, H_{MeOPh}, C₆H₄, H-2, C*C**H*), 7.06–6.98 (m, 2H, H_{MeOPh}, C₆H₄), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3, COC*H*), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-4, OC*H*₂), 3.86 (s, 1H, H-6, OC*H*₃), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-5, CH₂C*H*₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.60, 160.09, 144.03, 132.18, 129.99, 122.14, 121.42, 120.38, 114.89, 60.63, 55.65, 14.30.

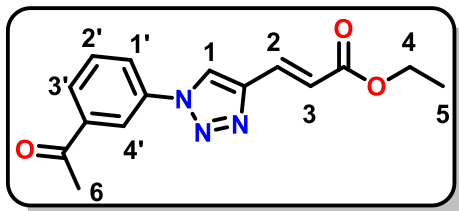
7.3.1.6. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) 4f.



Se pesó 0.01 g de NaH (0.3701 mmol). Se adicionaron 0.1 mL de trietilfosfonoacetato (0.2714 mmol) y 0.075 g (0.2467 mmol) del 1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3f**. Se obtuvo 0.0332 g (39%) de un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.18 (s, 1H, H-1, NCH), 7.96–7.80 (m, 4H, H_{Ar} , C_6H_4), 7.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2, CCH), 6.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3, COCH), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4, OCH_2), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5, CH_2CH_3).

7.3.1.7. Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(3-acetilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) 4g.



Se pesó 0.01 g de NaH (0.4475 mmol). Se adicionaron 0.1 mL de trietilfosfonoacetato (0.3281 mmol) y 0.0642 g (0.2983 mmol) del 1-(3-Acetilfenil-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-

carbaldehído **3g** Se obtuvo 0.0204 g (24%) de un sólido blanco. pf: 154 – 155°C

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.32 (s, 1H, H-1, NCCH), 8.35 (s, 1H, H-4', CHCH), 8.11 (ddd, $J = 13.2, 5.0, 0.9$ Hz, 2H, H-2', H-3', CHCH), 7.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1', NCCH), 7.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2, CCH), 6.67 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3, COCH), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4, OCH_2), 2.65 (s, 3H, H-6, COCH_3), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5, CH_2CH_3).

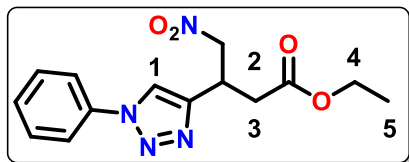
$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 197.07, 165.72, 143.61, 138.26, 136.55, 132.54, 130.61, 128.66, 124.50, 123.69, 119.74, 119.37, 60.29, 26.91, 14.14.

7.4. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS NITROESTERES.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesa 8.0 eq de nitrometano y se adicionan 2 gotas de TMG, se deja reaccionar durante 15 minutos.

En otro matraz pesar 1.0 eq de los compuestos α,β -insaturados (**4a-g**), la mezcla del primer matraz es adicionada gota a gota al compuesto α,β -insaturado, se deja reaccionar durante 2 h, la reacción es monitoreada por CCF. Terminado el tiempo de reacción se lleva a cabo la purificación por columna cromatográfica empleando los siguientes sistemas Hexano–AcOEt (9:1, 8:2 y 7:3).

7.4.1. 4-Nitro-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) butanoato de etilo **5a**.



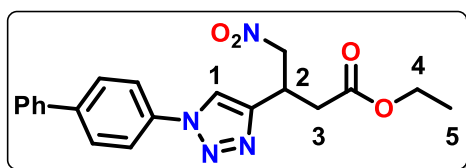
Se adicionaron 0.3 mL de CH_3NO_2 (5.6860 mmol) y 2 gotas de TMG. Se pesó 0.1729 g (0.7107 mmol) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-

4-il) **4a**. Se obtuvo 0.1017 g (47%) de un sólido blanco.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.76 – 7.67 (m, 2H, H_{Ph}, C₆H₅), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 4.91 (dd, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 2H, H-2', O₂NCH₂), 4.27 (m, 1H, H-2, CCH), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-4, OCH₂), 2.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3, COCH₂), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-5, CH₂CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 170.78, 145.96, 136.87, 129.85, 128.99, 120.59, 120.43, 77.71, 61.16, 36.28, 31.74, 14.19.

7.4.2. 3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo 5b.



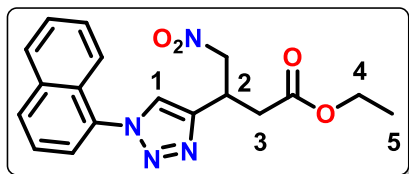
Se adicionaron 0.1 mL de CH₃NO₂ (0.7640 mmol) y 2 gotas de TMG. Se pesó 0.0305 g (0.0955 mmol) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) **4b**.

Se obtuvo 0.0418 g (26%) de un sólido blanco.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.82 – 7.69 (m, 4H, H_{Bi-Ph}, C₁₂H₉), 7.67 – 7.57 (m, 2H, H_{Bi-Ph}, C₁₂H₉), 7.53 – 7.33 (m, 3H, H_{Bi-Ph}, C₁₂H₉), 5.01 – 4.80 (m, 2H, H-2', O₂NCH₂), 4.30 (m, 1H, H-2, CCH), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-4, OCH₂), 3.08 – 2.80 (m, 2H, H-3, COCH₂), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, H-5, CH₂CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 170.83, 146.08, 142.04, 139.65, 136.02, 129.12, 128.46, 128.12, 127.19, 120.90, 120.37, 77.77, 61.21, 36.33, 31.82, 14.23.

7.4.3. 3-(1-Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo 5c.



Se adicionaron 0.1 mL de CH₃NO₂ (1.6040 mmol) y 2 gotas de TMG. Se pesó 0.0588 g (0.2005 mmol) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) **4b**. Se obtuvo 0.0377 g (18%) de

un sólido blanco.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 – 7.89 (m, 2H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 7.85 (s, 1H, H-1, NCCH), 7.70 – 7.40 (m, 5H, H_{Naft}, C₁₀H₇), 5.06 – 4.86 (m, 2H, H-2', O₂NCH₂),

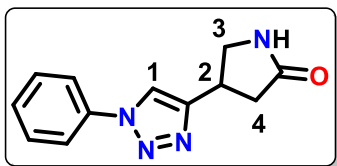
4.31 (m, 1H, H-2, CCH), 4.22 – 4.07 (m, 2H, H-4, OCH₂), 3.11 – 2.86 (m, 2H, H-3, COCH₂), 1.24 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 3H, H-5, CH₂CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.79, 145.24, 134.21, 133.51, 130.61, 128.53, 128.38, 128.07, 127.18, 125.01, 124.91, 123.65, 122.16, 77.88, 61.15, 36.38, 31.87, 14.22.

7.5. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCION DE LOS PRECURSORES LACTAMICOS DE GABA.

En un matraz provisto de agitación magnética se pesa 0.5 eq de NiCl₂·6H₂O se adicionan 10.0 mL de MeOH y se deja en agitación durante 15 minutos posteriormente se agregan 0.2 eq de NaBH₄ y se deja reaccionar durante 15 minutos más, se agrega 1.0 eq del nitroéster correspondiente y 3.5 eq más de NaBH₄ dejando reaccionar durante 1 h posteriormente se adicionan 3.5 eq más de NaBH₄ y se deja reaccionar durante 30 minutos más, terminado el tiempo de reacción se concentra el crudo de reacción y posteriormente se realizan extracciones con AcOEt y NH₄Cl, las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ y se concentran a vacío. El crudo de reacción es purificado en un sistema Hexano–AcOEt (75:25).

7.5.1. 4-(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona 6a.



Se pesó 0.0110 g de NiCl₂·6H₂O (0.0821 mmol), se adicionaron 10.0 mL de MeOH y se pesó 0.001 g de NaBH₄ (0.0328 mmol). Se agregó 0.0500 g del 4-Nitro-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) butanoato de etilo **5a**.

Se adicionan 0.0440 g más de NaBH₄ (1.1502 mmol) agregados en dos partes. Se obtuvo 0.0210 g (56%) de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.65 (s, 1H, H-1, NCC_H), 7.82 – 7.75 (m, 2H, H_{Ph}, C₆H₅), 7.67 (s, 1H, H-5, CONH), 7.53 – 7.47 (m, 2H, H_{Ph}, C₆H₅), 7.42 – 7.35 (m, 1H, H_{Ph}, C₆H₅), 3.72 (dt, *J* = 16.0, 8.1 Hz, 1H, H-3, NHCH₂), 3.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3, NHCH₂), 3.36 (m, 1H, H-2, NCC_H), 2.57 – 2.47 (m, 1H, H-4, COCH₂), 2.43 – 2.32 (m, 1H, H-4, COCH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.80, 149.78, 136.77, 129.97, 128.64, 120.23, 119.99, 47.38, 36.56, 31.34.

8. BIBLIOGRAFÍA

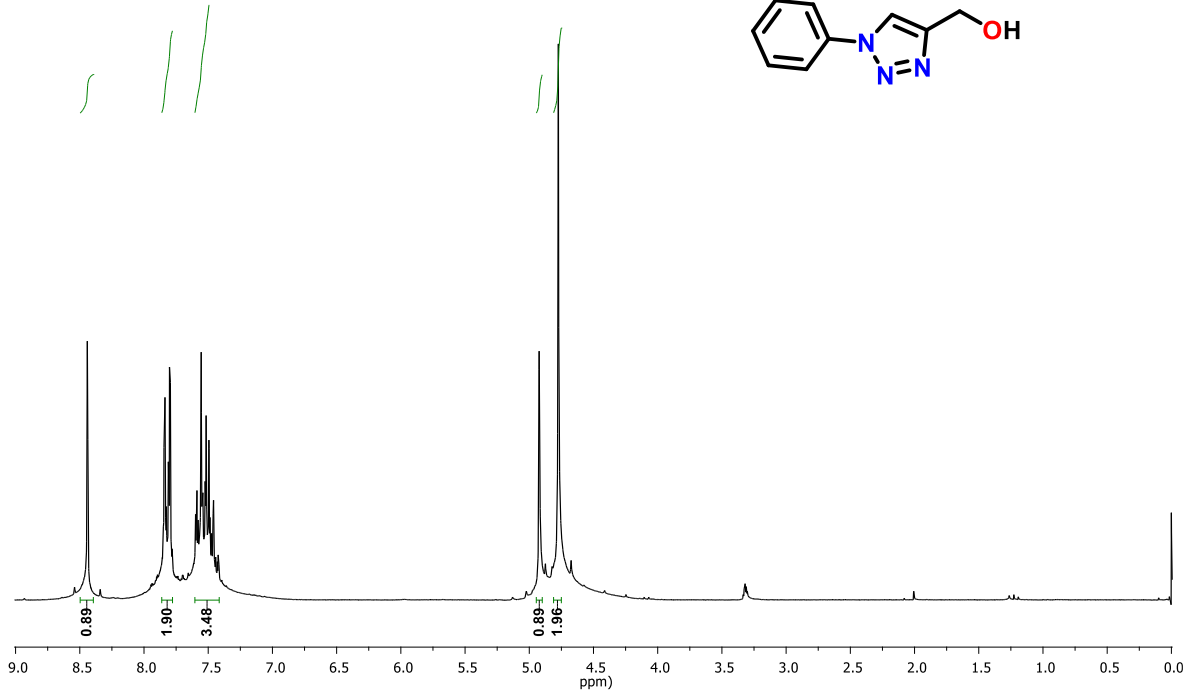
- (1) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30–54.
- (2) Kumar, R.; Yar, M. S.; Chaturvedi, S.; Srivastava, A. Triazole as Pharmaceuticals Potentials. *Int. J. PharmTech Res.* **2013**, *5* (4), 1844–1869.
- (3) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599.
- (4) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3057–3064.
- (5) Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. The Impact of Click Chemistry in Medicinal Chemistry. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7* (6), 489–501.
- (6) Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Khare, G. P.; Sidwell, R. W. Synthesis and Antiviral Activity of 1,2,4-Triazole-3-Thiocarboxamide and 1,2,4-Triazole-3-Carboxamidine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (8), 935–937.
- (7) Alvarez, R.; Velázquez, S.; San-Félix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. 1,2,3-Triazole-[2',5'-Bis-O-(Tert-Butyldimethylsilyl)- β -D-Ribofuranosyl]-3'-Spiro-5''-(4''-Amino-1'',2''-Oxathiole 2'',2''-Dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (24), 4185–4194.
- (8) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; et al. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolylphenyl)Oxazolidinones with Expanded Activity against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus Influenzae* and *Moraxella Catarrhalis*. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (5), 953–970.
- (9) Reddy, P. B.; Paul, D. V.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K.; Kumar, H. M. S.; Qazi, G. N. Design, Synthesis, and Biological Testing of 4 β -[(4-Substituted)-1,2,3-Triazol-1-Yl]Podophyllotoxin Analogues as Antitumor Agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2008**, *341* (2), 126–131.
- (10) Siwek, A.; Wujec, M.; Dobosz, M.; Jagiełło-wójtowicz, E.; Chodkowska, A.; Kleinrok, A.; Paneth, P. Synthesis and Pharmacological Properties of 4(5)-Substituted 5(4)-Amino-1,2,3-Triazoles. **2008**, *6* (1), 47–53.
- (11) Kadaba, P. K. 1,2,3-Triazolines and Triazoles, a New Class of Anticonvulsants. Drug Design and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (1), 196–203.

- (12) Bowery, N. G.; Smart, T. G. GABA and Glycine as Neurotransmitters: A Brief History. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147 Suppl*, S109–S119.
- (13) Cortes-Romero, C.; Galindo, F.; Galicia-Isasmendi, S.; Flores, A. GABA: ¿dualidad Funcional? Transición Durante El Neurodesarrollo. *Rev. Neurol.* **2011**, *52* (11), 665–675.
- (14) Solis-Añez, E.; Delgado-Luengo, W.; Hernández, M. L. Autismo, Cromosoma 15 y La Hipotesis de Disfuncion GABAérgica. Revision. *Invest. Clin.* **2007**, *48* (4), 529–541.
- (15) Ni, Z.; Chen, R. Transcranial Magnetic Stimulation to Understand Pathophysiology and as Potential Treatment for Neurodegenerative Diseases. *Transl. Neurodegener.* **2015**, *4* (22), 1–12.
- (16) Andalib, S.; Vafaei, M. S.; Gjedde, A. Parkinson's Disease and Mitochondrial Gene Variations: A Review. *J. Neurol. Sci.* **2014**, *346* (1–2), 11–19.
- (17) Janak, P. H.; Long, V. Extrasynaptic GABA_A Receptors and Alcohol. In *Neurobiology of Alcohol Dependence*; Elsevier Inc.: San Francisco, 2014; pp 251–265.
- (18) Coghlan, S.; Horder, J.; Inkster, B.; Mendez, M. A.; Murphy, D. G.; Nutt, D. J. Neuroscience and Biobehavioral Reviews GABA System Dysfunction in Autism and Related Disorders: From Synapse to Symptoms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2012**, *36* (9), 2044–2055.
- (19) Morales, C.; Pérez, M. A.; Fuenzalida, M. PAPEL DE LA TRANSMISIÓN GABAÉRGICA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA (Role of GABAergic Transmission in the Schizophrenia Pathophysiology). *Rev. Farmacol. Chile* **2015**, *8* (1), 26–34.
- (20) Benes, F. M.; Berretta, S. GABAergic Interneurons: Implications for Understanding Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* **2001**, *25* (1), 1–27.
- (21) Cousins, M. S.; Roberts, D. C. S.; Wit, H. de. GABAB Receptor Agonists for the Treatment of Drug Addiction: A Review of Recent Findings. *Drug Alcohol Depend.* **2002**, *65* (3), 209–220.
- (22) Van Gelder, N. M.; Elliott, K. a. Disposition of Gamma-Aminobutyric Acid Administered to Mammals. *J. Neurochem.* **1958**, *3* (2), 139–143.
- (23) Hawker, D. D.; Silverman, R. B. Synthesis and Evaluation of Novel Heteroaromatic Substrates of GABA Aminotransferase. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (19), 5763–5773.
- (24) Nielsen, L.; Brehm, L.; Krogsgaard-larsen, P. GABA Agonists and Uptake Inhibitors. Synthesis, Absolute Stereochemistry, and Enantioselectivity of (R)-(-)- and (S)-(+)-Homo-Symbol.b-Proline. *J. Med. Chem.* **1990**, *33* (1), 71–77.

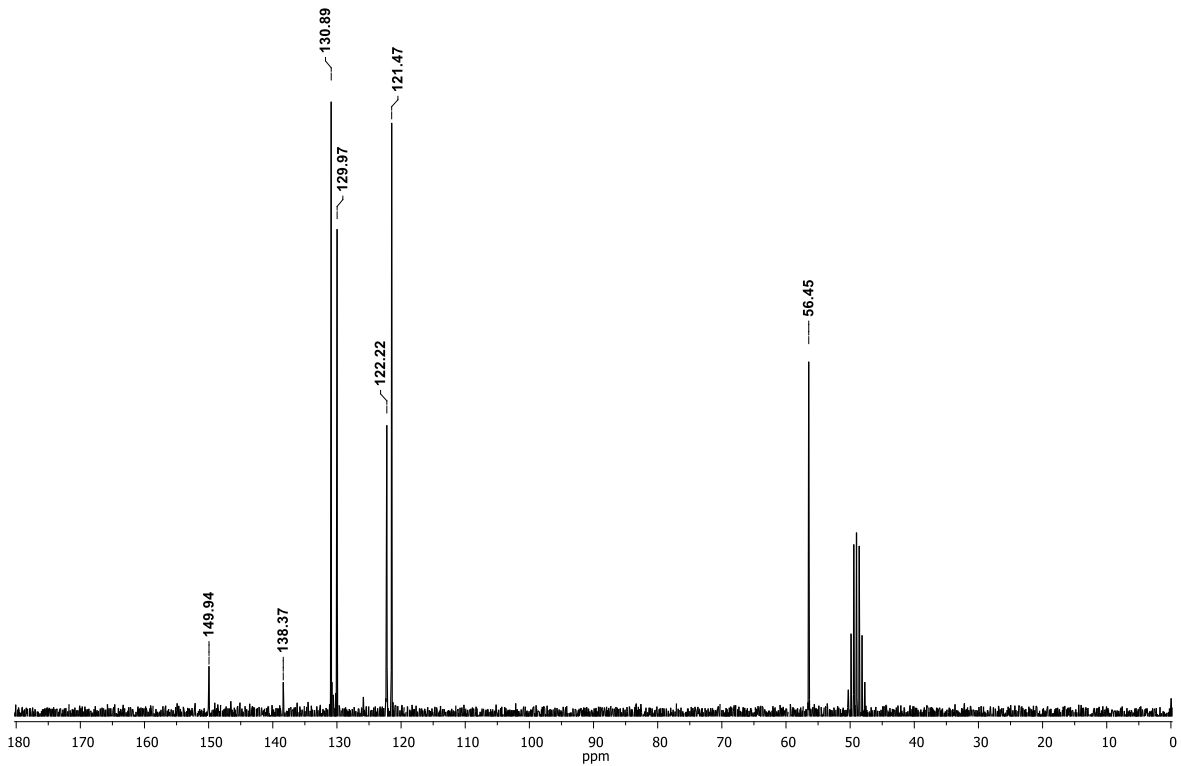
- (25) Kragler, A.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Novel Parent Structures for Inhibitors of the Murine GABA Transporters MGAT3 and MGAT4. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *519* (1–2), 43–47.
- (26) Steffan, T.; Renukappa-Gutke, T.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Design, Synthesis and SAR Studies of GABA Uptake Inhibitors Derived from 2-Substituted Pyrrolidine-2-Yl-Acetic Acids. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (6), 1284–1306.
- (27) Lu, H.; Silverman, R. B. Fluorinated Conformationally Restricted γ -Aminobutyric Acid Aminotransferase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (25), 7404–7412.
- (28) Díaz Peralta, L. “Diseño y Síntesis de Triazoles Como Inhibidores de La Enzima GABA-Aminotransferasa,” Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2017.
- (29) McKee, T.; McKee, J. R. *Bioquímica: Las Bases Moleculares de La Vida*; McGraw-Hill Interamericana, 2009.
- (30) Patiño Restrepo, J. F. *Metabolismo, Nutrición y Shock*; Médica Panamericana, 2006.
- (31) Roberts, E.; Frankel, S. γ -Aminobutyric Acid in Brain: Its Formation from Glutamic Acid. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187*, 55–63.
- (32) López-Muñoz, F.; Álamo González, C. *Historia de La Psicofarmacología*; Médica Panamericana: Madrid, 2007.
- (33) Mendoza Patiño, N. *Farmacología Médica*; Médica Panamericana, 2008.
- (34) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. Advances of Azide-Alkyne Cycloaddition-Click Chemistry over the Recent Decade. *Tetrahedron* **2016**, *72* (35), 5257–5282.
- (35) Ulloora, S.; Shabaraya, R.; Vasudeva, A. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Facile Synthesis of New Imidazo [1,2- a] Pyridines Carrying 1,2,3-Triazoles via Click Chemistry and Their Antiepileptic Studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (11), 3368–3372.
- (36) Tao, C. Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A. X.; Liu, L.; Guo, Q. X. Copper-Catalyzed Synthesis of Aryl Azides and 1-Aryl-1,2,3-Triazoles from Boronic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (20), 3525–3529.
- (37) Kolarovič, A.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. Tandem Catalysis: From Alkynoic Acids and Aryl Iodides to 1,2,3-Triazoles in One Pot. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2613–2618.
- (38) Mohammed, S.; Padala, A. K.; Dar, B. A.; Singh, B.; Sreedhar, B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. Recyclable Clay Supported Cu (II) Catalyzed Tandem One-Pot Synthesis of 1-Aryl-1,2,3-Triazoles. *Tetrahedron*

- 2012**, 68 (39), 8156–8162.
- (39) Oikawa, A.; Kindaichi, G.; Shimotori, Y.; Hoshi, M. First Synthesis of Both 1-Aryl-4-[(E)-Alk-1-Enyl]-1H-1,2,3-Triazoles and 1-Aryl-4-[(Z)-1-(Trimethylsilyl)Alk-1-Enyl]-1H-1,2,3-Triazoles: Assembly of π -Extended 1,2,3-Triazoles Using a Cross-Coupling/Click Reaction Sequence. *Tetrahedron* **2016**, 72 (29), 4205–4213.
- (40) Yang, D.; Fu, N.; Liu, Z.; Li, Y.; Chen, B. A Convenient Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition/Coupling of Alkynes, Phenylboronic Acids, and Sodium Azide Catalyzed by Cu(I)/Cu(II). *Synlett* **2007**, No. 2, 278–282.
- (41) Dai, Z. C.; Chen, Y. F.; Zhang, M.; Li, S. K.; Yang, T. T.; Shen, L.; Wang, J. X.; Qian, S. S.; Zhu, H. L.; Ye, Y. H. Synthesis and Antifungal Activity of 1,2,3-Triazole Phenylhydrazone Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (2), 477–486.
- (42) Wu, Y. M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q. Y. Regioselective Synthesis of Fluoroalkylated [1,2,3]-Triazoles by Huisgen Cycloaddition. *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125 (10), 1415–1423.

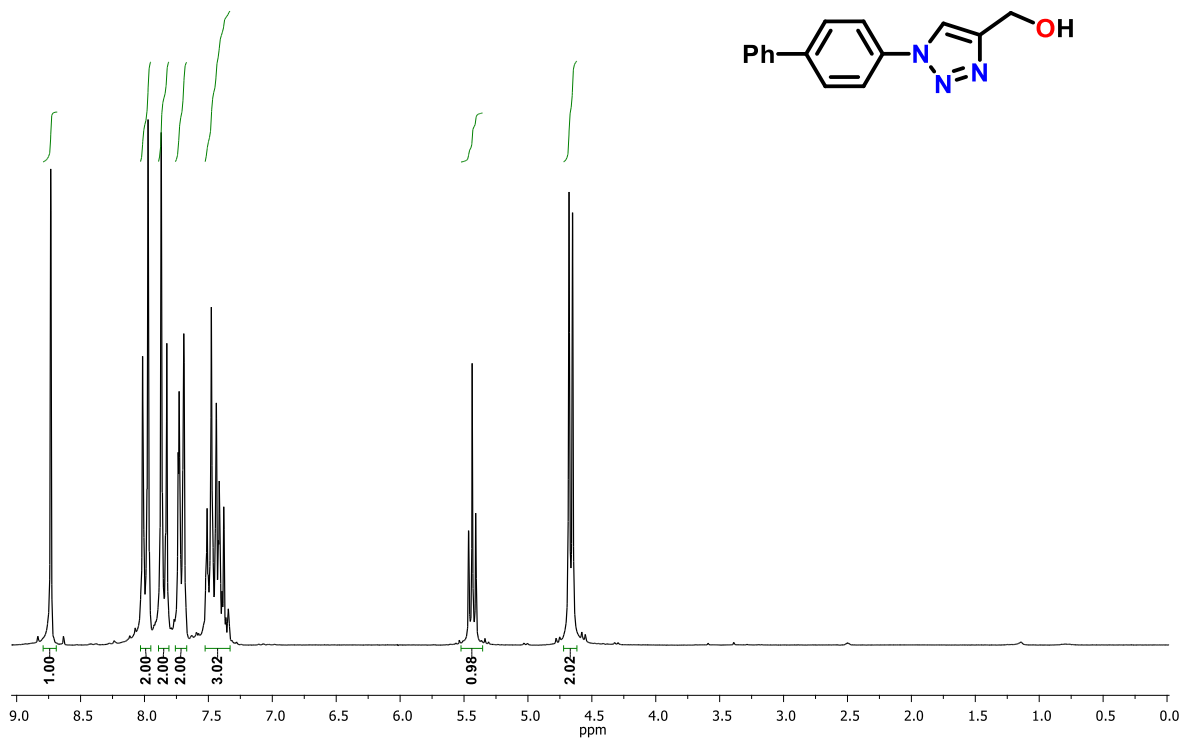
9. ESPECTROS DE RMN



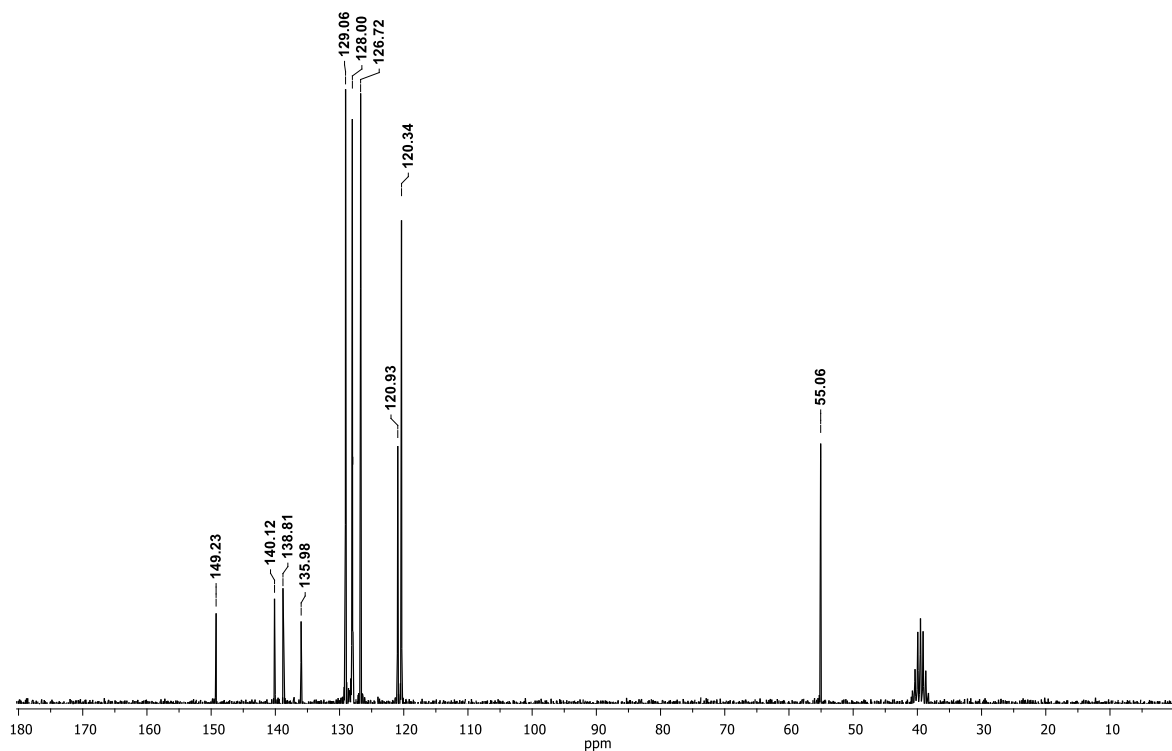
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CD₃OD) del (1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2a**.



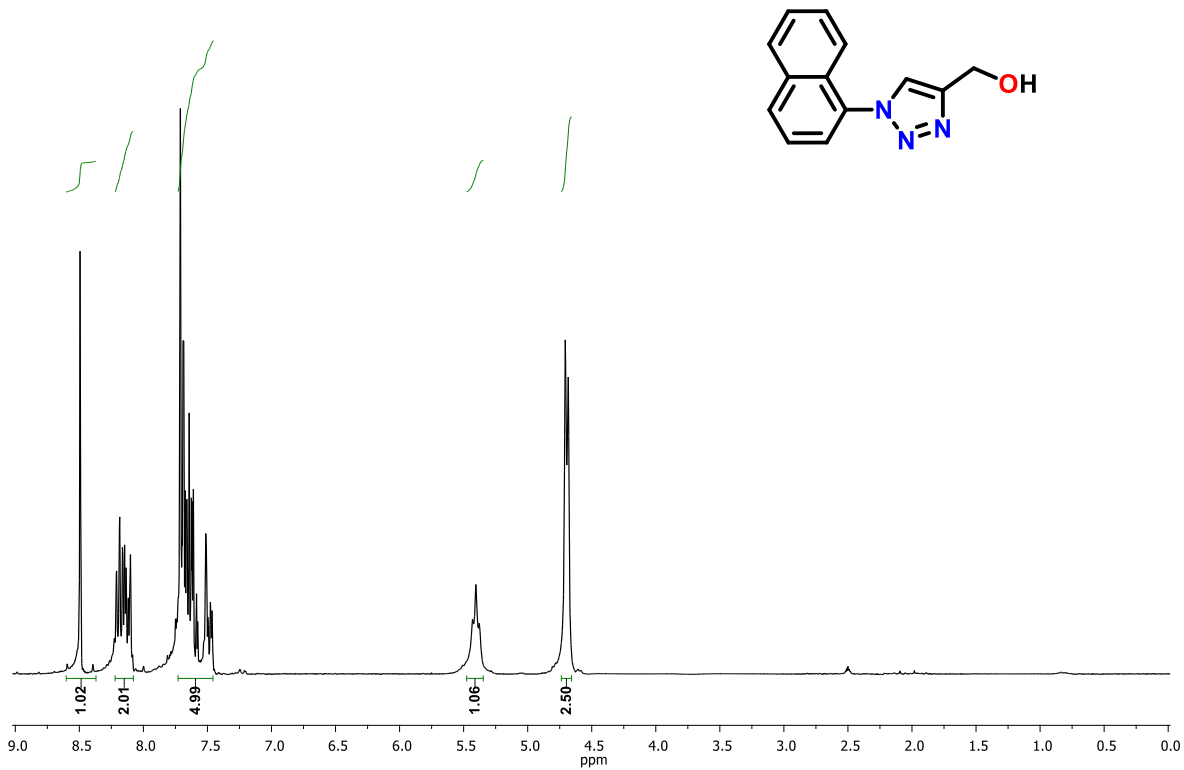
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CD₃OD) del (1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2a**.



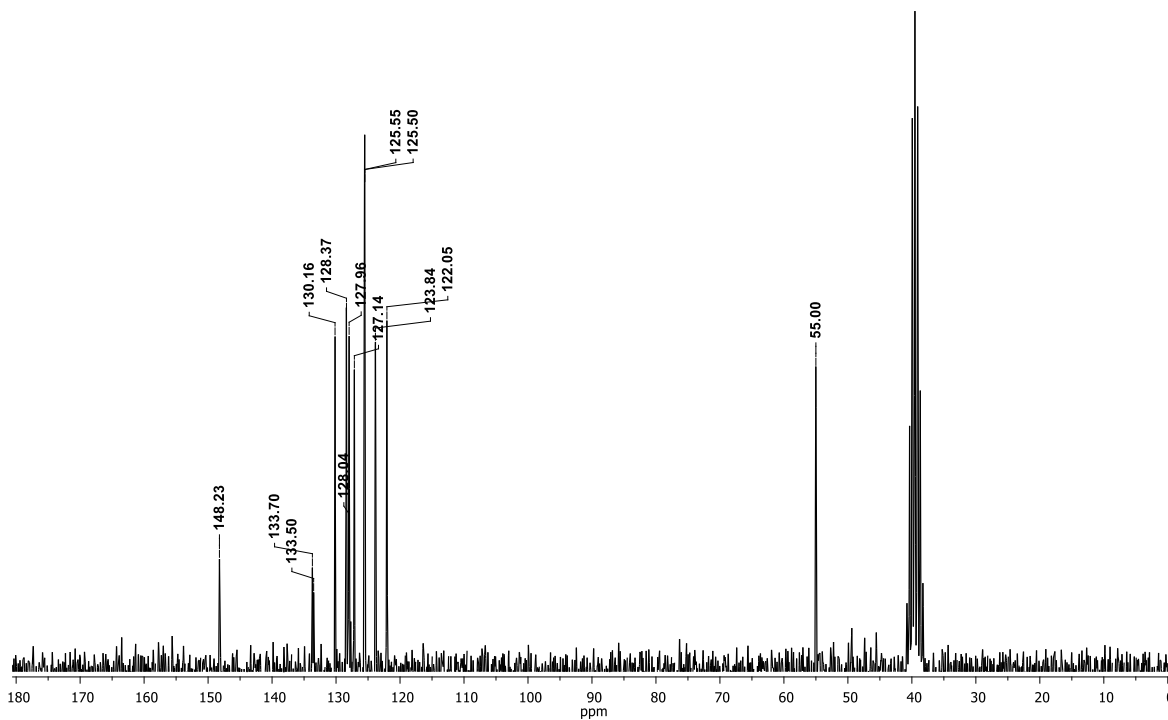
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del (1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2b**.



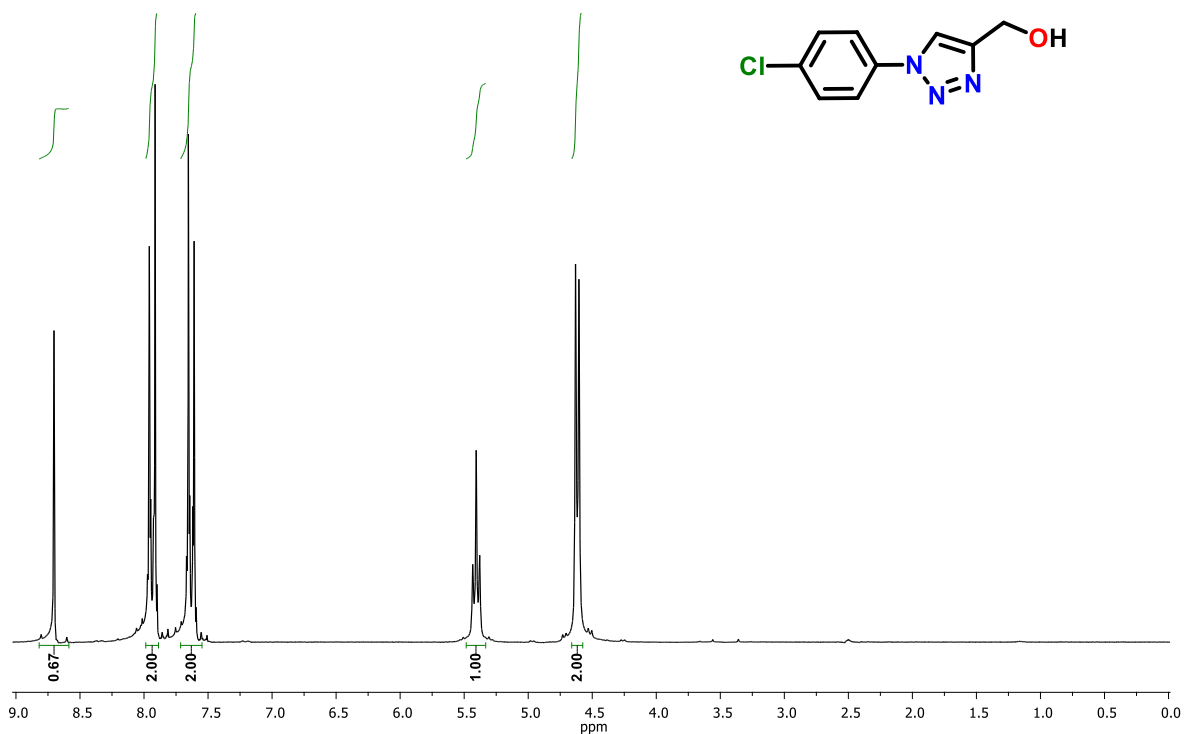
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del (1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2b**.



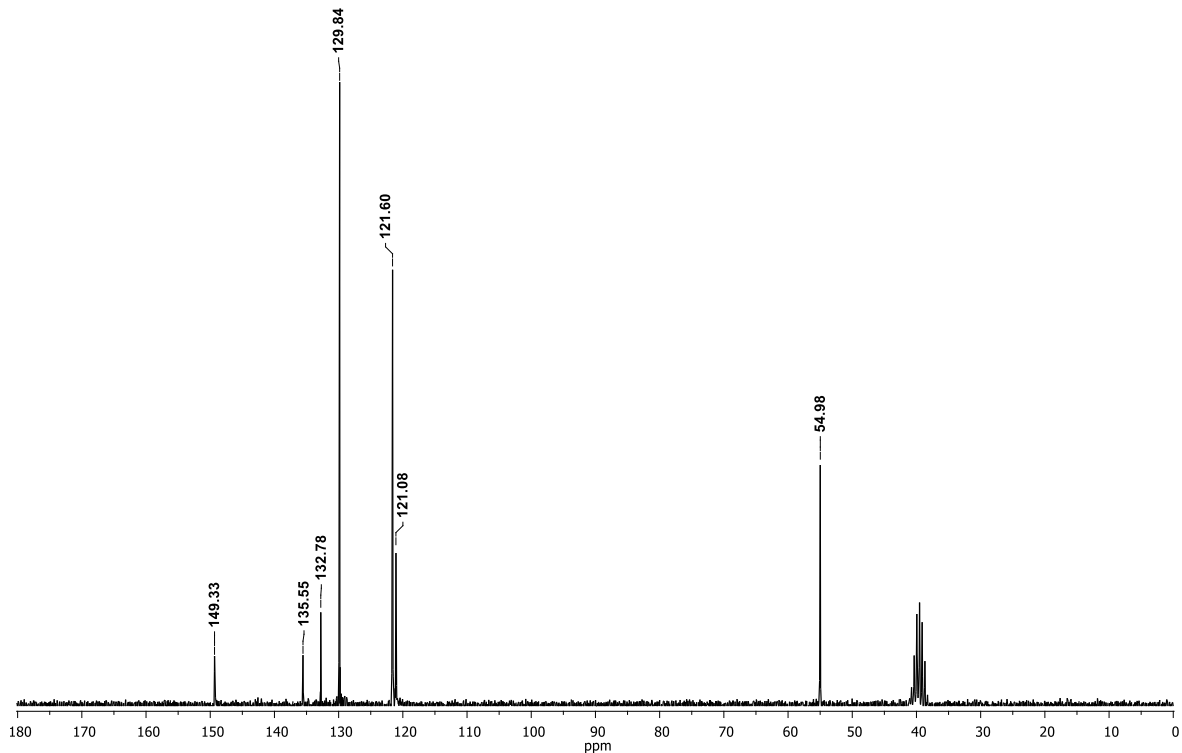
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del (1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2c**.



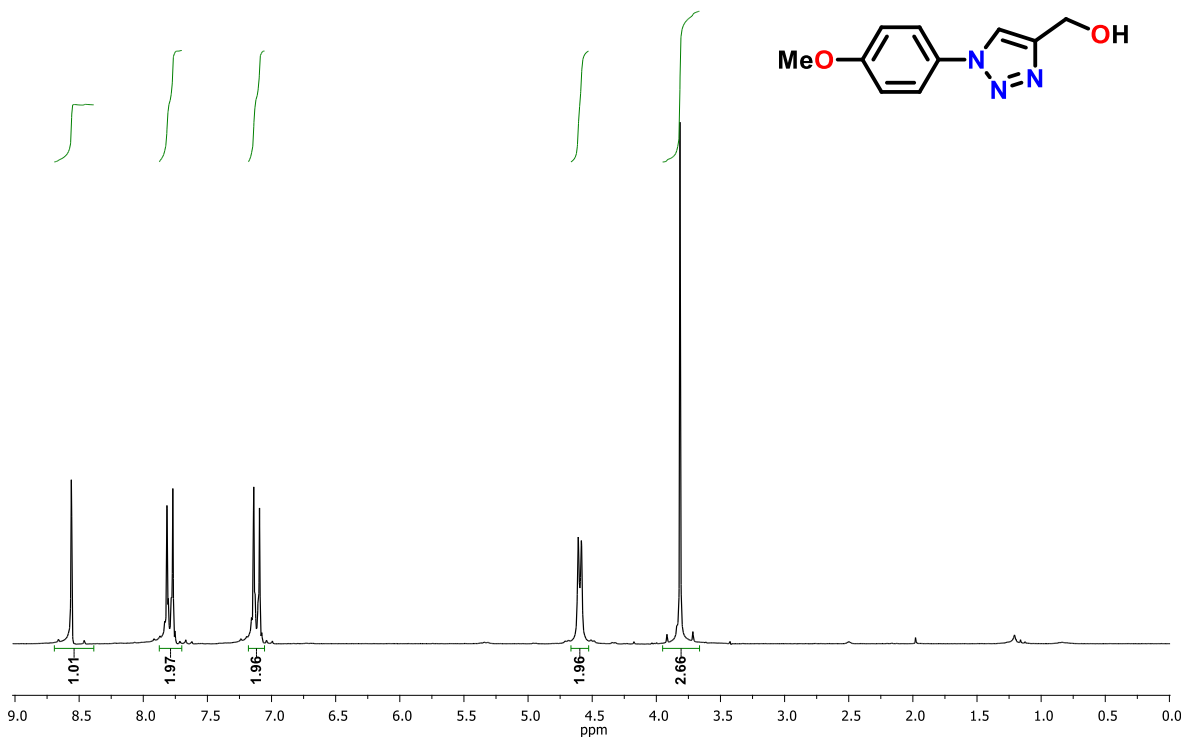
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del (1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2c**.



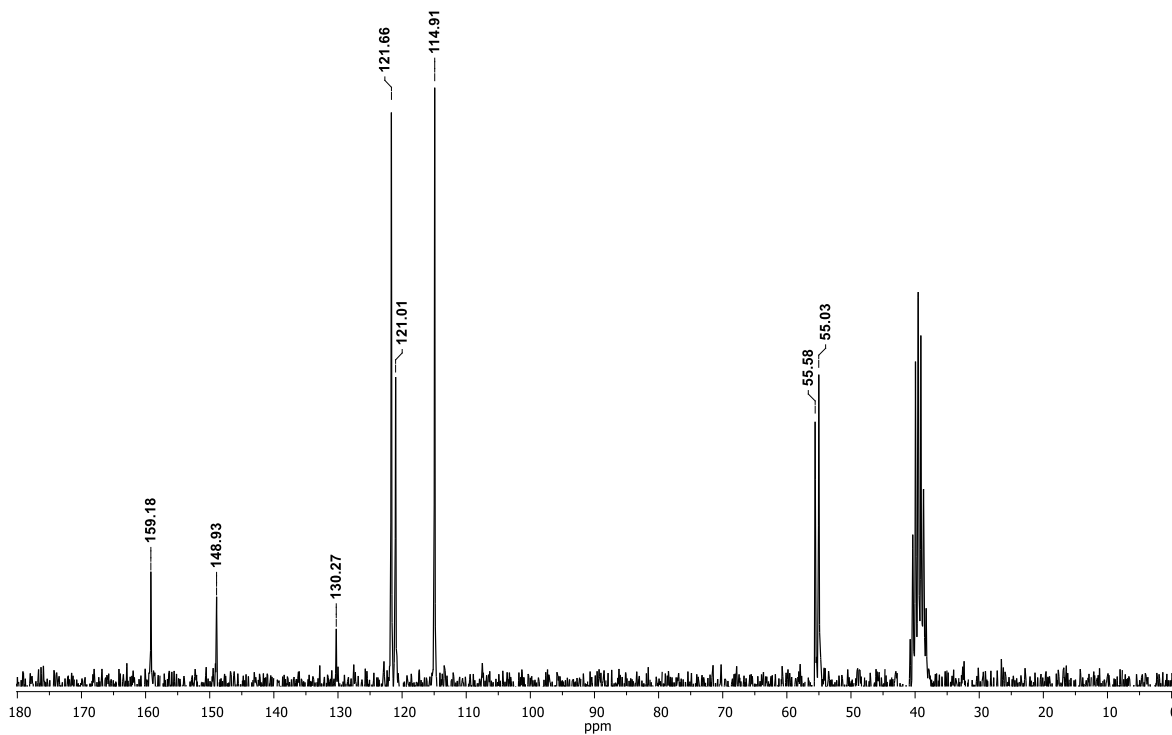
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del (1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2d**.



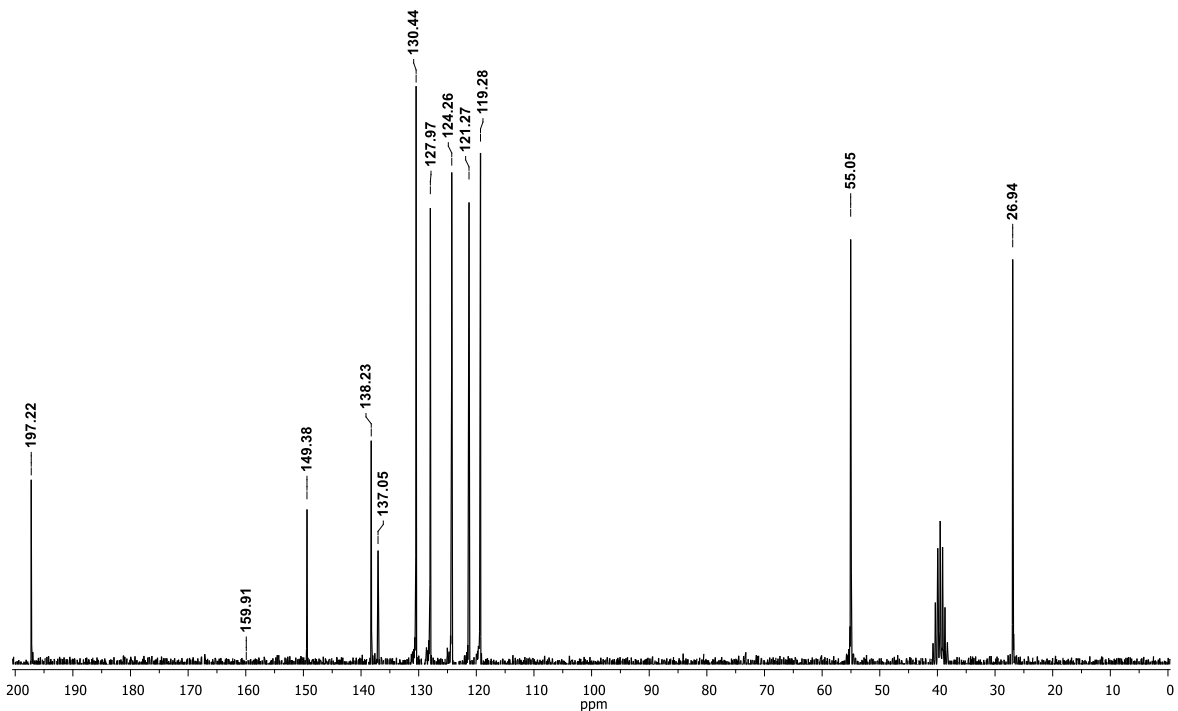
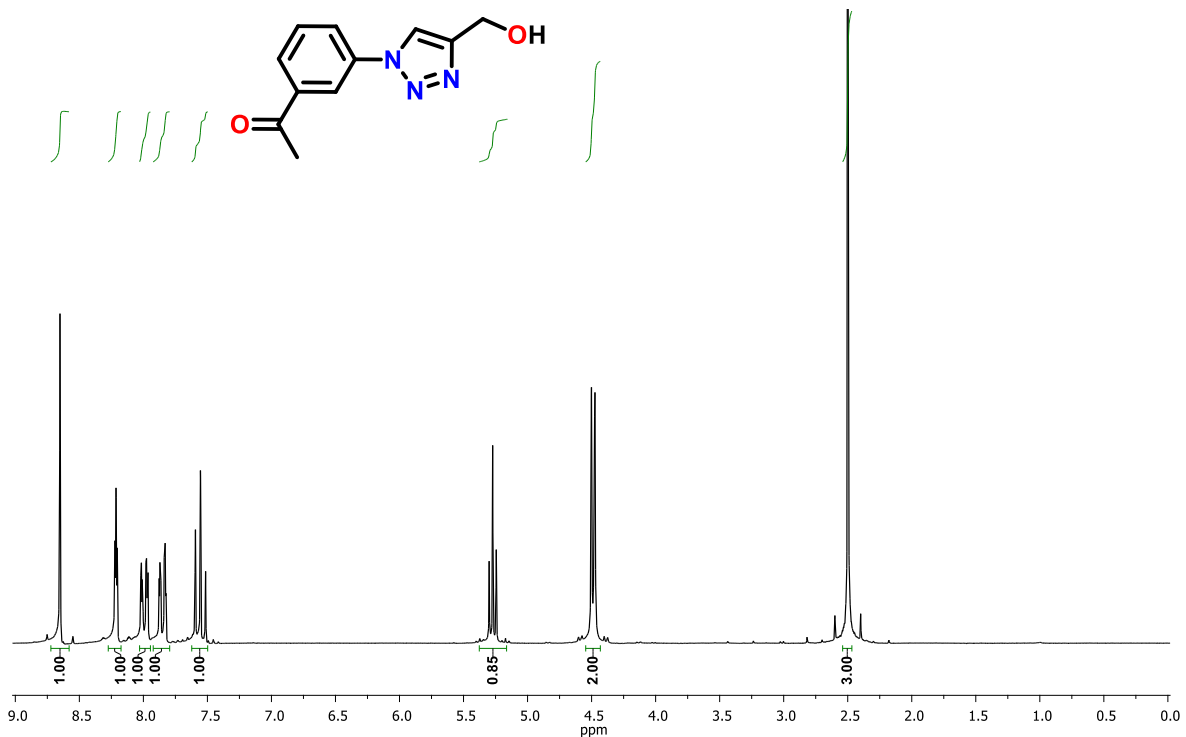
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del (1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2d**.

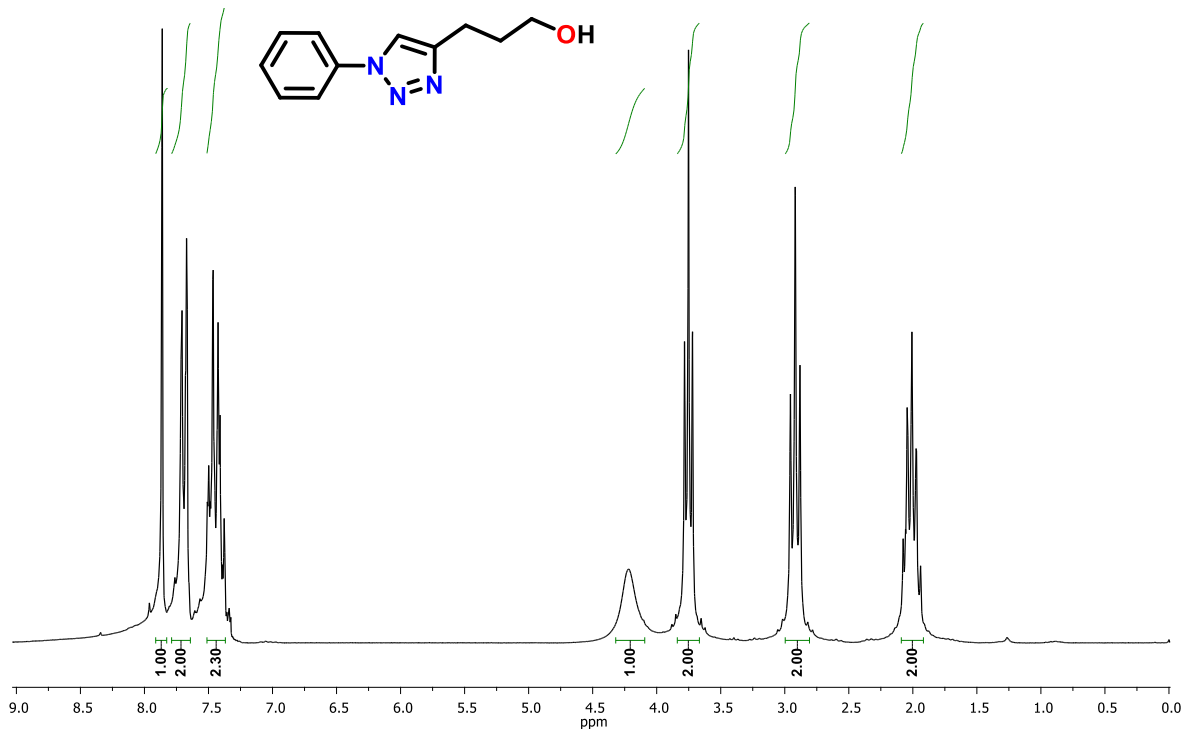


Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del (1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **2e**.

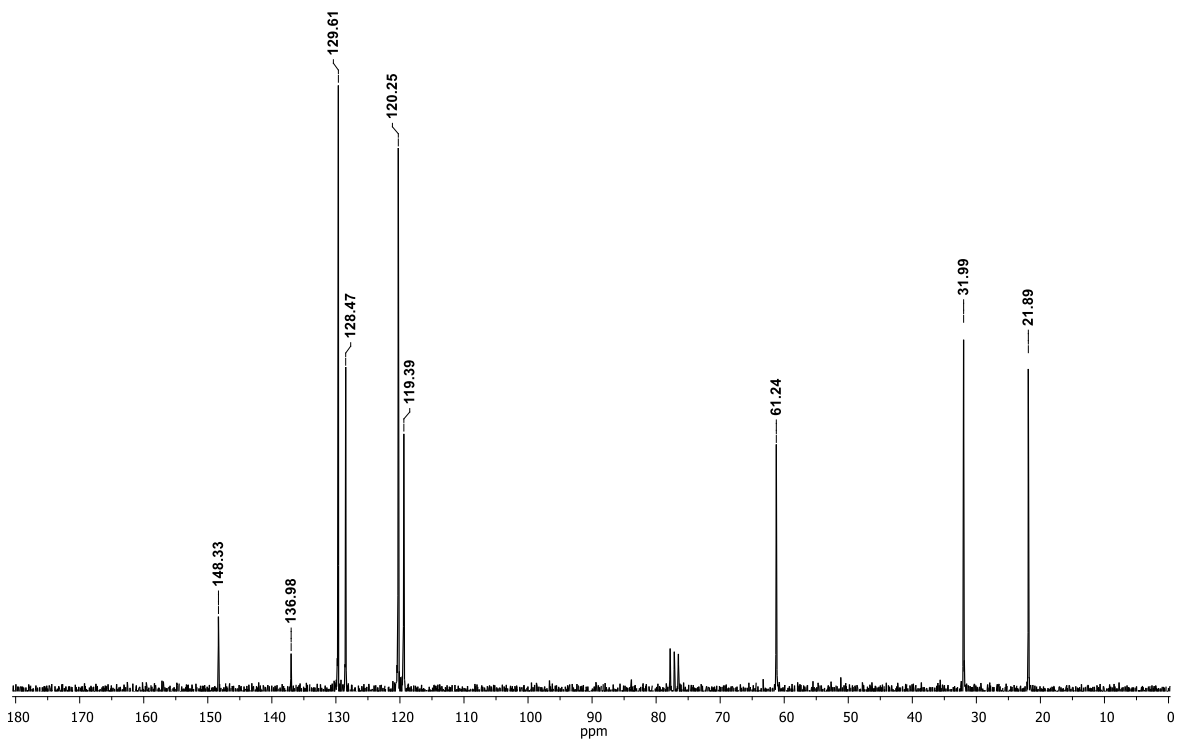


Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del (1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metanol **1e**.

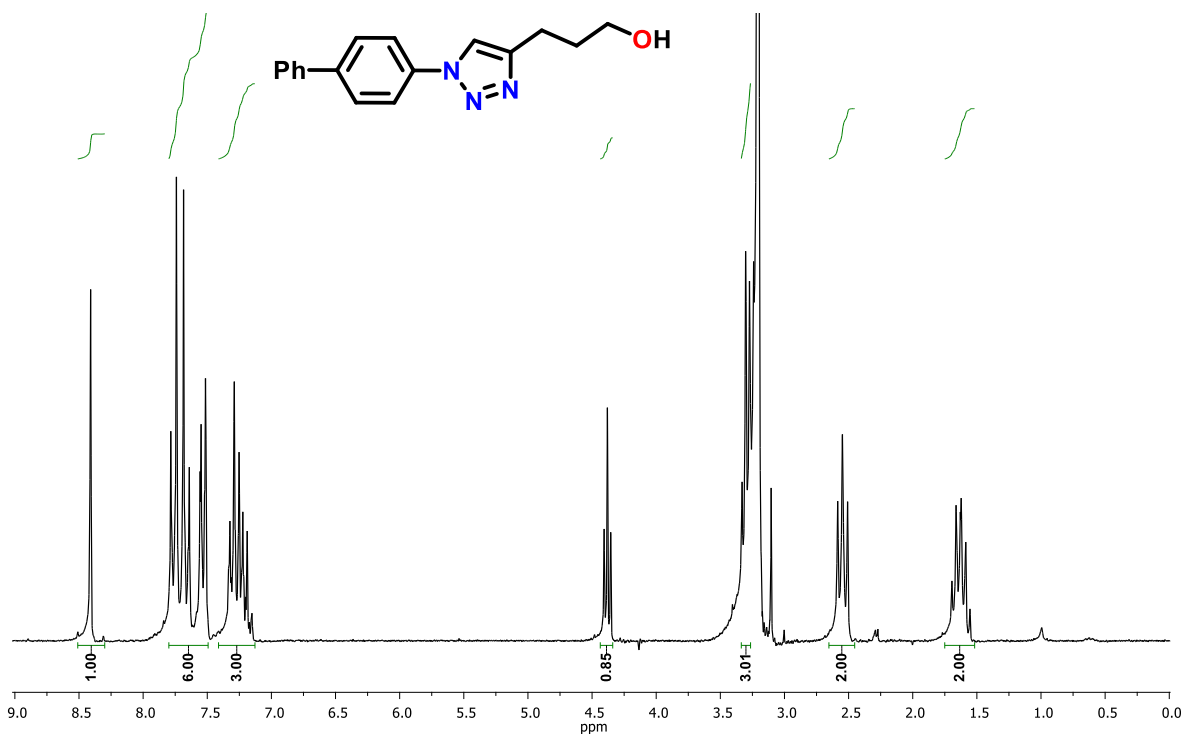




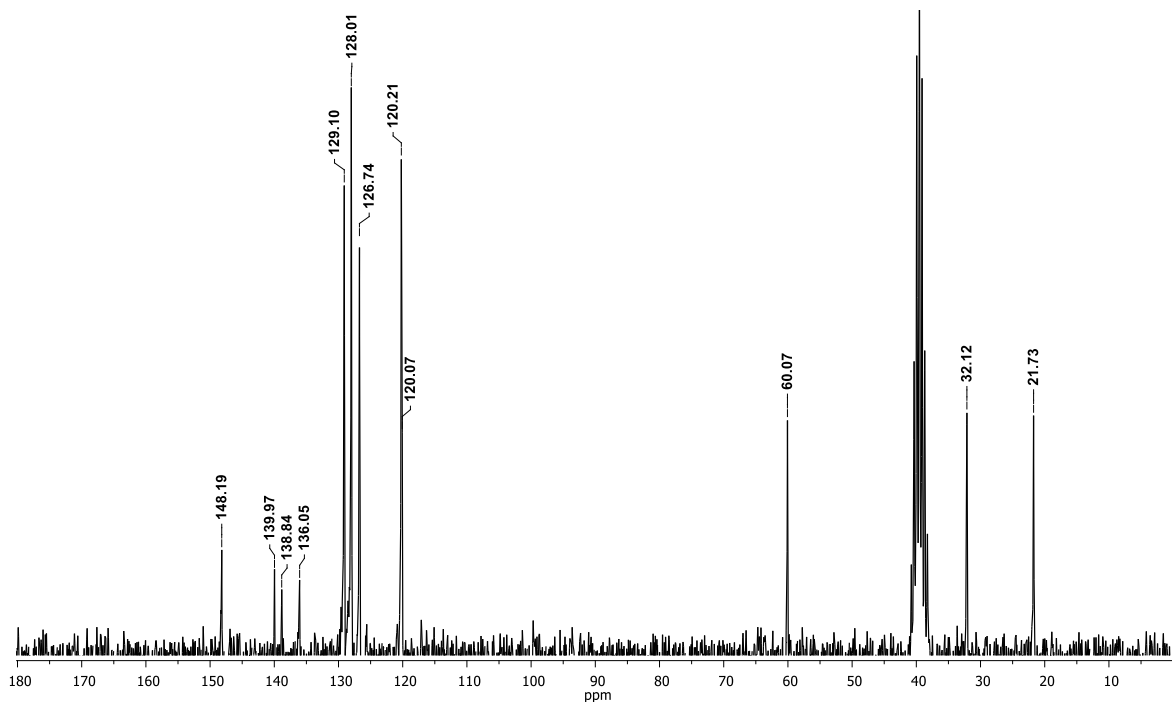
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2a'**.



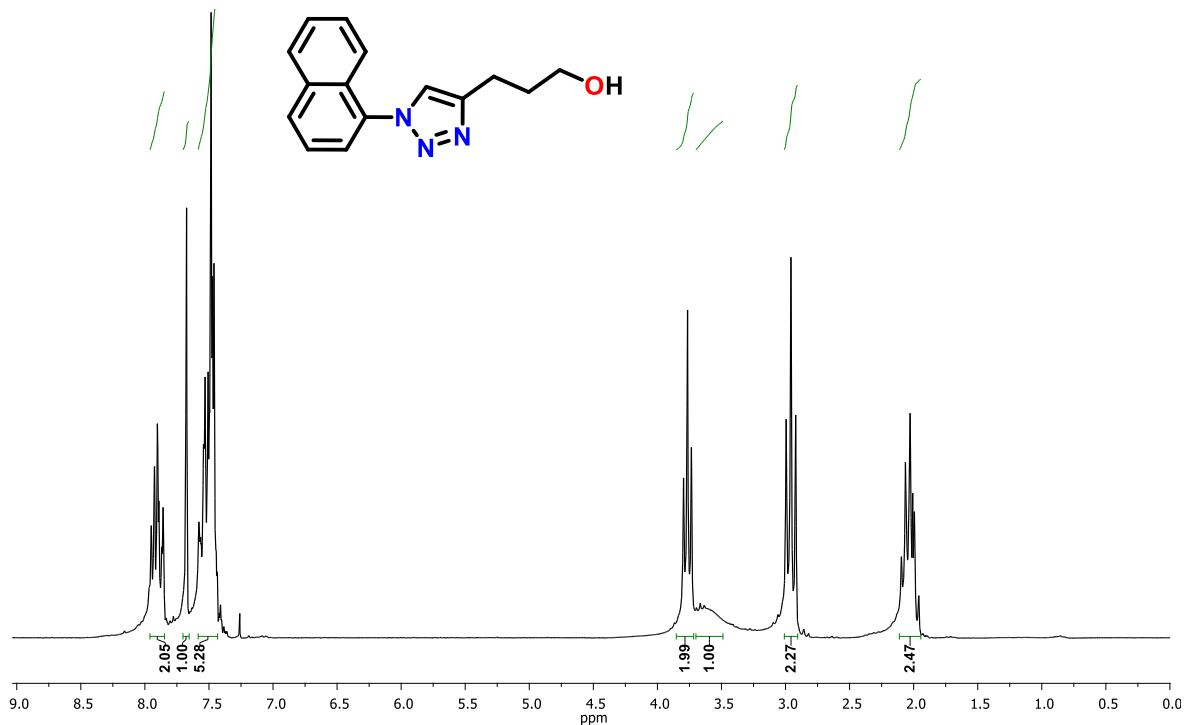
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2a'**.



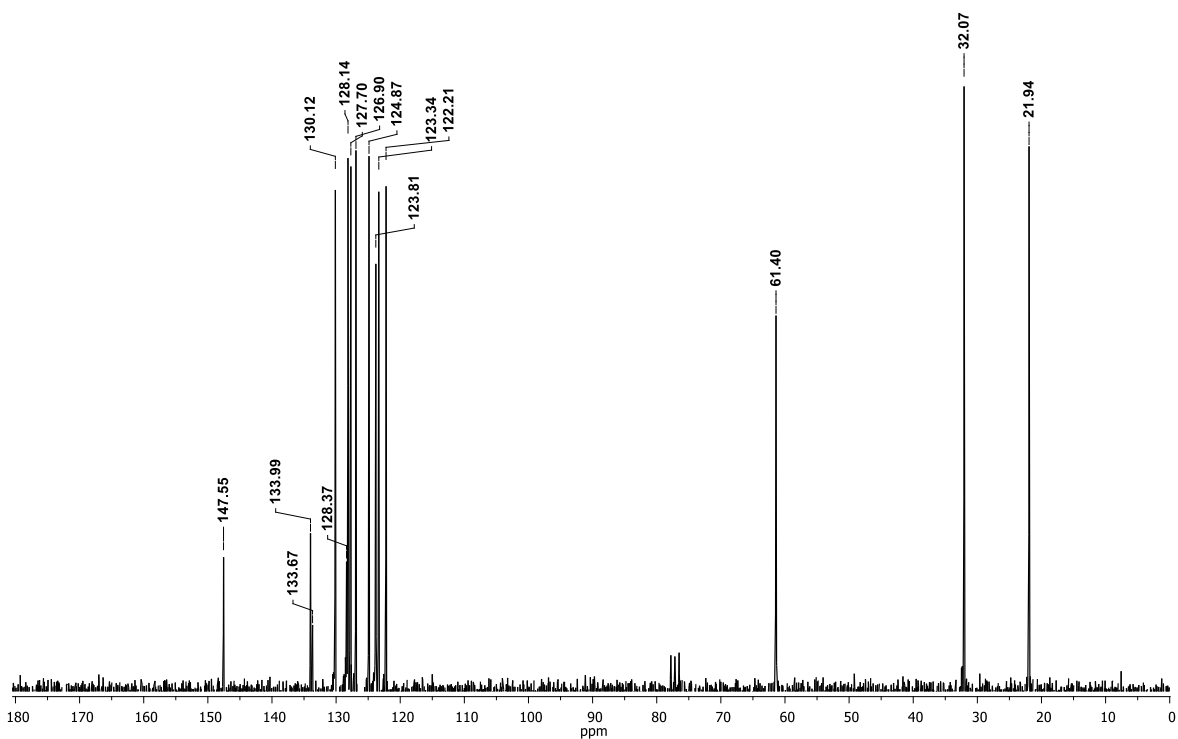
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del 3-(1-[1,1'-Bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2b'**.



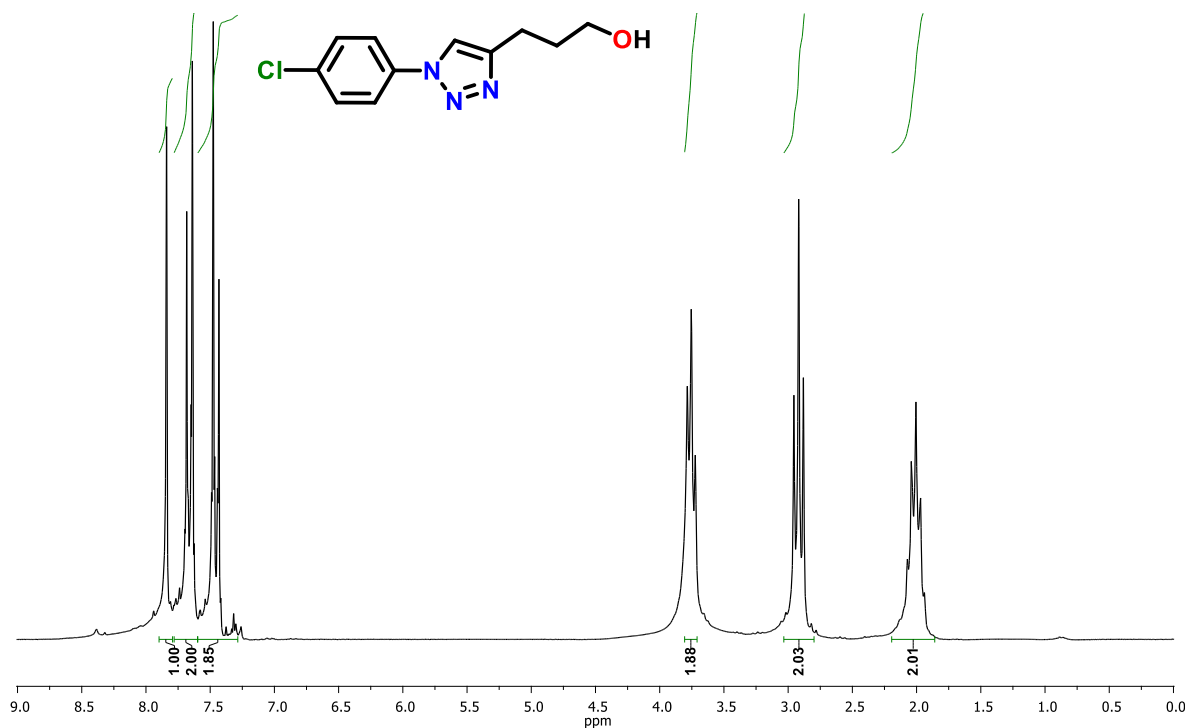
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del 3-(1-[1,1'-Bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2b'**.



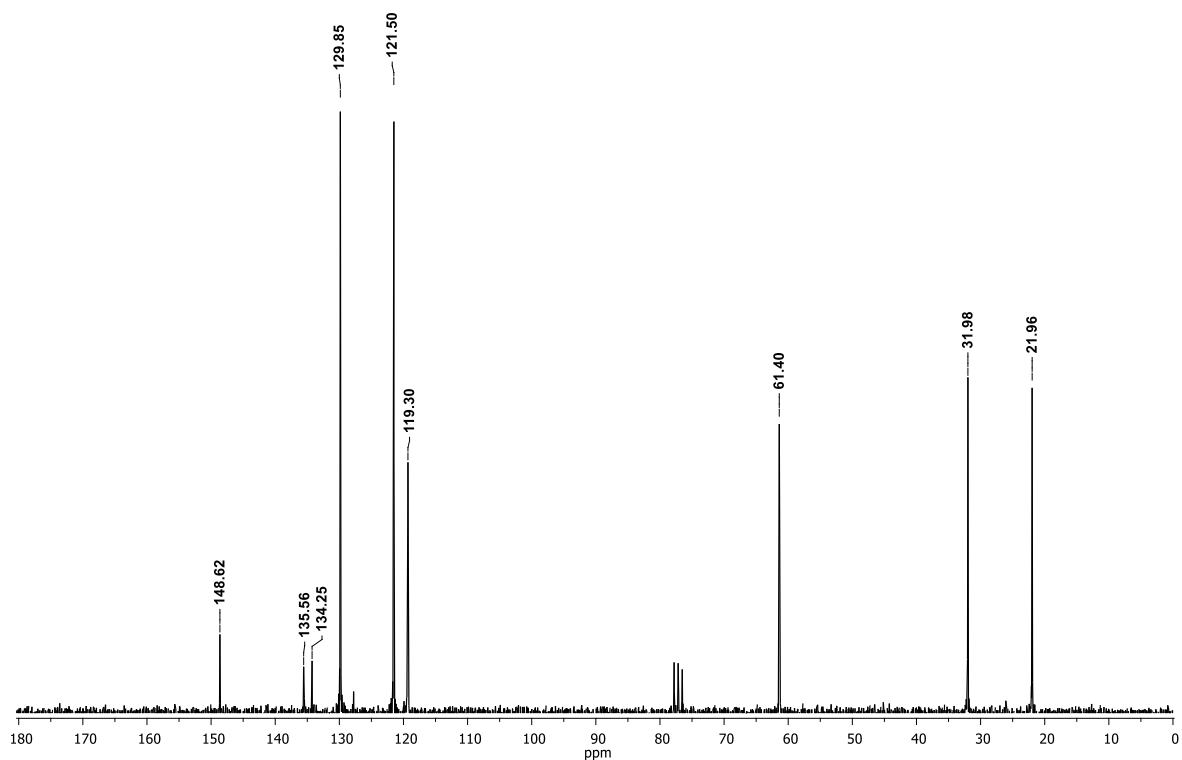
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **6c**.



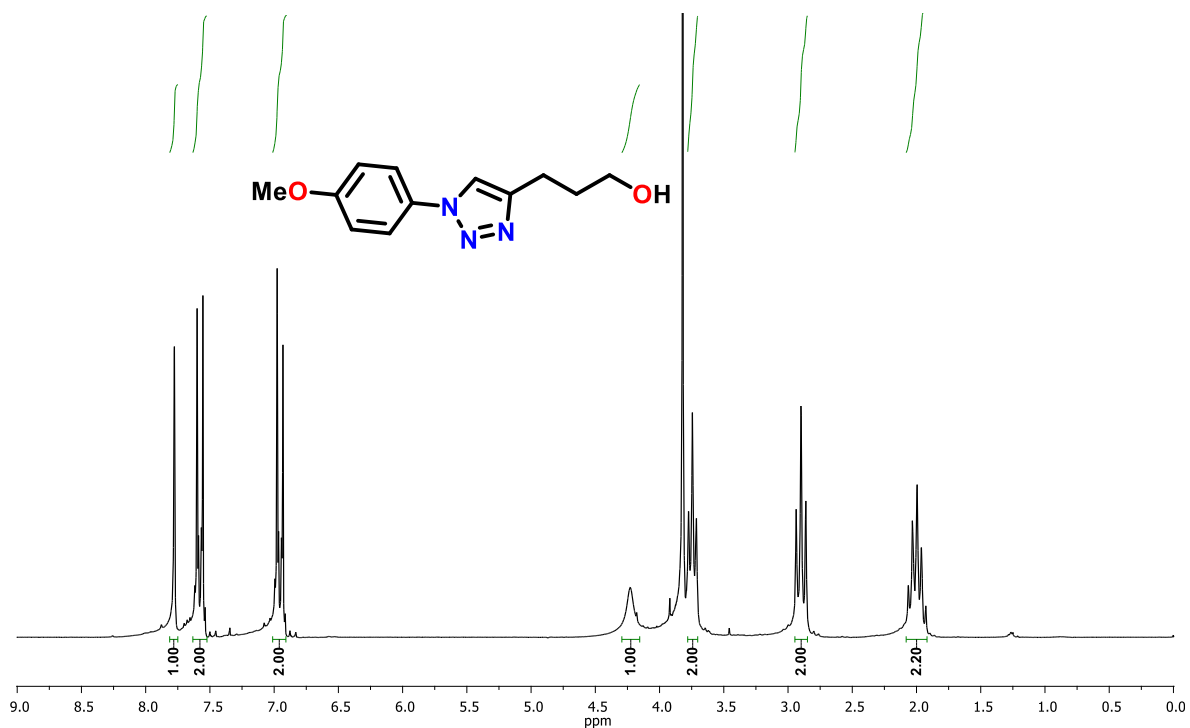
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **6c**'.



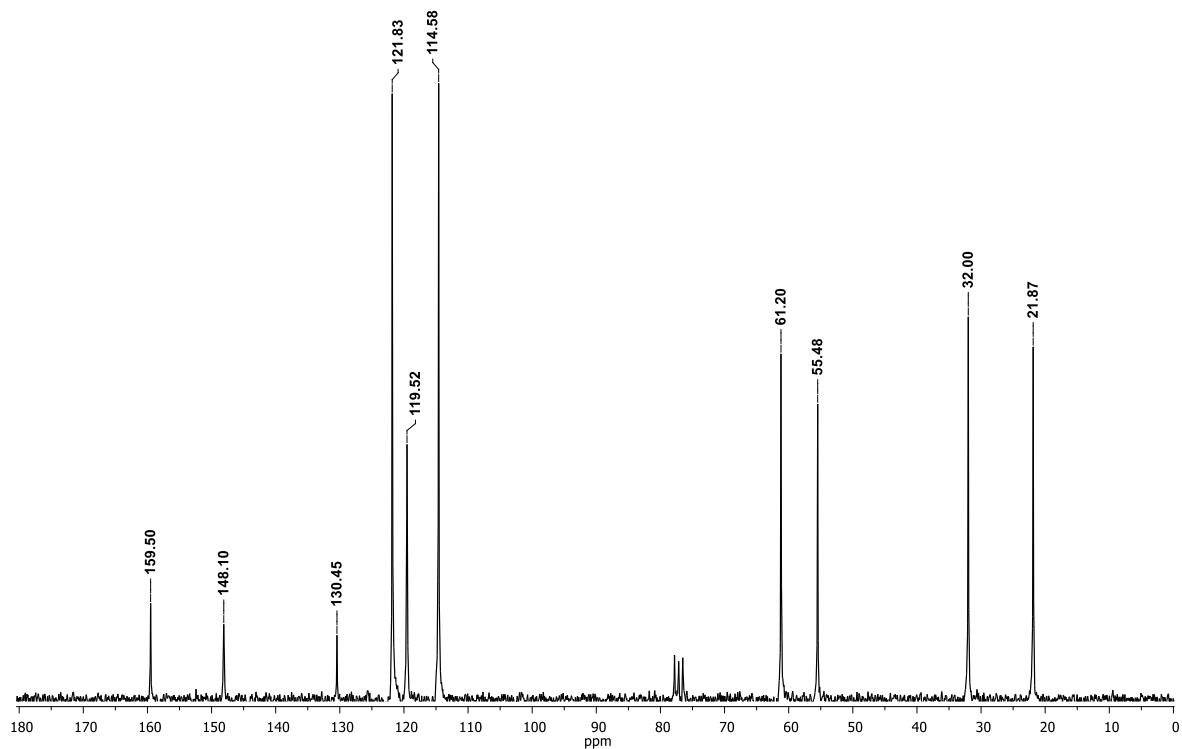
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2d'**.



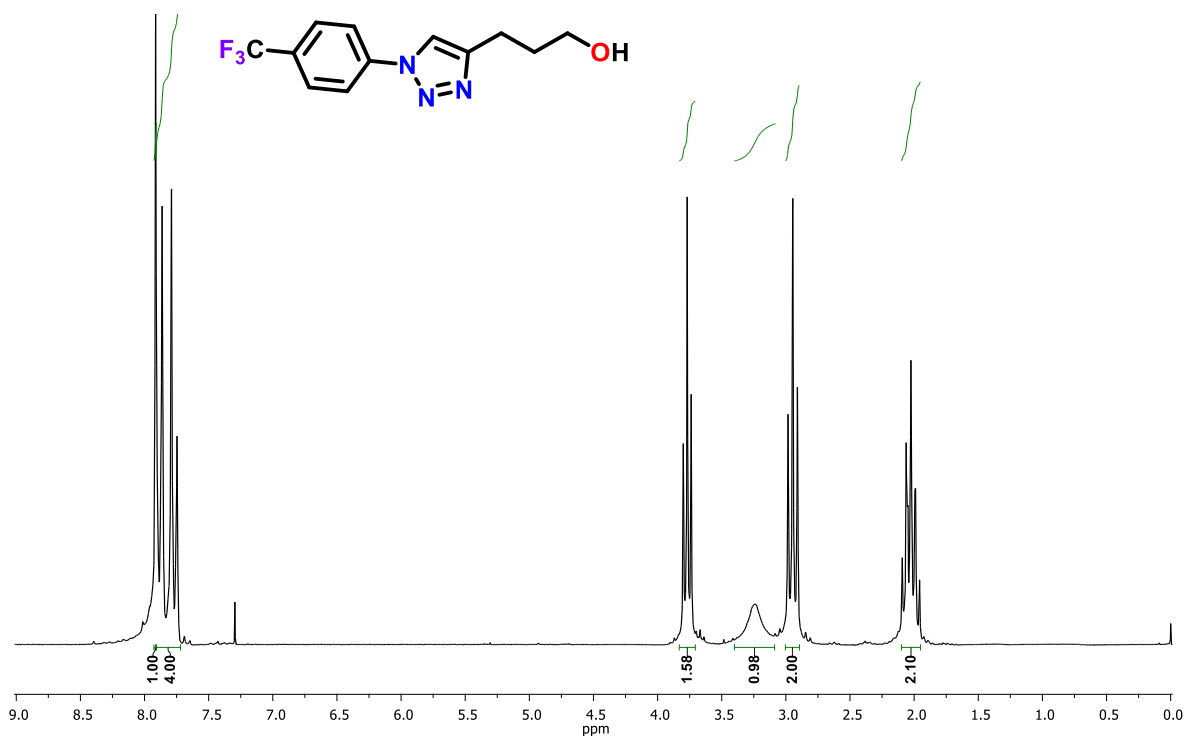
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2d'**.



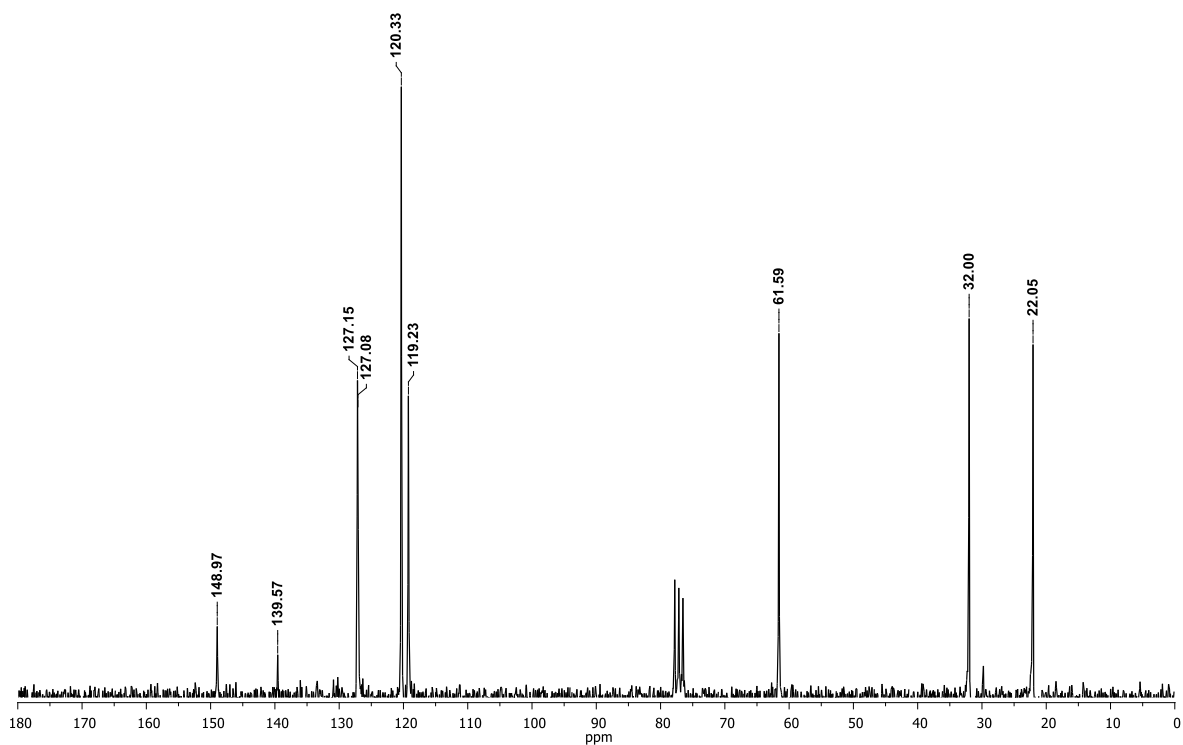
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2e'**.



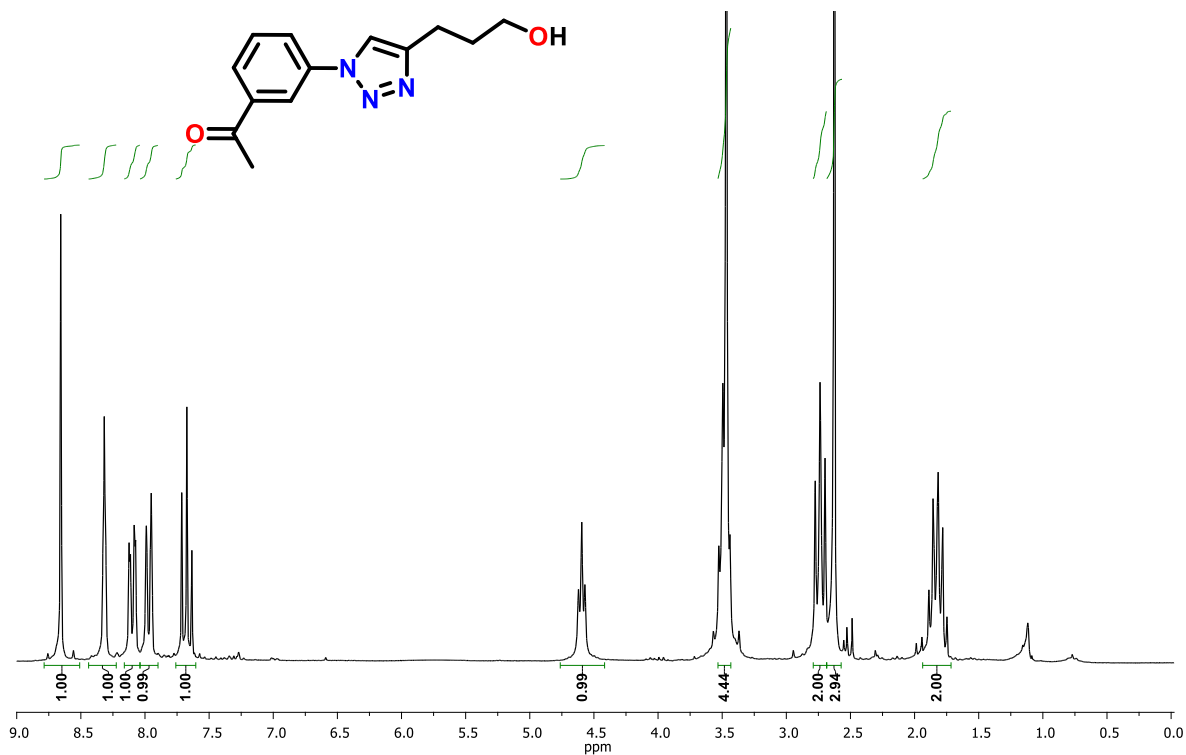
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2e'**.



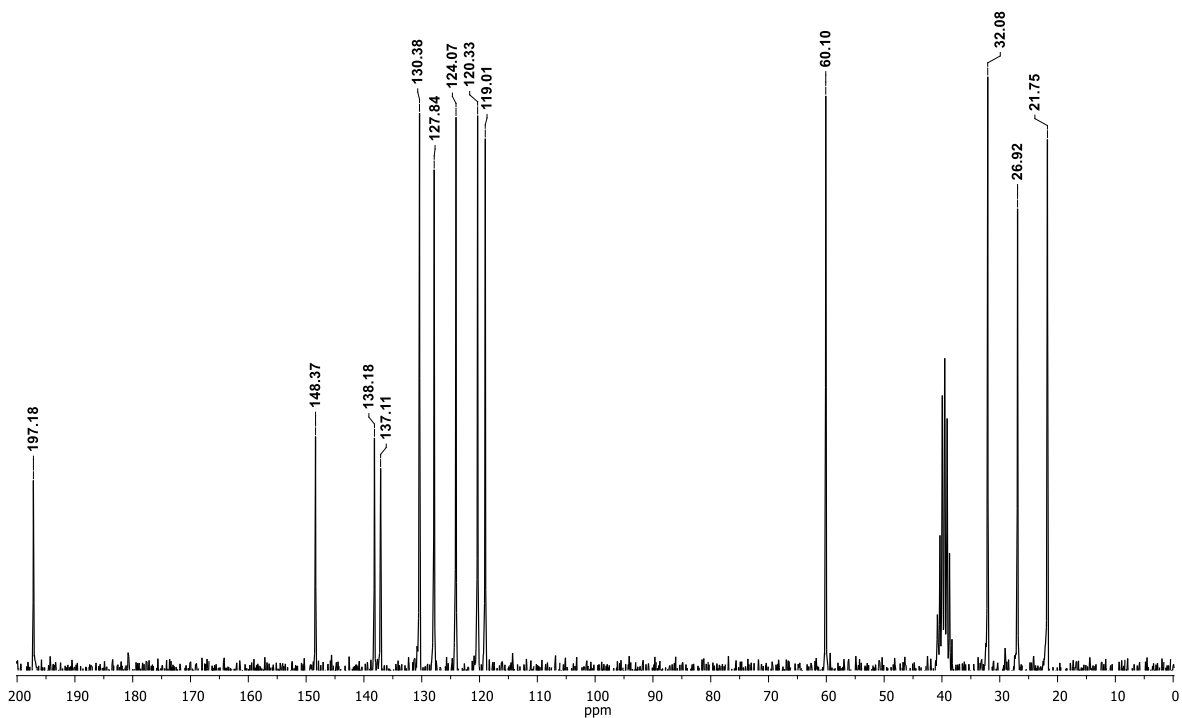
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2f'**.



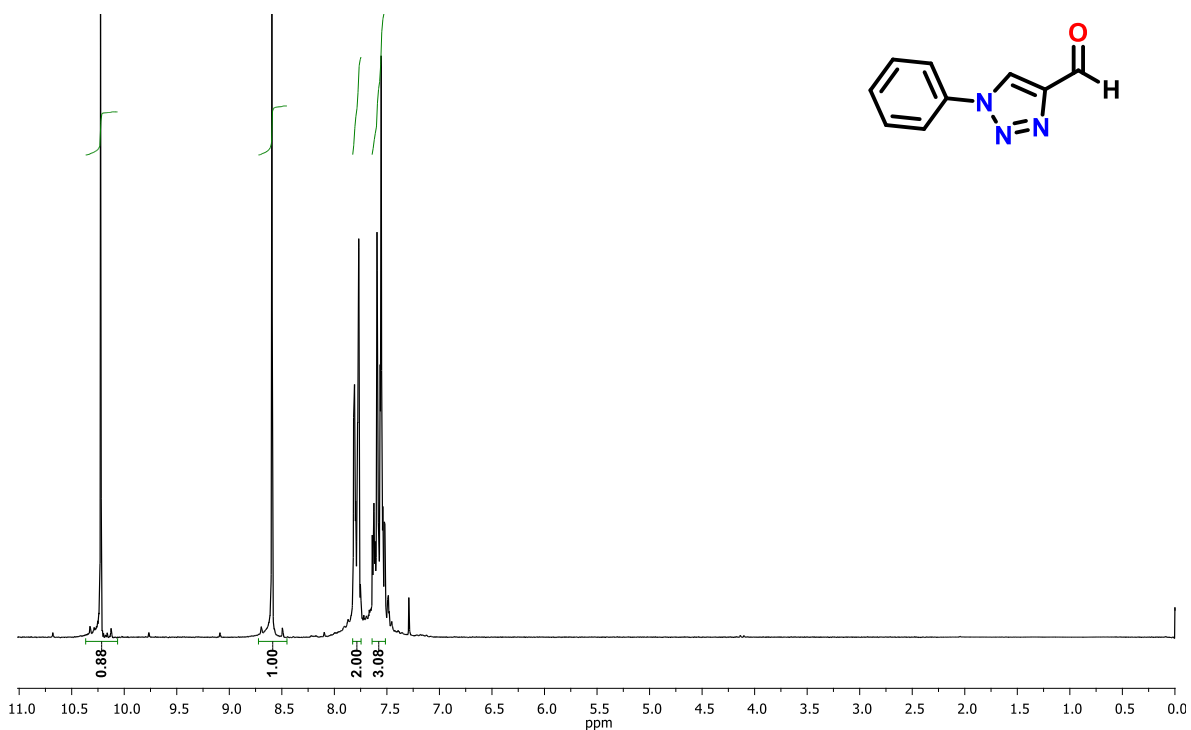
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) propan-1-ol **2f'**.



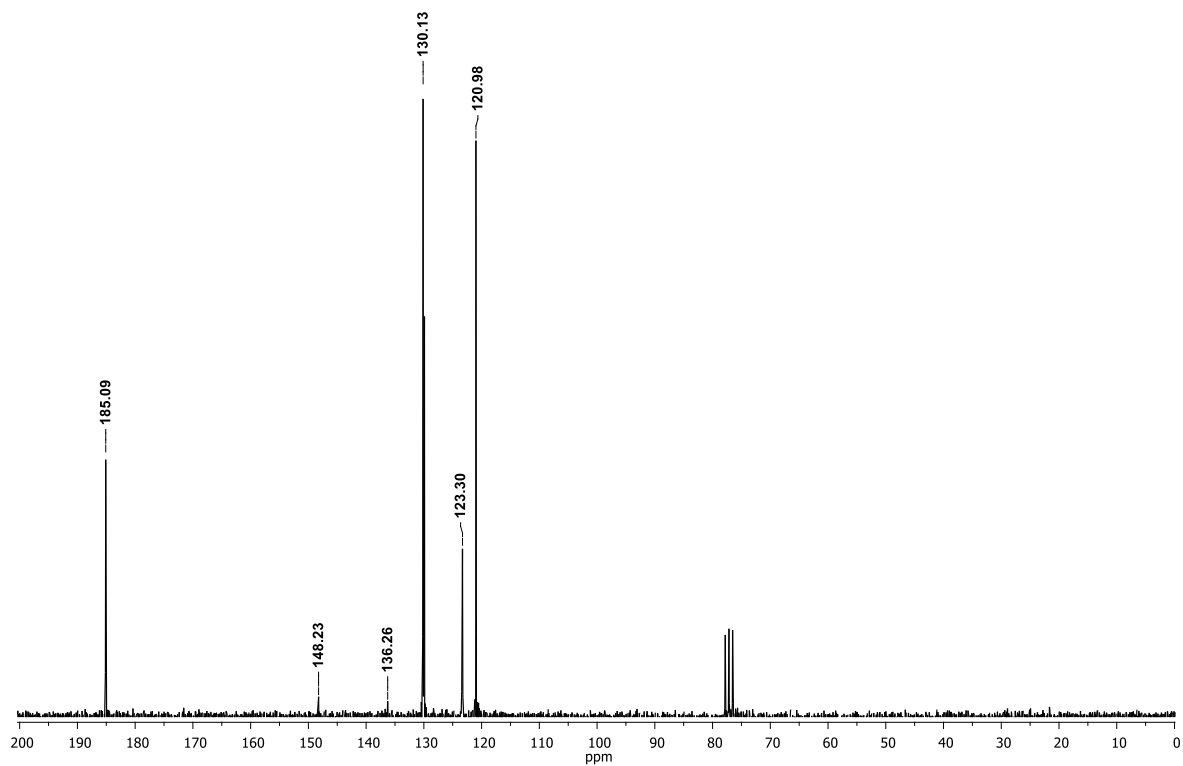
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del 1-(3-(4-(3-Hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil) etan-2-ona **2g'**.



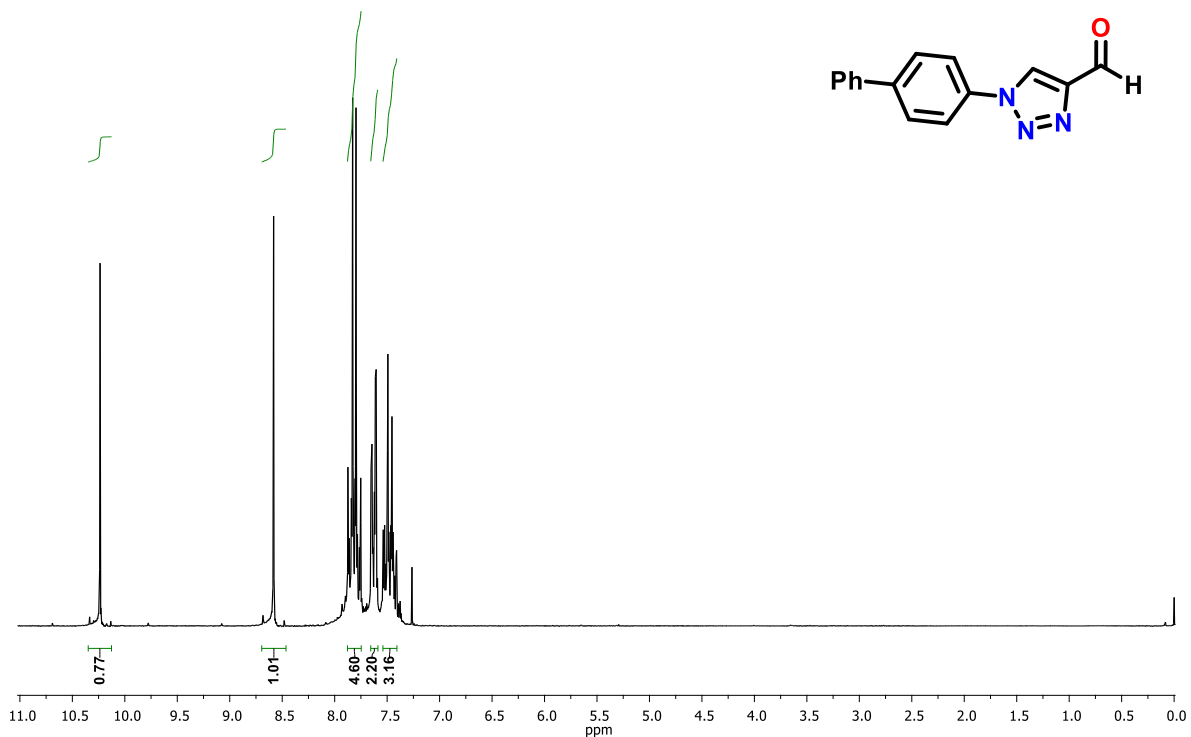
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del 1-(3-(4-(3-Hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil) etan-2-ona **2g'**.



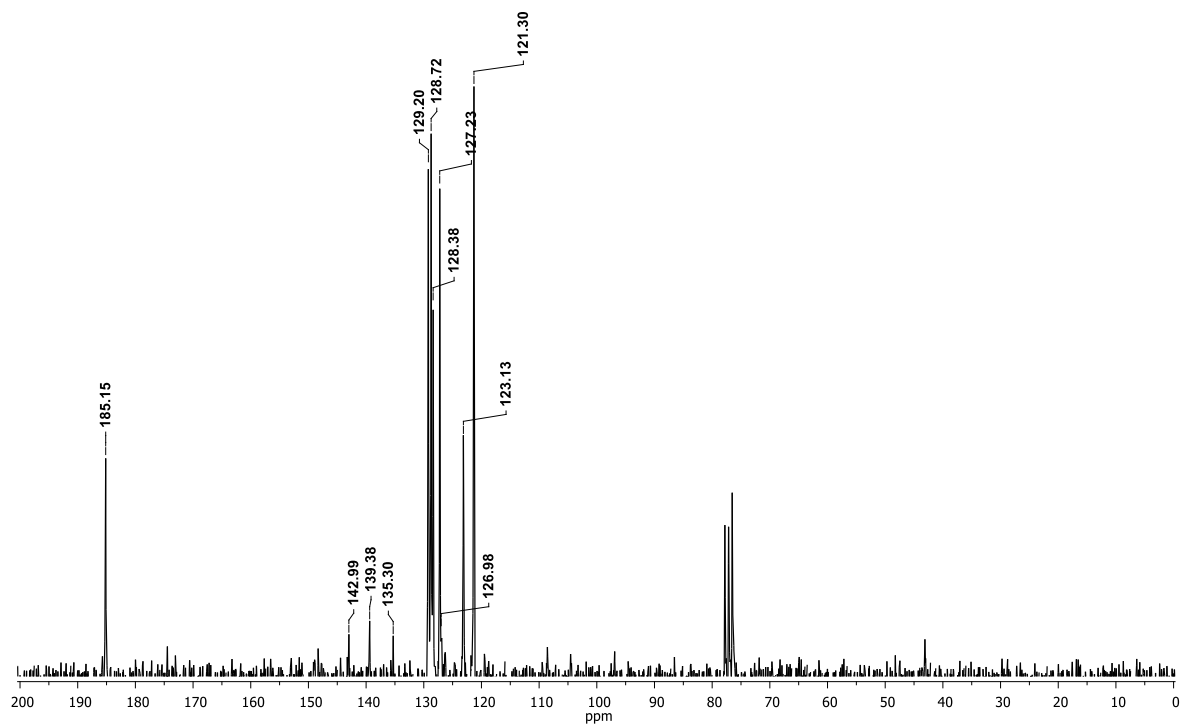
Espectro de ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) del 1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3a**.



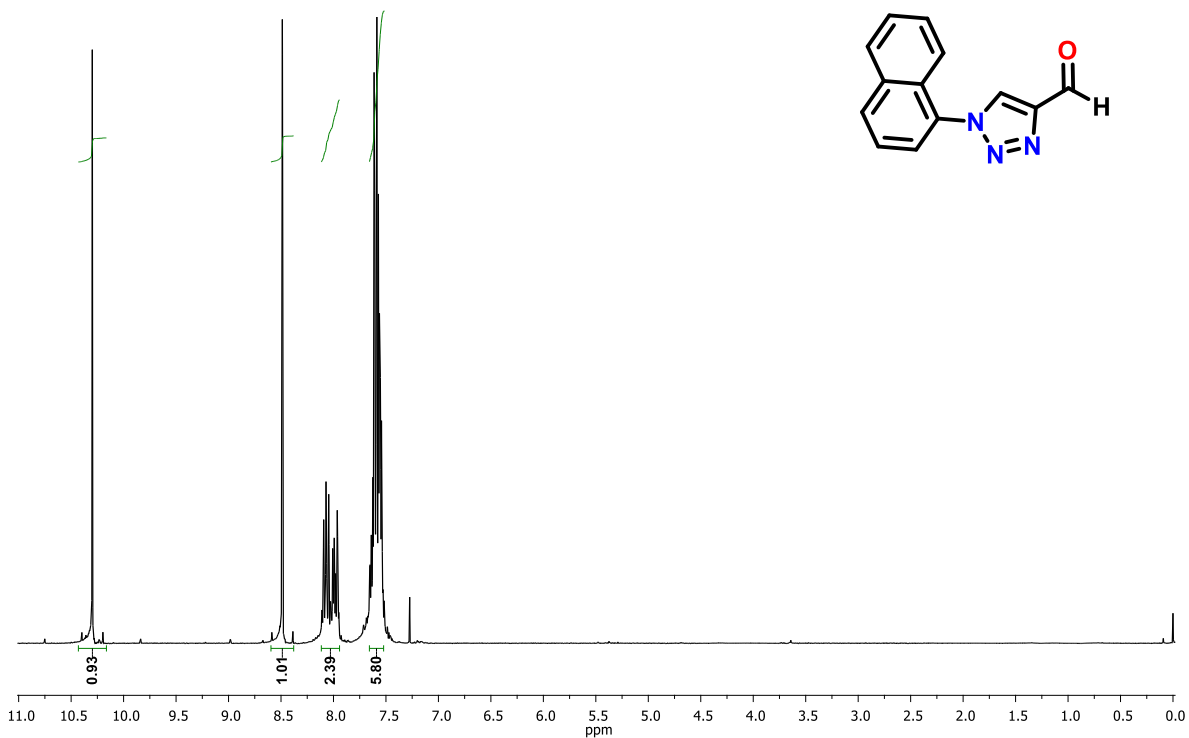
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) del 1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3a**.



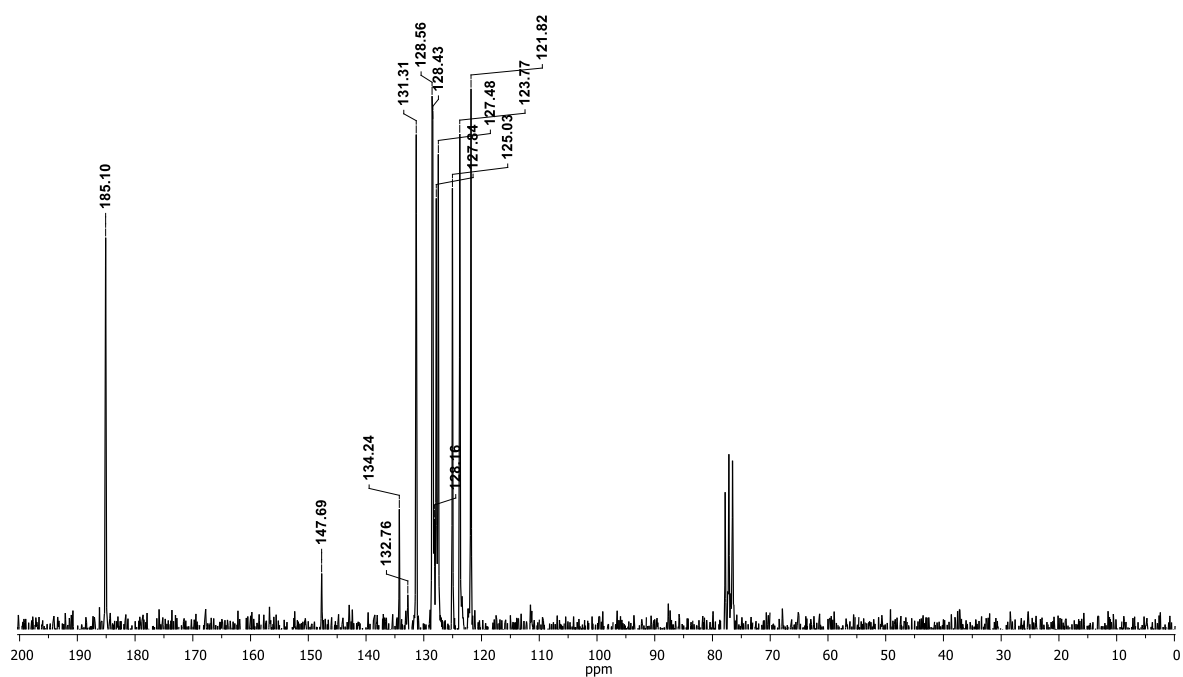
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3b**.



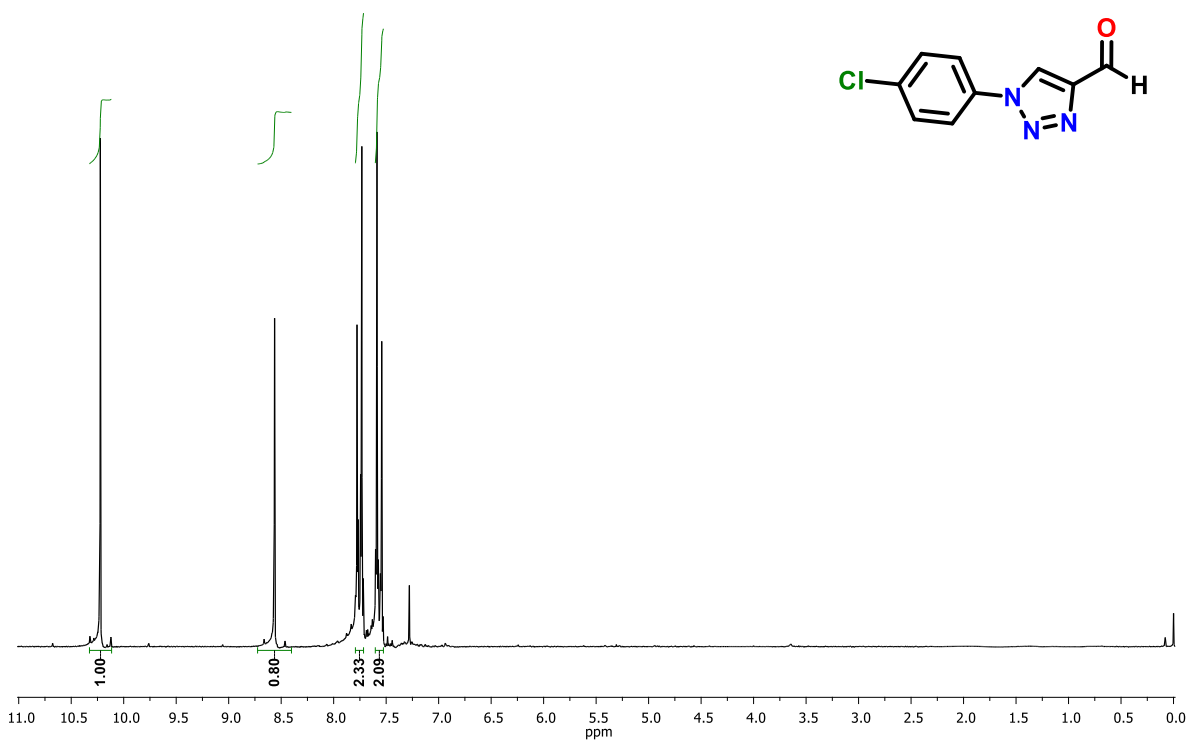
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3b**.



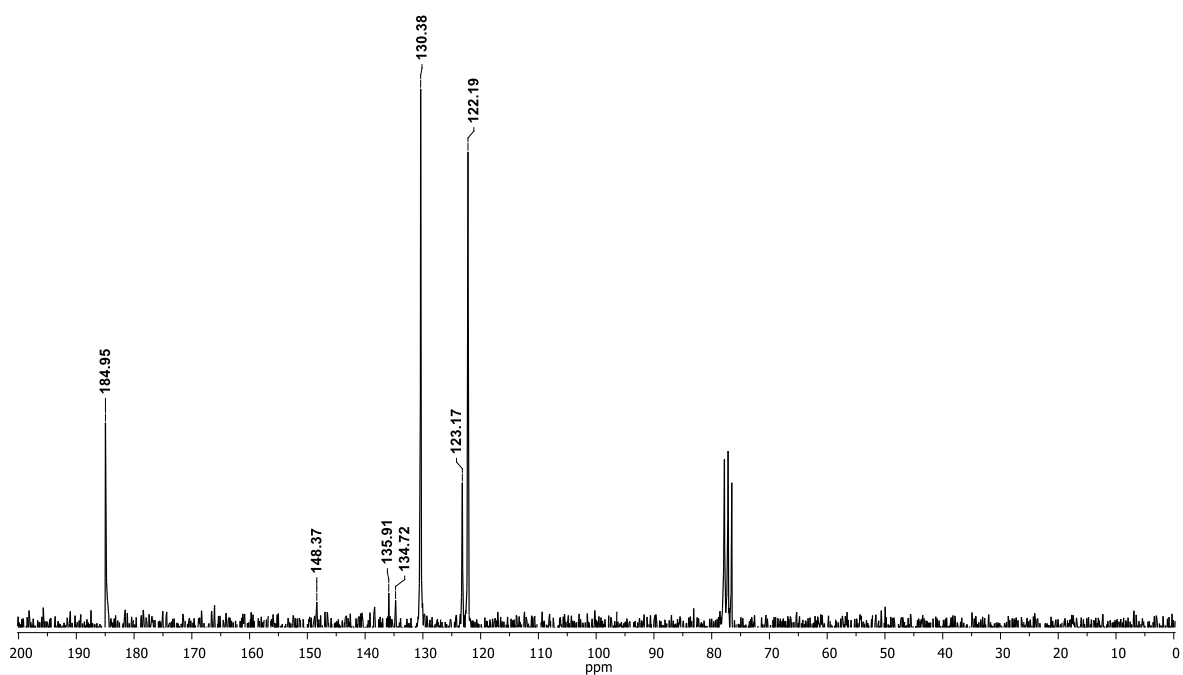
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldeído **3c**.



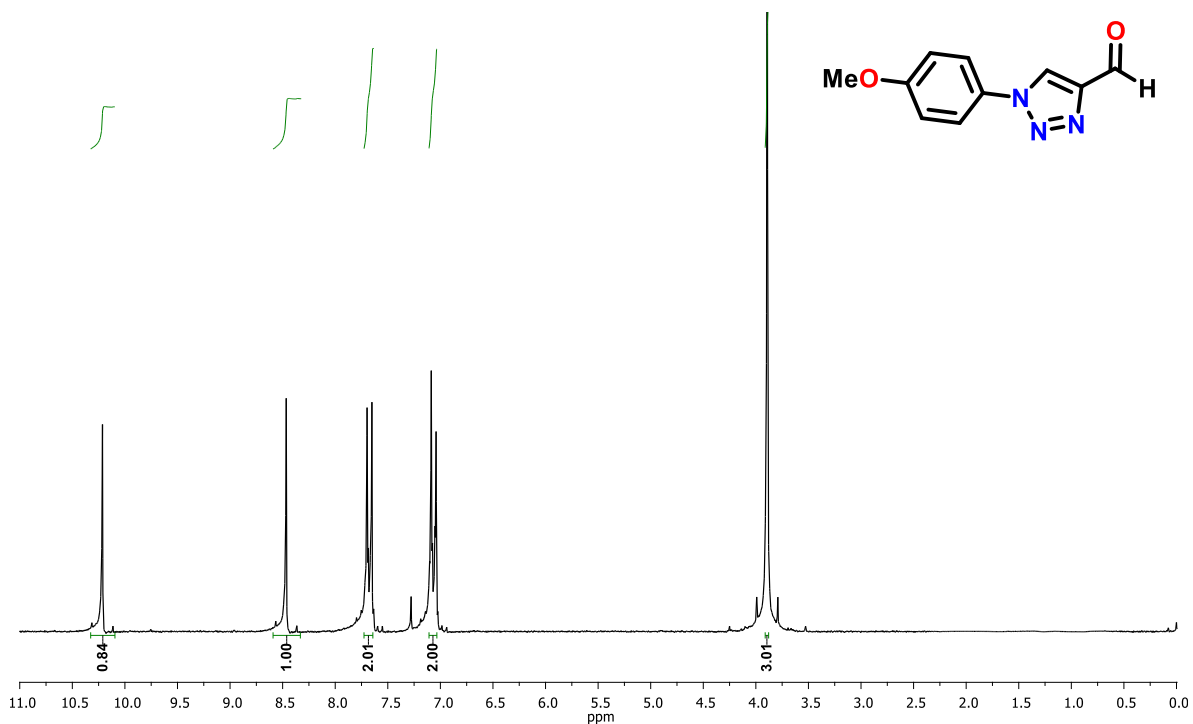
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 1-(Naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldeído **3c**.



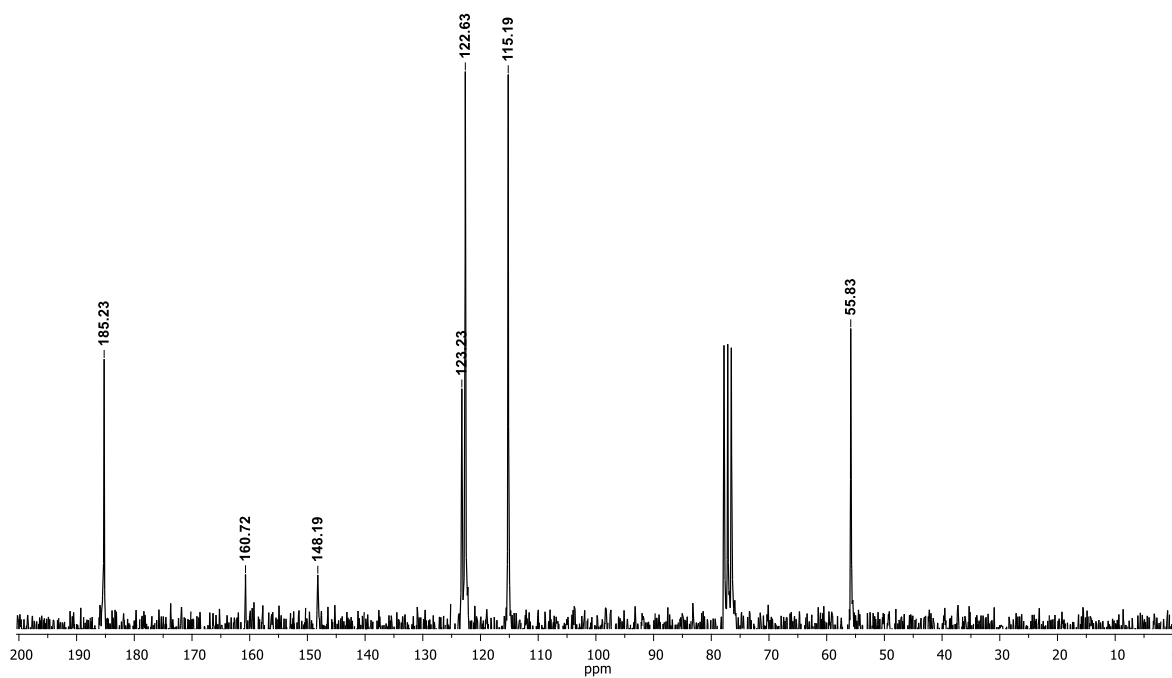
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3d**.



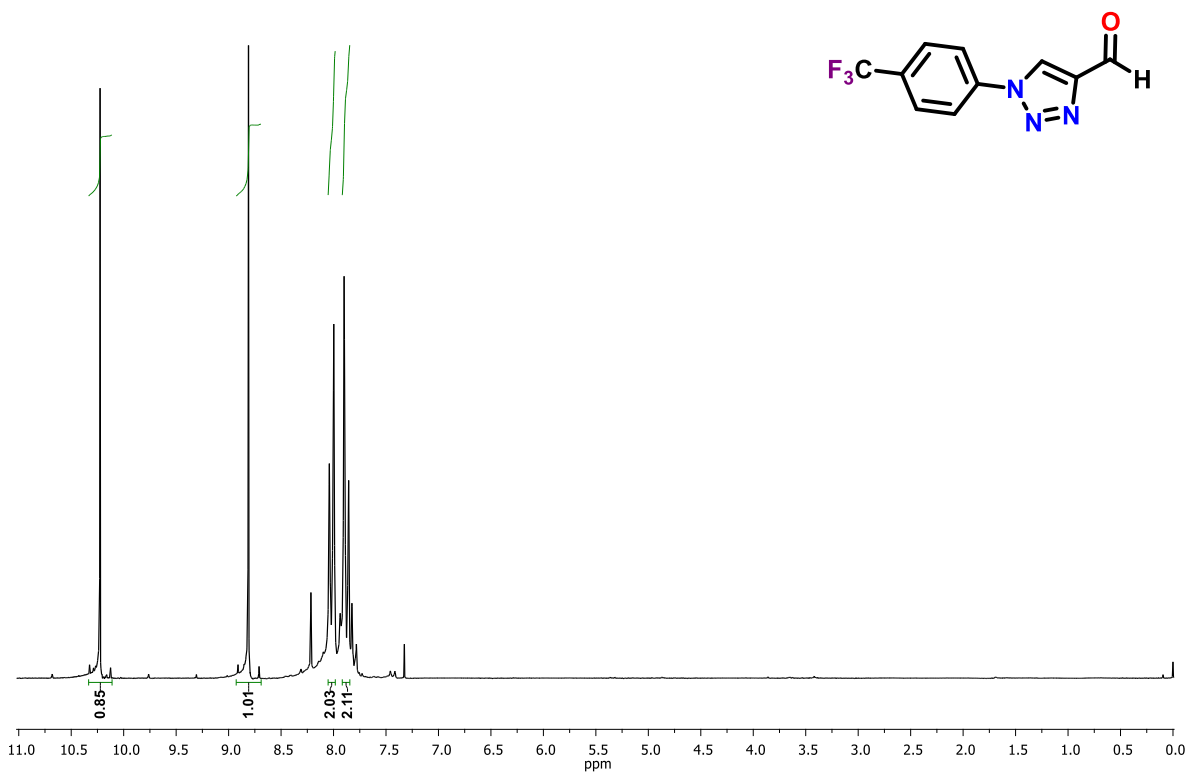
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 1-(4-Clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3d**.



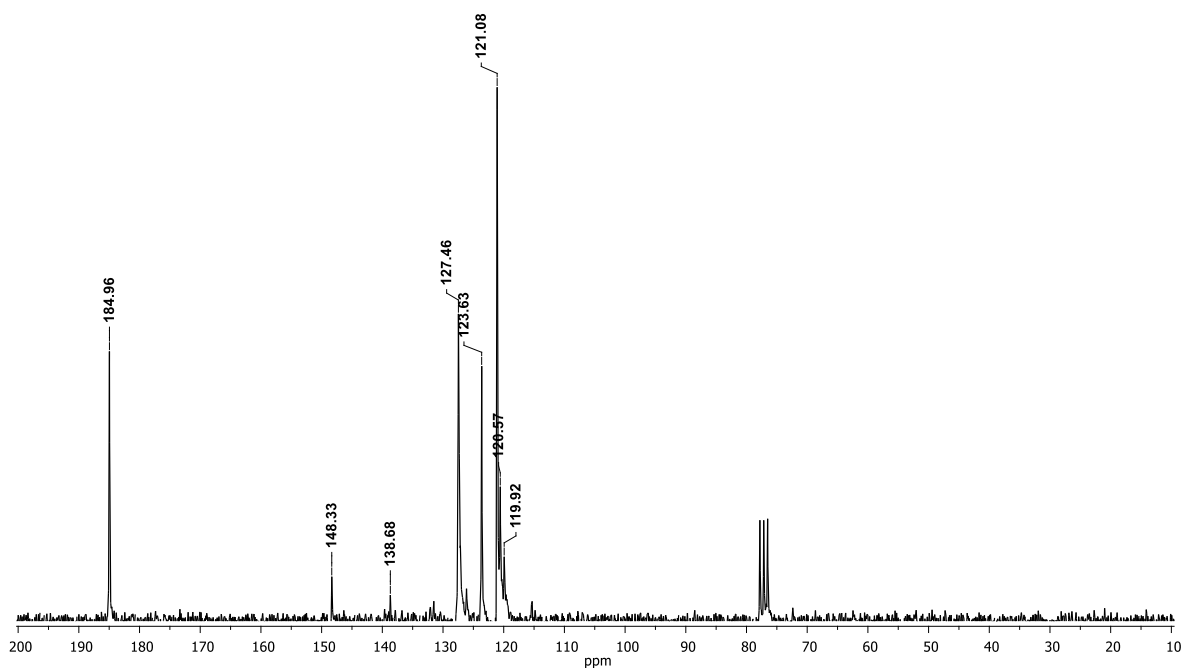
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3e**.



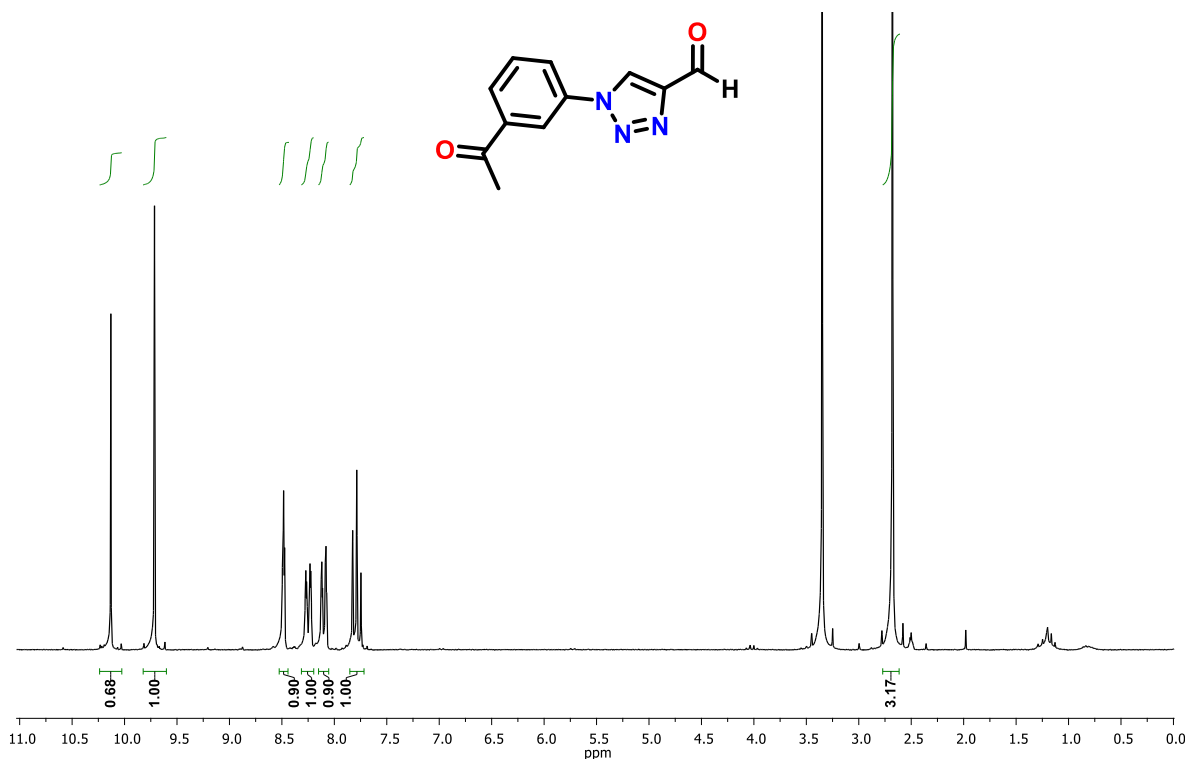
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3e**.



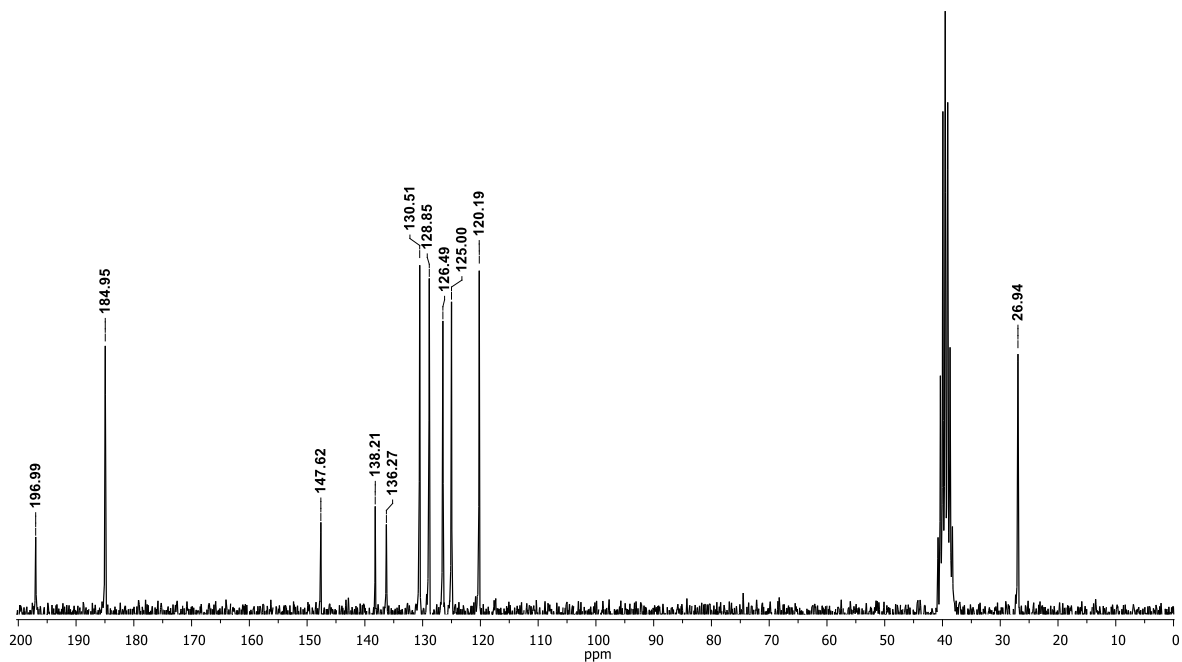
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3f**.



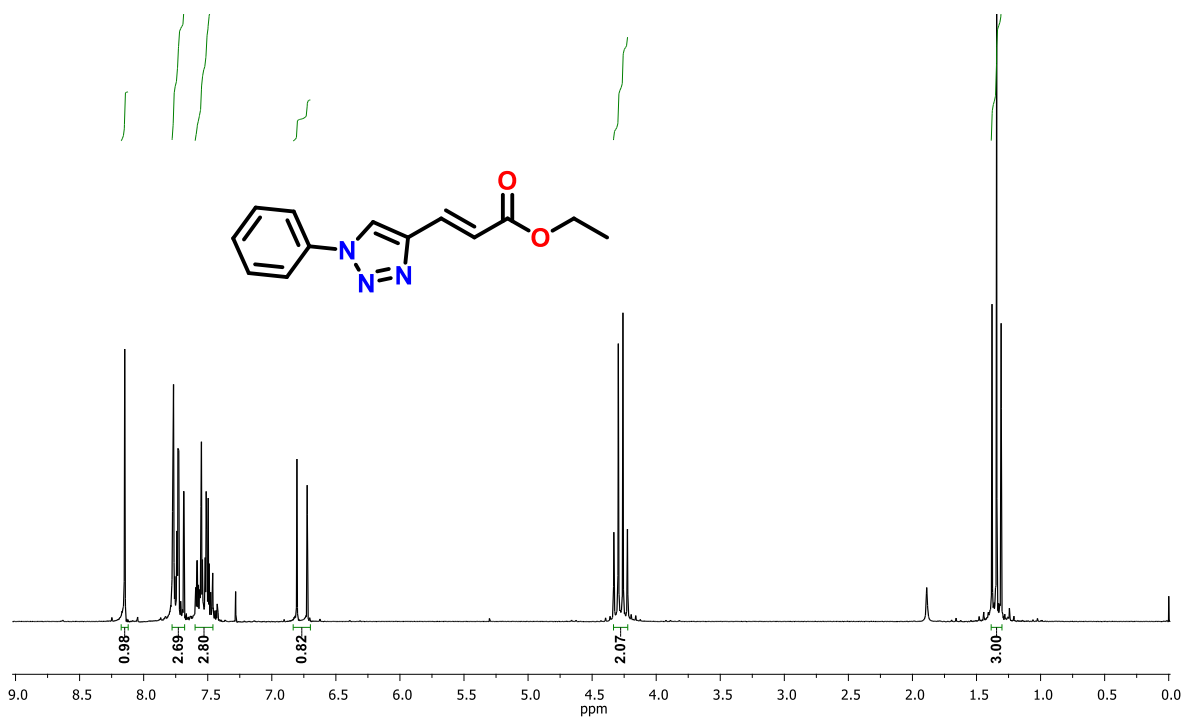
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3f**.



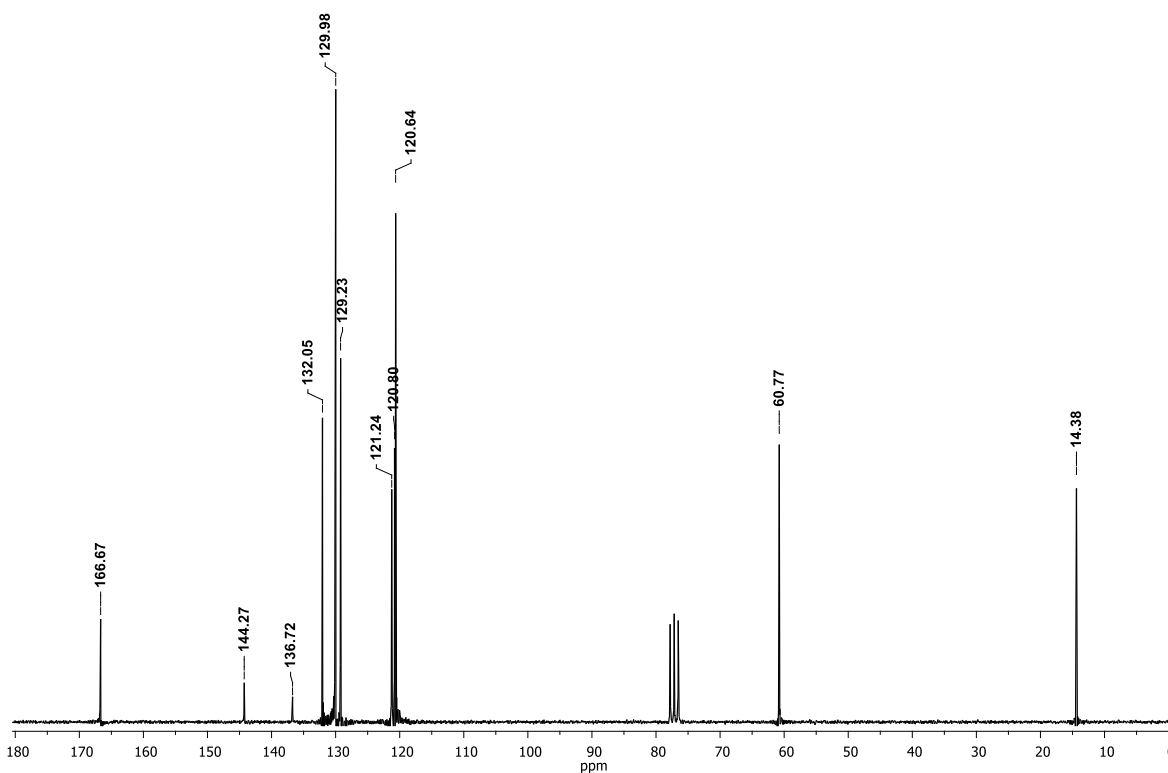
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del 1-(3-Acetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3g**.



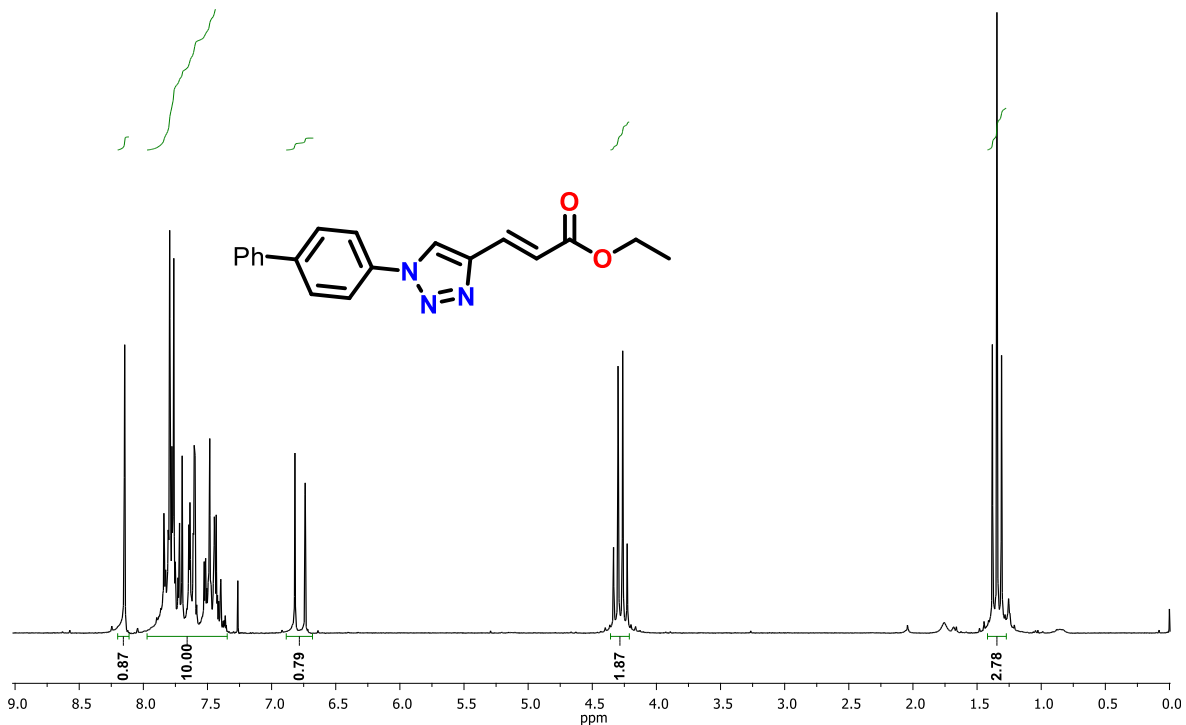
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del 1-(3-Acetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído **3g**.



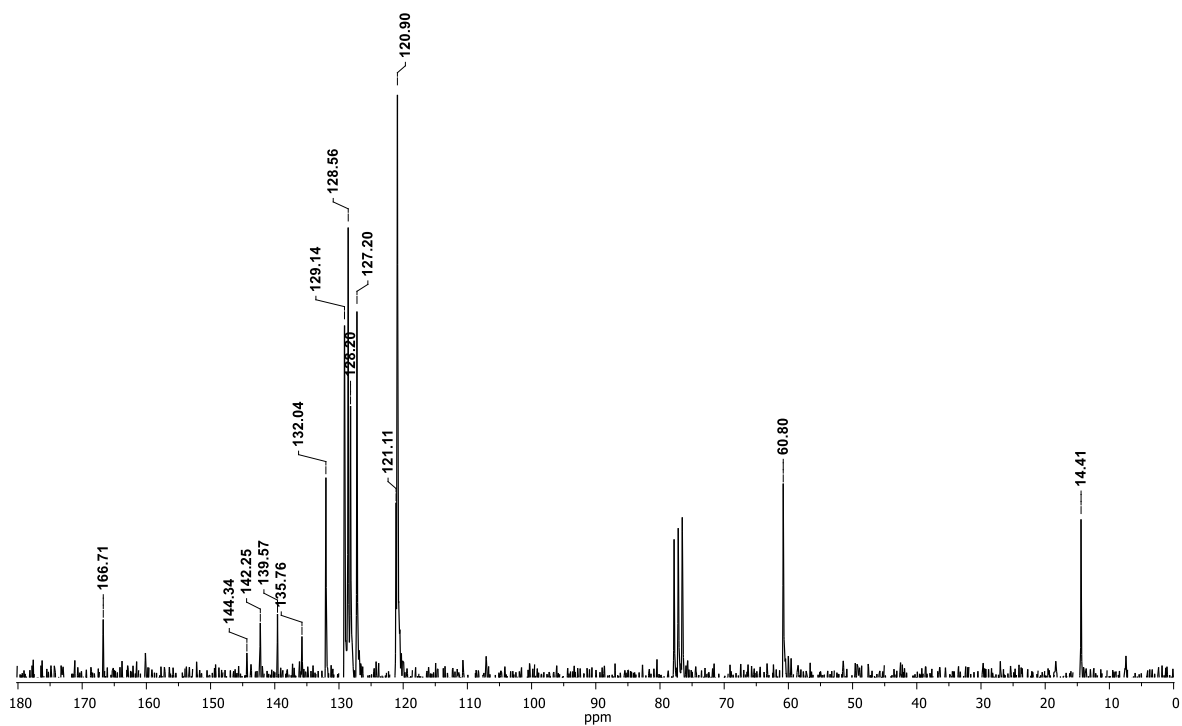
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4a**.



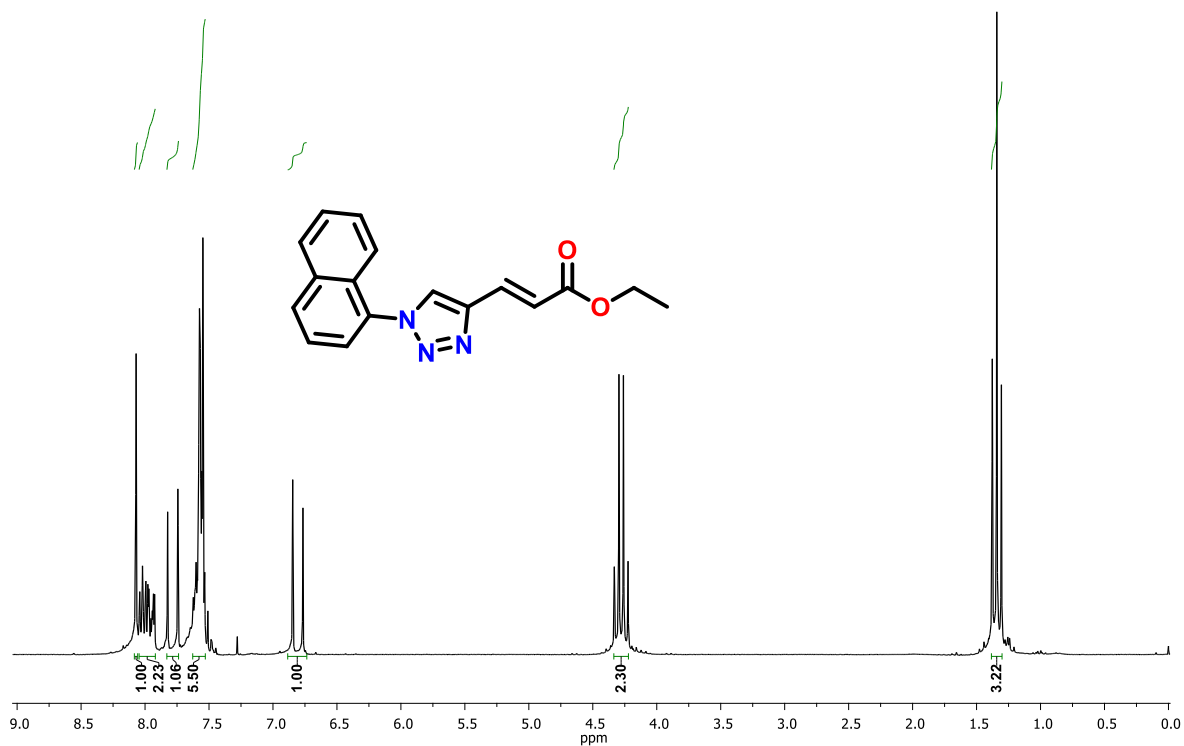
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4a**.



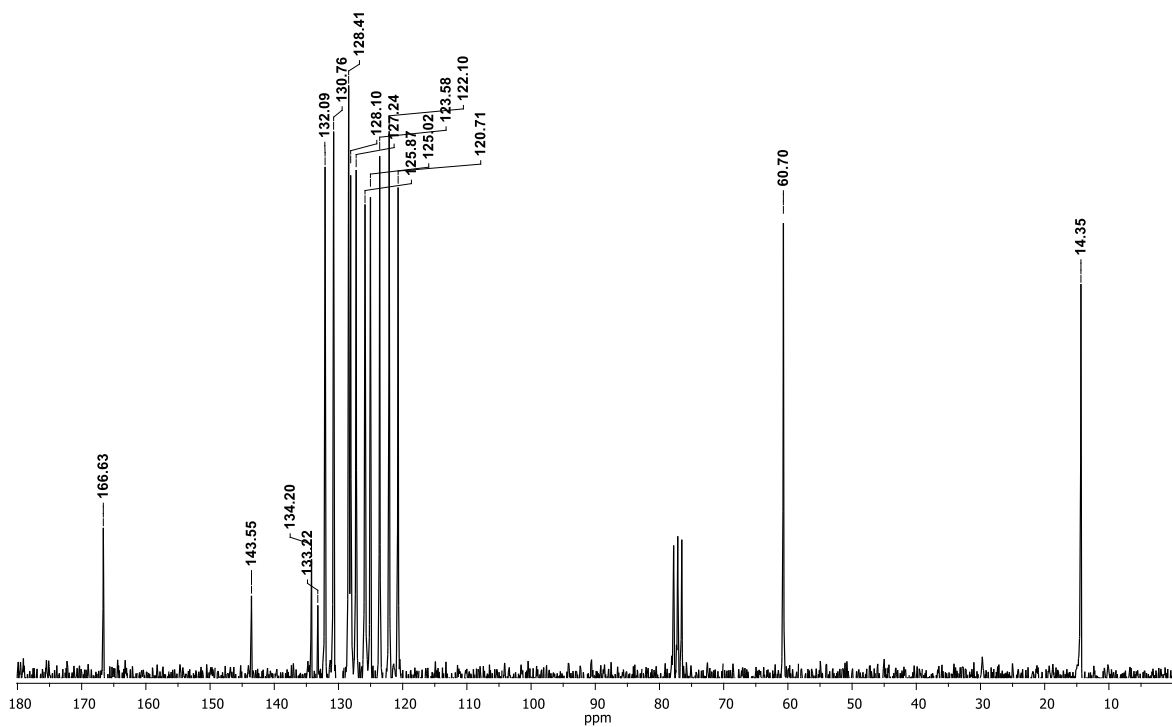
Espectro de ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4b**.



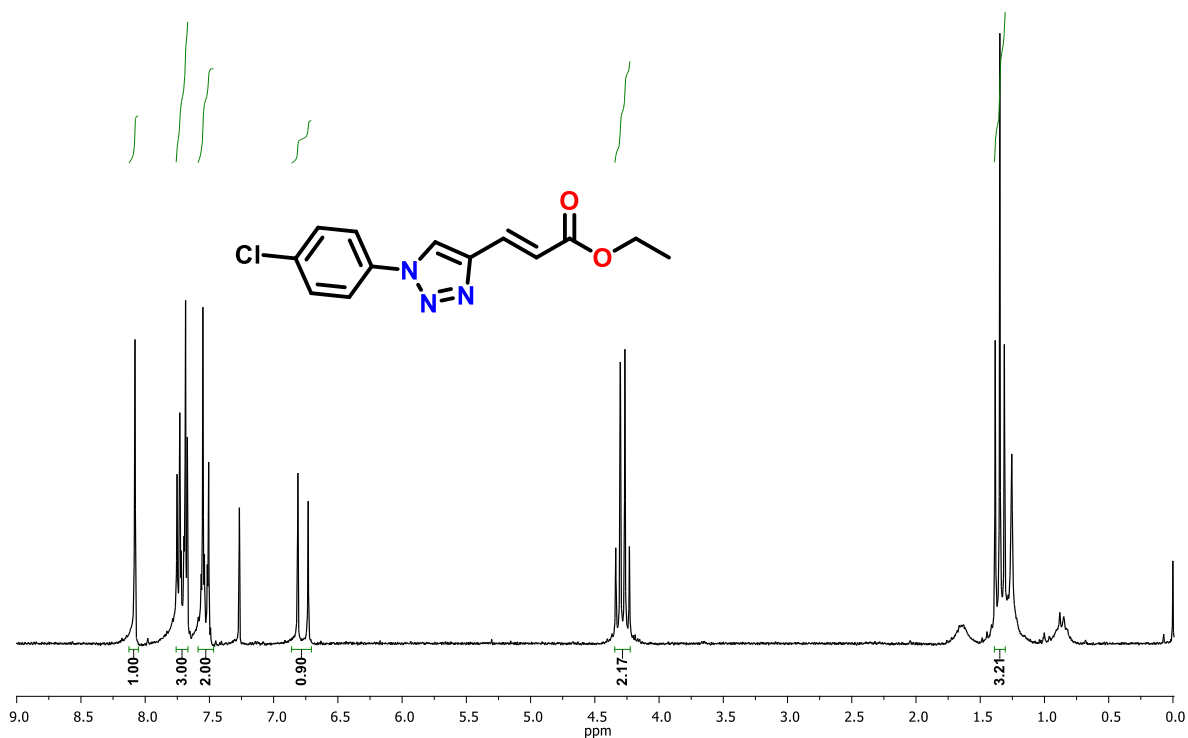
Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4b**.



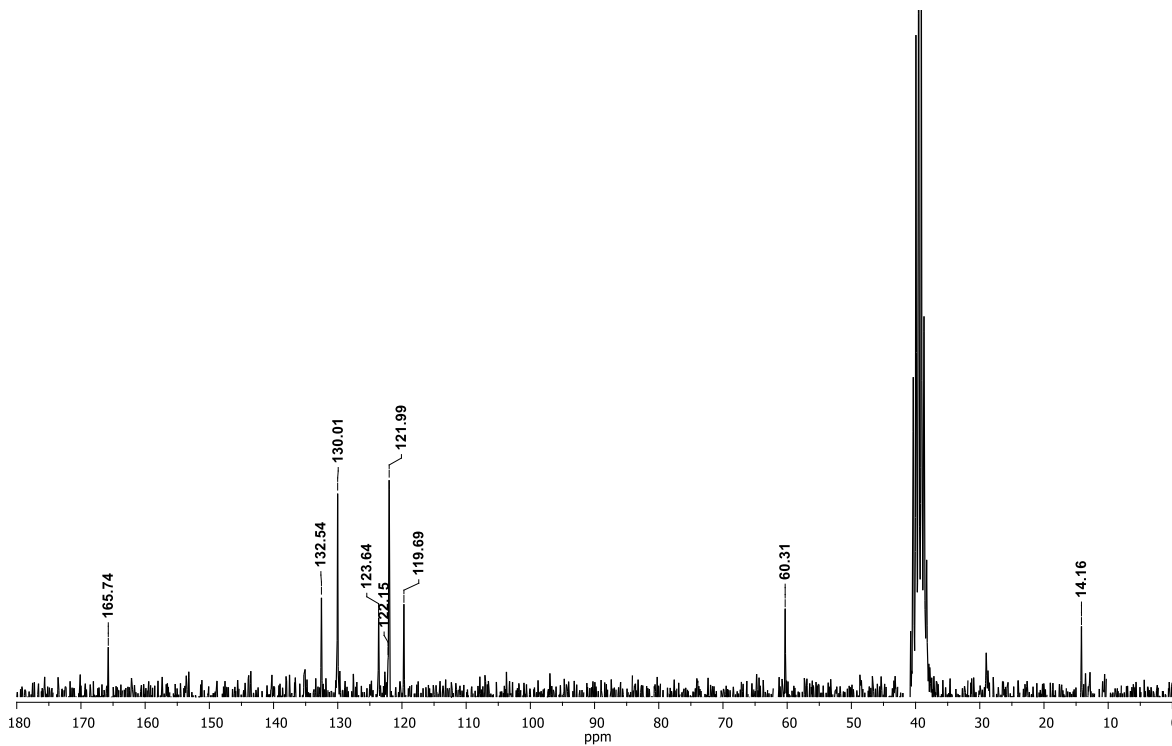
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4c**.



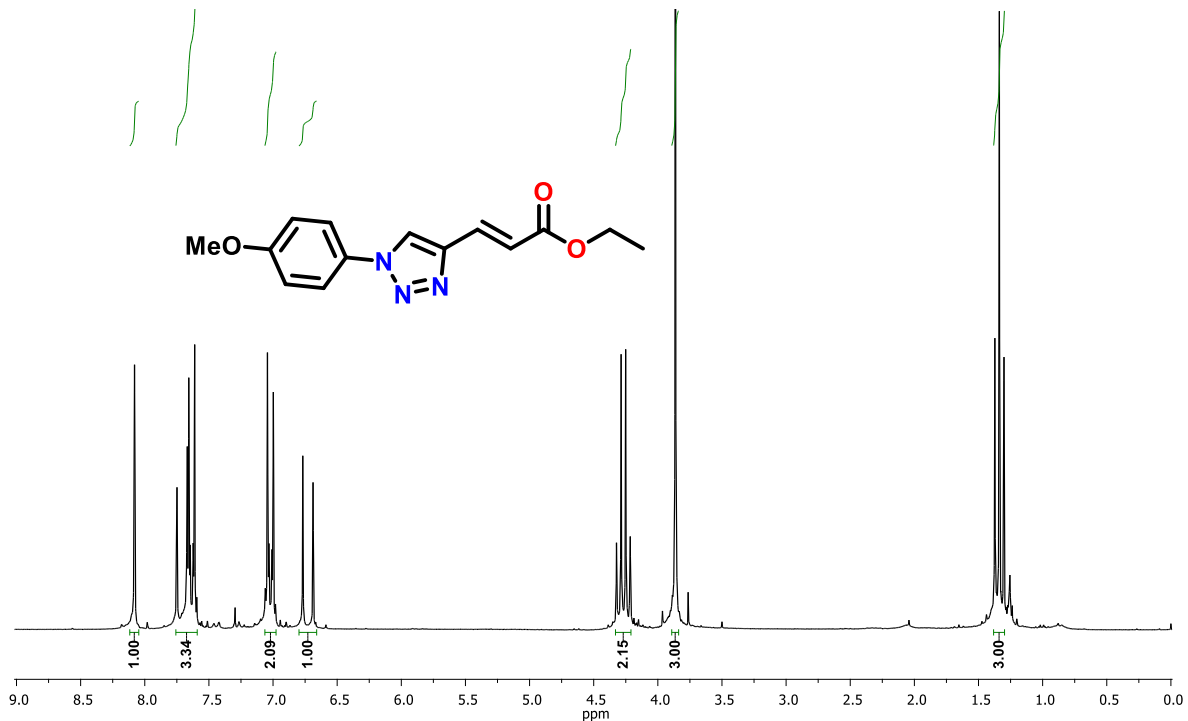
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4c**.



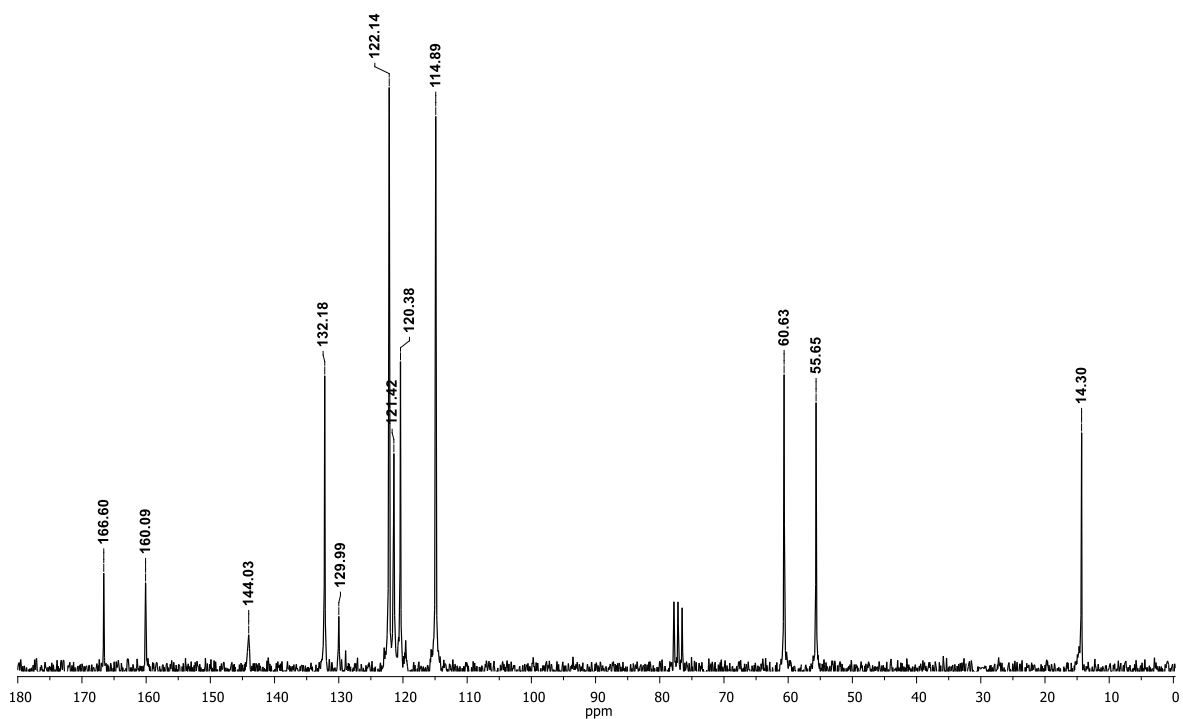
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, DMSO_{d6}) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4d**.



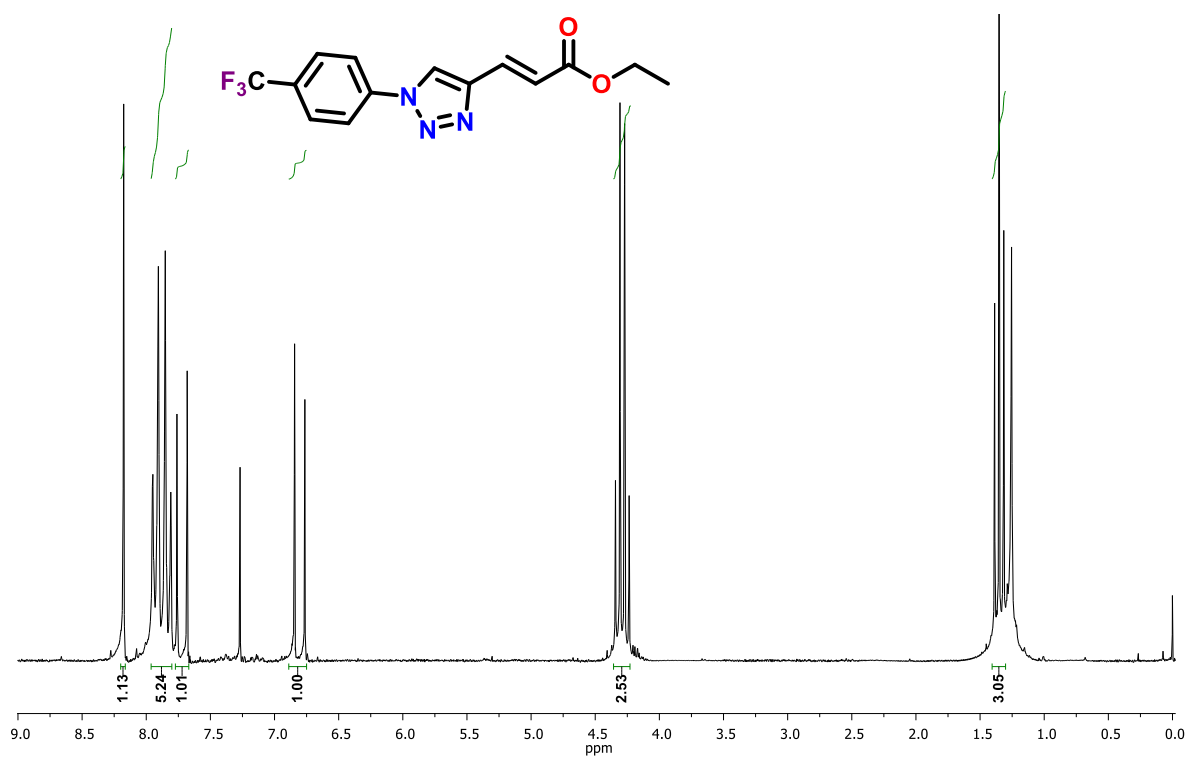
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, DMSO_{d6}) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4d**.



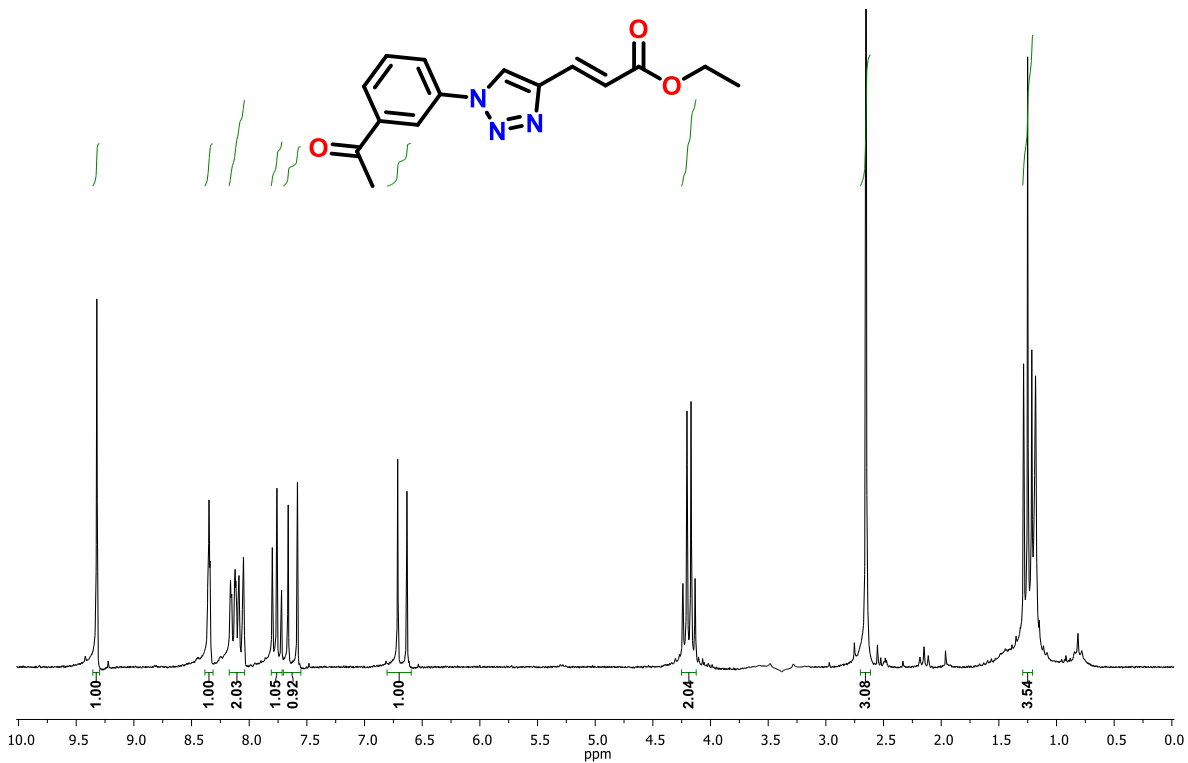
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4e**.



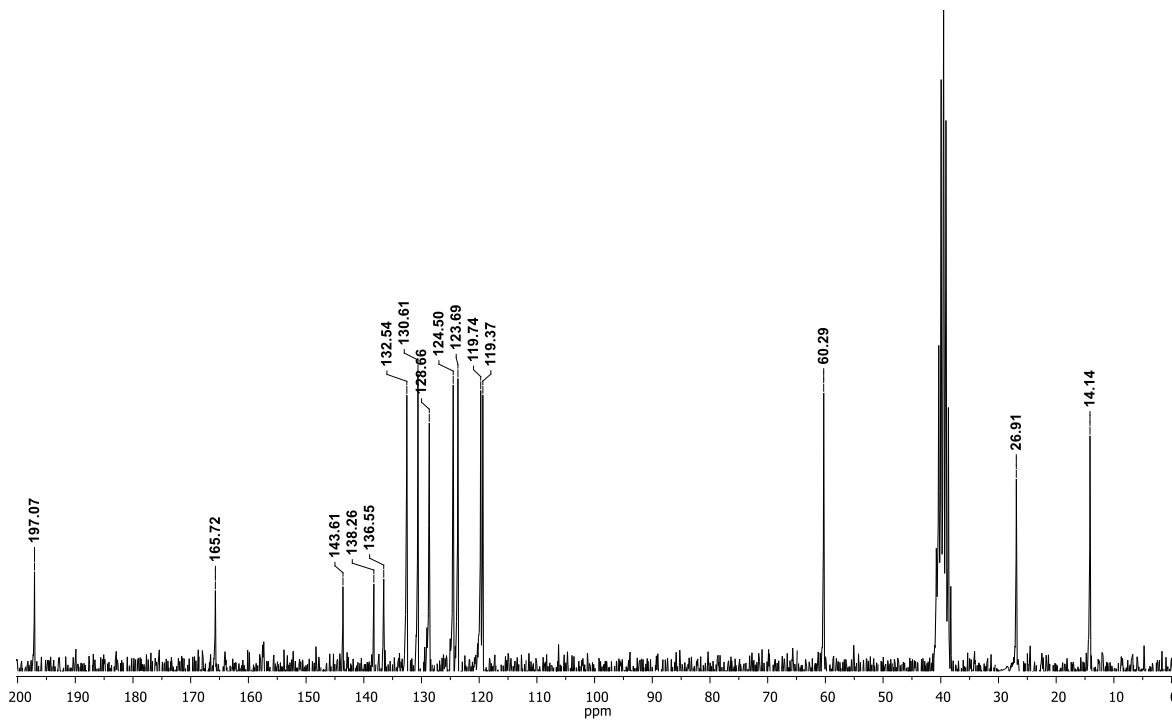
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4e**.



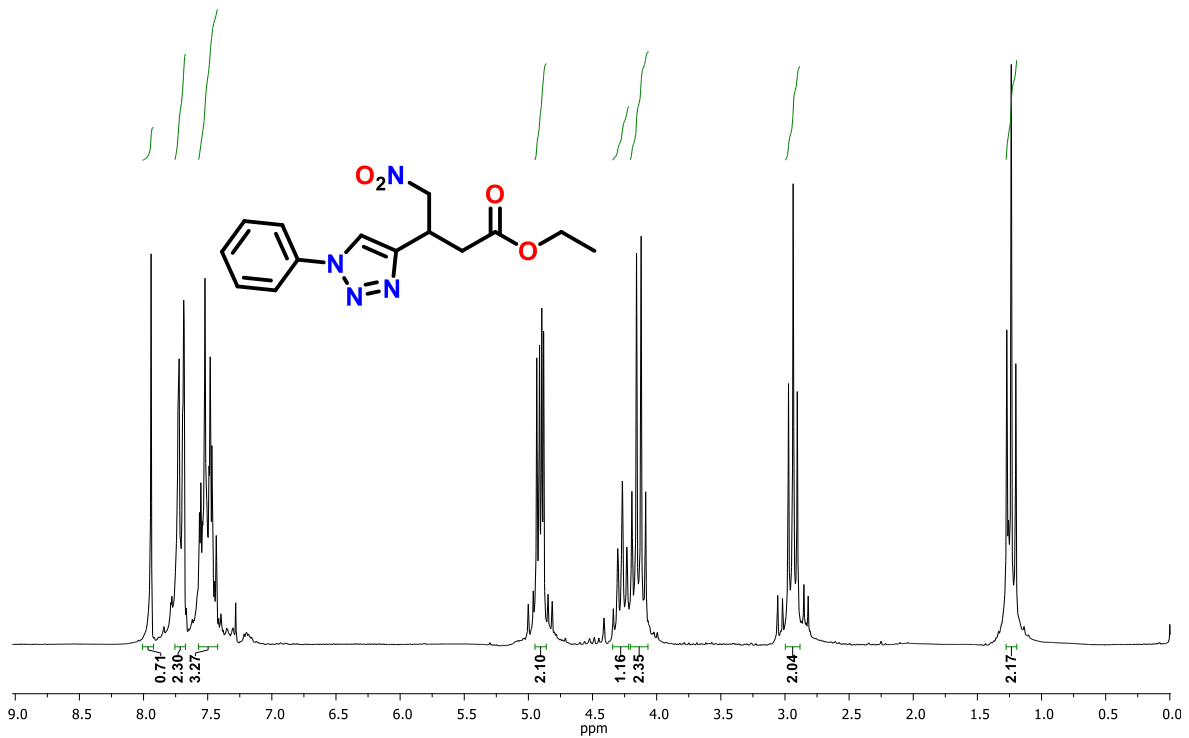
Espectro de ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4f**.



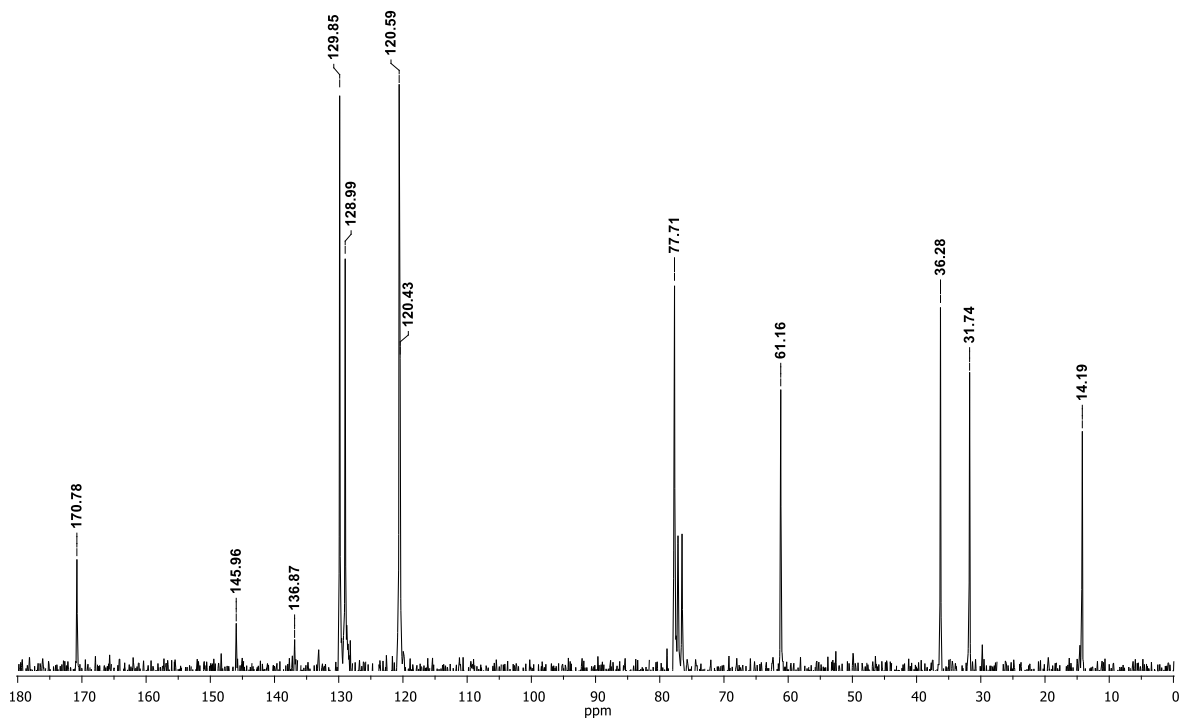
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(3-acetilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4g**.



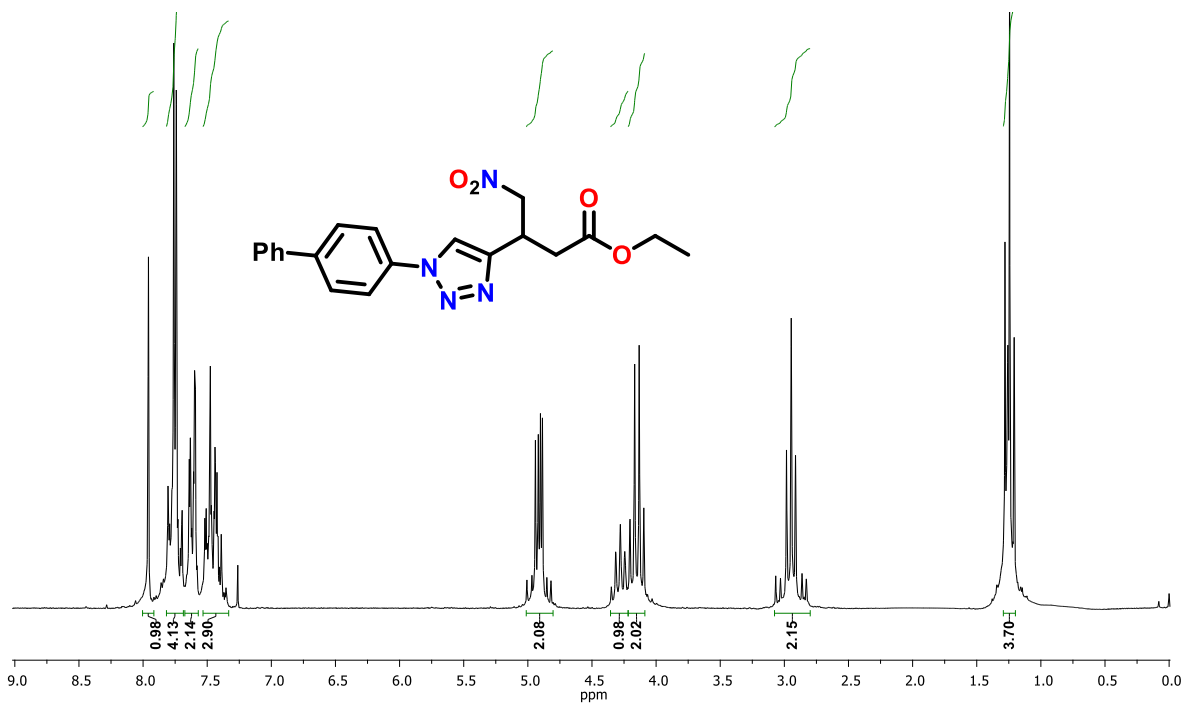
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del Acrilato de etil (*E*)-3-(1-(3-acetilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **4g**.



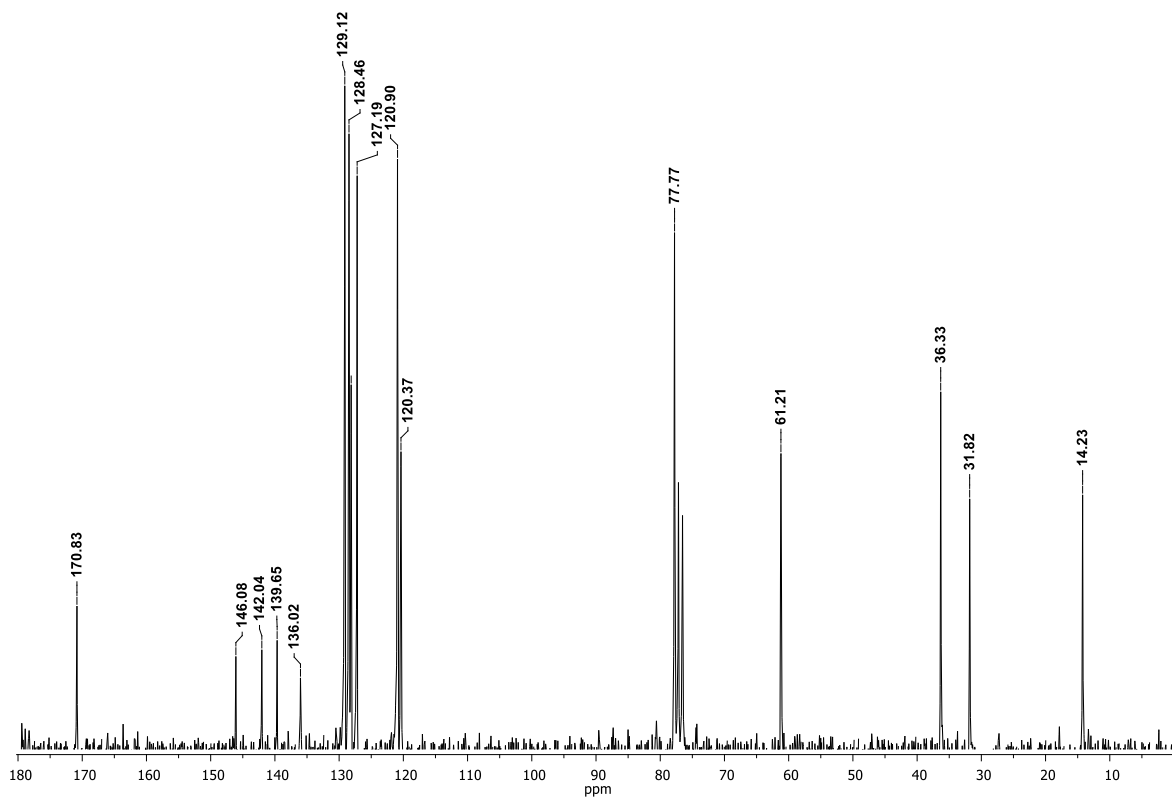
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 4-Nitro-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoato de etilo **5a**.



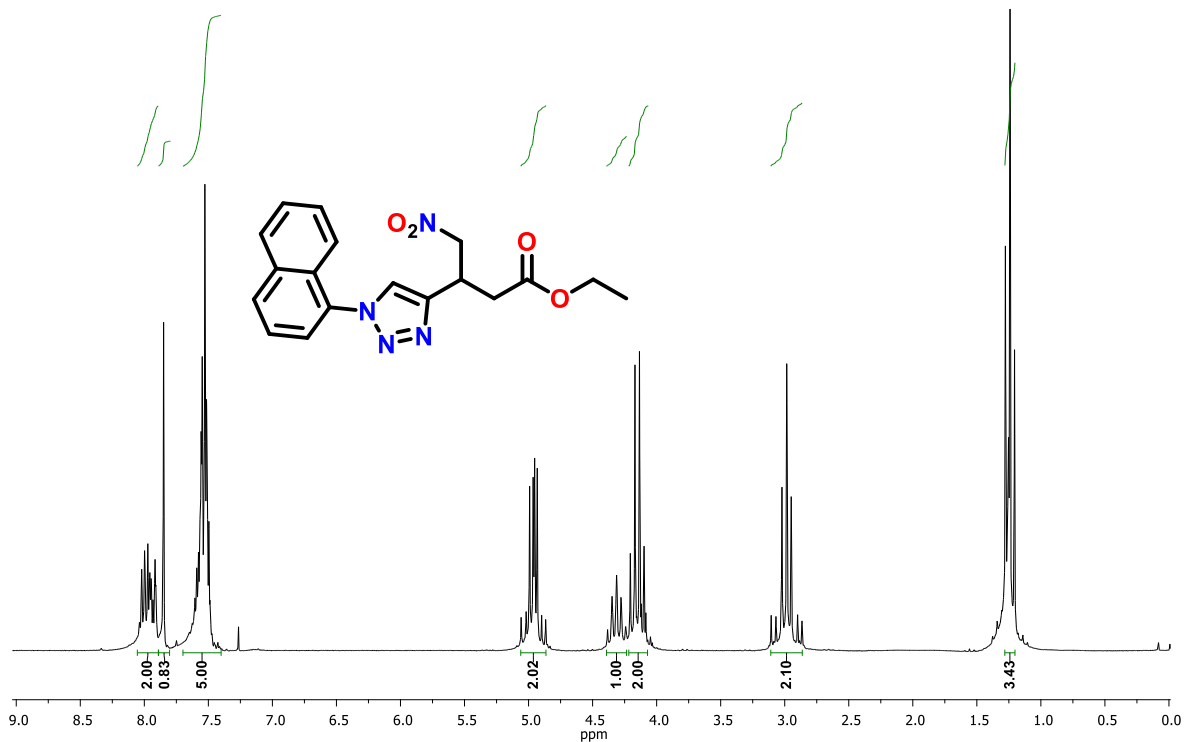
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 4-Nitro-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoato de etilo **5a**.



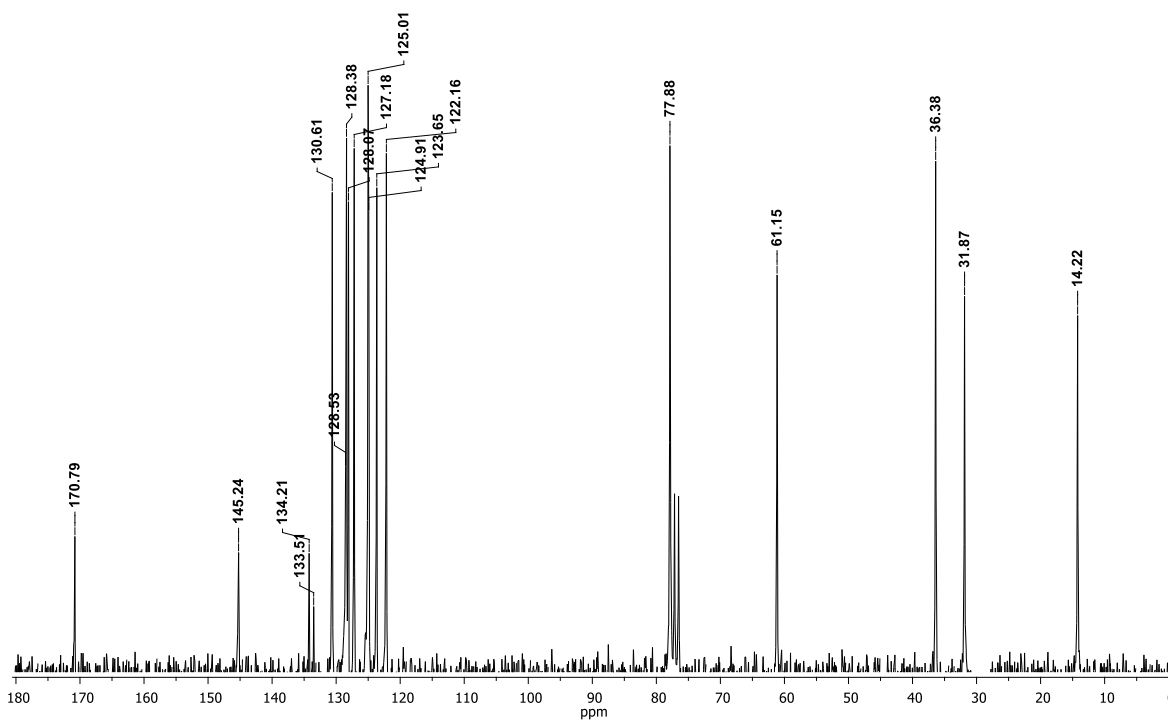
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo **5b**.



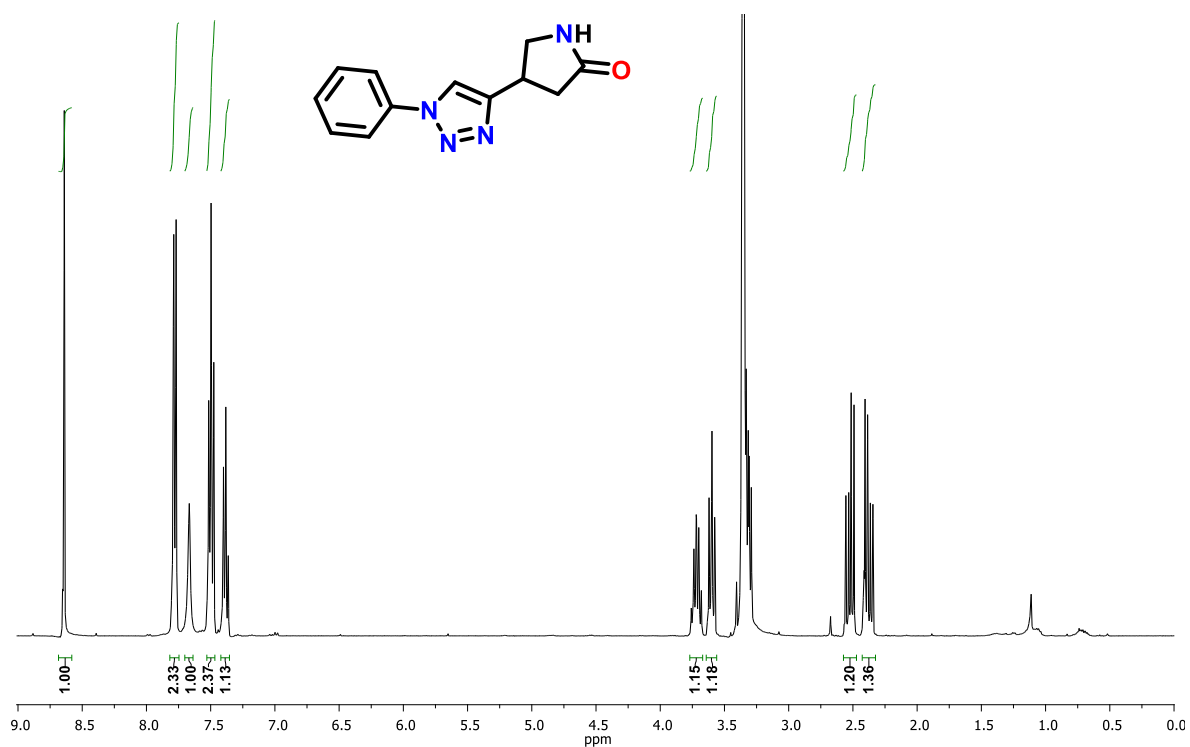
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo **5b**.



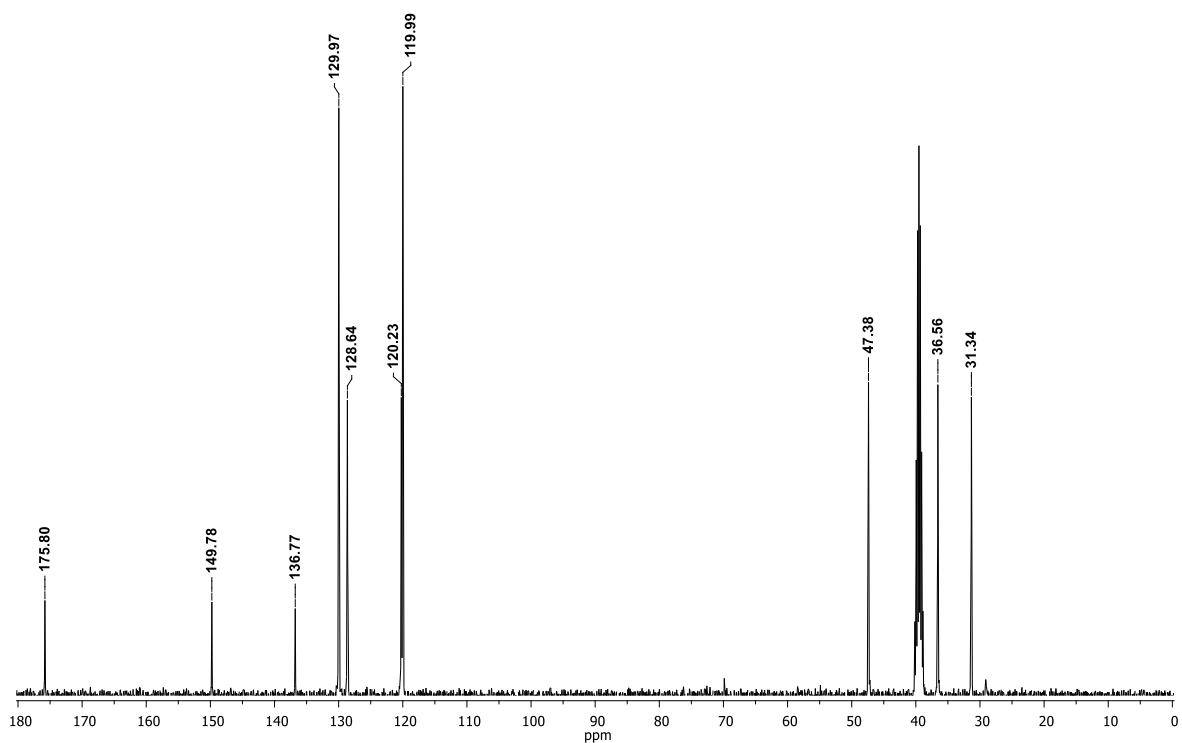
Espectro de ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) del 3-(1-Naftalen-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo **5c**.



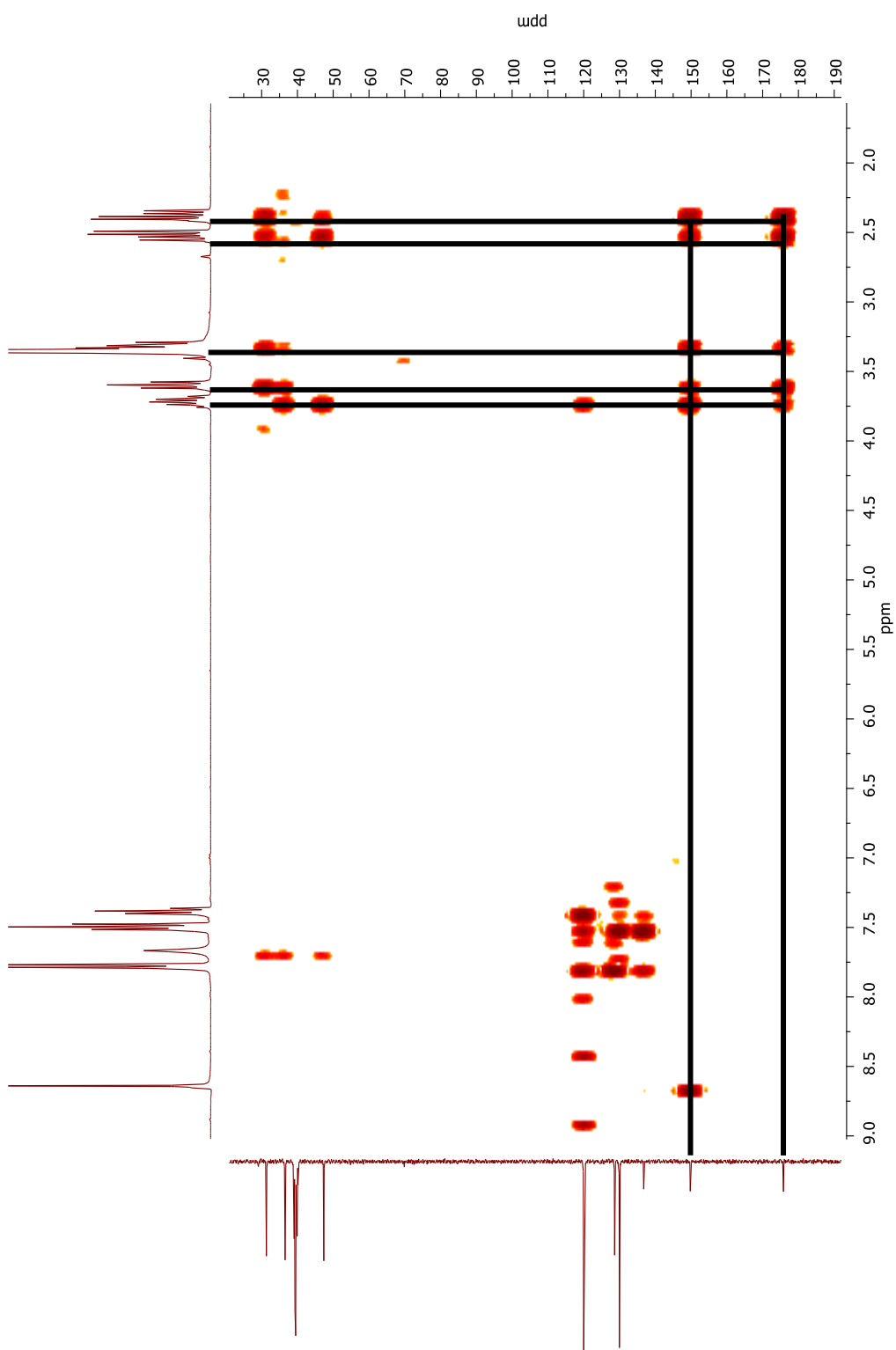
Espectro de ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) del 3-(1-Naftalen-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-nitrobutanoato de etilo **5c**.



Espectro de ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) del 4-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.



Espectro de ¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d₆) del 4-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.



Espectro bidimensional de HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) del 4-(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.