

**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART  
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS  
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada **Síntesis de triazoles 1,4- y 1,5-disustituidos como análogos de GABA**, que presenta la alumna **Lucero Díaz Peralta (5620150101)** para obtener el título de **Doctor en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. Laura Patricia Alvarez Berber CIQ-UAEM	APROBADO	
Dra. Ma. Yolanda Rios Gómez CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Guadalupe Trujillo Ferrara Escuela Superior de Medicina. IPN	APROBADO	
Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez Facultad de Farmacia-UAEM	APROBADO	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Ivan Omar Romero Estudillo CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Mario Fernández Zertuche CIQ-UAEM	APROBADO	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**JUAN GABRIEL NAVARRETE VAZQUEZ** | Fecha:2020-11-28 01:04:07 | Firmante

CZ7frjtNrg77JtsSGBWfA2uURWo4TBLhHCLpmbEsXyHq5+gYTUsiMflW+Qgv5PA+Ohmzx9INy30qm4qGxtUgc6H2IYrdEjayDaG9G+4WAXeNPqWTzSrNnfO6cJEprWawT4S4F5EB7/MFDolYBKStUDs/LUyvvXhZaPvUUG07PCXPsrTarkITYYeNGNDd/GMRReL7vqFSJTaTsUAOtozB8BZrfoMhR0oiUBEjQGXm7kq6wStl/IJAdRfRwR268o107NvQlmsBapAaDDQ2NKLYULnzlV6tTCidli8Ki1YplbdaSKzLWZe0HWtjvAK5vBZ4auTl5L/9bShApC36ey7lInA==

**MA. YOLANDA RIOS GOMEZ** | Fecha:2020-11-28 12:13:27 | Firmante

VXyt9bmZSgMzDNwBOsFwFziESLZ8tWtBPENynTZX8eqGuHv2r/K/bC2Mi6A1X4prUYNpK1TPq9ht8VYJlIGD0yb3FRflfoQnlwgc22R1YFmCiU4Ojnty0qJ3G6ZLJJPmasl/72a30Nb+Ly6ejqWqXcwLPUZjFsvPJVNC1ywV5BN4jNB7Jz5yMn+PuTaalgiJhbPyfpsq+O8fzsz6JwiOscLAZD8Yyezmm0cTRMmpWB60xezPp0/oTy4RuRo6/A/v/aiTRTnPkf8pSdN6whRHZZM1RDvp11FQH0afbdh3VOepFpSB8jZsTktpWm9Pfl2gtalk10y7CDX6UtvIA==

**JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS** | Fecha:2020-11-28 14:04:08 | Firmante

mstkW98PbLGablOCTypFCX2MuJ/3urAKHMN/g5ND9pnjm+t3WE7xHSZPetl6DfoTgzguAB8dTiBCDjQ1+NpYVhX2Aq7aQSRbqWLIRdGMHv4Qm/pVC3ZxPpPND+UprknaizsZ3jQgrL9ZbhV5YNoG4ZiXUCnjPyrbaPL/4HkJOJEoXsxwq06/7IUAdaHIW6T/eZinoXnaw7y/F9sRMt8dWANwYG4r3nacSsz1duwngNFHtOOpTVu5b7Hwz5PEgrJQlqThKH5VEyLnklUvFsRPyPuP8G1EdByrB1sxnyana3mlGjs5Fd15dvdSr/LZJKGR9vvyQacE4w0Ad+LC6Vg==

**JOSÉ GUADALUPE TRUJILLO FERRARA** | Fecha:2020-11-28 16:10:04 | Firmante

EUL2Qu9EpLUXkNmJO/JWskGstl76wLTm/r+SI5b3XIWU0mVqn3bbImZbzLdcjSk5wuiOY6aB4gZD+wh5xrO9Hr/Lm+avpKsf7XRv5YxX3vc700+rTdAlemcCdR9pdYHIZ+pyE04ZLwgrbfKC2ooqhqX6CwbgF3nnODhC2kbfMoUbuOUO5U1StEYvBgOEoJj+obcYC0P9VHJL7oSMJZfG39HIBBPKf5xJ8NTsM+6b8Zk82JnUPc8aHLPCJkNjEj+9GULlifGJwB7W7NvHODnjTRGmTZYG9YT3ygbtyrkUCBPw1mx/wJwQdO98gakM8DzefxRXC+jFjD33CetWNO6rvQ==

**LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER** | Fecha:2020-11-28 16:34:36 | Firmante

Uv5j4MstDnfr2DZUwqvsYJeNmmXyYBjDv7GdReYm86W0iqj3HikQ9aAT2IWRyCoFyBkpcxg8vY8C6d3W0H6hWI4xspYGShtq+fQHATUpOZLOyWk5wuochLgV2KckhbfXIT9WKEJjdfemypLJ/9+apPsN2xFSGWdbfymydx4UcaqONa+2T3j5BwFnNAYeMntpWFadyPgYP8DcWxELjsPvwgjuwKEgB8uFvo+XUcvPM2VYMONBpMF+a0ZCXvWALfPYA+V1CU G+l+40f6R73OQSdfT5fKckJeKloPoRgkpkzCL0LES6Vc9PKjOGB9JmVbuZqKORRJ5q5Wue/7FA==

**MARIO FERNANDEZ ZERTUCHE** | Fecha:2020-11-28 17:51:52 | Firmante

PV9EZYZnged97Q4TUaGeSjoGpdG3XamzqJW3KfH0Q27xILZ9Cw01YKzDOBg2EpWVJUdof4RdVRG3orlts6DDngXux7FjlacF6Ozr3HmYklkoik8lf1HtjZn8xy5mj/hrcLBlGpE6AYC693GhfMEqEDDkn+5fVgi/bCtYCACftQAdP6SKKR5T+Tnxb1gtxL8AiTu9vmYHd3k8FwfPP6fDQ5+5aLnq6kOUZWSHWnTuGpFZqsK4z80osrHt5qca5n4cCEtNlniioqRKNH OocpUuoHhA9Z2Fr+V7DYejZG8b3trIG6WsNnmLwzsm+vx4RMzp8MwqiOy2C5RmfoANQ==

**IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO** | Fecha:2020-11-28 18:13:32 | Firmante

Njn4adUxW7GfTHsyn96LWzWT7m3vXk2rJxBHW2xQYsCf/WO7jjKAs1QaPBzMSZU14t/3ldsCch28AQj1ONOh9uXirX8d8JFMUEgZe/mvY1MCGcFGXWdZ1DNVwi6aL88iaPJC r7lQYms2nxysUF6pZqsddZwQr4KUXrMYpz1XX0Zrc+P2qpNqym20YasjKJFvURAdqzNdUzXrl0a53RLfVecSyJ+ZBDA6KKbgi0m8LzfvkyGtbUpd4HniFpzUy1cSV4I0KLn4+ACHE aa8MlgR5m5OI8UMU9SylHjZolM0TgSt37mpZjVAl93z+StLDCm898nMVeDuyGxJuAl27g==

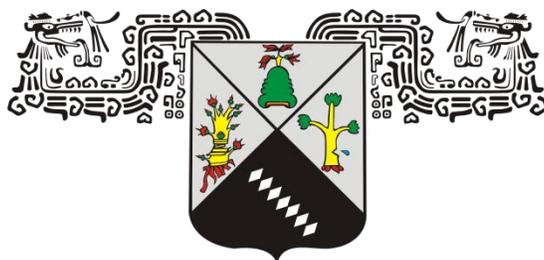
Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



GQciuR

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/oiwyBnvK00WmaA8IBABEyalMjEXHU7>





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

*Síntesis de triazoles 1,4- y 1,5-disustituidos como análogos de  
GABA*

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Lucero Díaz Peralta**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Mario Fernández Zertuche**

CUERNAVACA, MORELOS

Enero, 2021

## **JURADO DE EXÁMEN DE GRADO**

- PRESIDENTE:** Dra. Laura Patricia Alvarez Berber (CIQ-UAEM)
- SECRETARIO:** Dra. Ma. Yolanda Rios Gómez (CIQ-UAEM)
- VOCAL:** Dr. José Guadalupe Trujillo Ferrara (Escuela Superior de Medicina. IPN)
- VOCAL:** Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez (Facultad de Farmacia-UAEM)
- VOCAL:** Dr. José Luis Viveros Ceballos (CIQ-UAEM)
- SUPLENTE:** Dr. Ivan Omar Romero Estudillo (CIQ-UAEM)
- SUPLENTE:** Dr. Mario Fernández Zertuche (CIQ-UAEM)

### **CANDIDATO AL GRADO:**

M. C. Lucero Díaz Peralta

### **ASESOR:**

Dr. Mario Fernández Zertuche

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio Síntesis Orgánica y Química Medicinal del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA) de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) bajo la dirección del *Dr. Mario Fernández Zertuche* Profesor Investigador Titular “C” adscrito al CIQ-UAEM con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través del proyecto No. 241088 y de la beca de posgrado CONACyT No. 572985.

## Publicaciones

**Lucero Díaz-Peralta**, Rodrigo Said Razo-Hernández, Nina Pastor, Ángel Santiago, Juan Alberto Guevara-Salazar, Mario Fernández-Zertuche. "1,4-Disubstituted-1,2,3-triazole GABA Analogues: Synthesis, *In Vitro* Evaluation, Quantum QSAR and Molecular Docking against *Pseudomonas fluorescens* GABA-AT" *ChemistrySelect* **2020**, 5, 1071 –1079.

## Presentaciones en congresos

- ✓ "Synthesis of triazole as GABA analogues"  
**Lucero Díaz Peralta**, Mario Fernández Zertuche, 254th ACS National Meeting & Exposition, Washington, DC, USA, August 20-24, 2017.
- ✓ "1,2,3-triazoles como inhibidores de la enzima GABA-aminotransferasa"  
**Lucero Díaz Peralta**, Rodrigo Said Razo Hernández, Mario Fernández Zertuche, XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica; Mérida, Yucatán, México, marzo 2018.
- ✓ "Cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida catalizada con rutenio (RuAAC). Síntesis de análogos de GABA"  
**Lucero Díaz Peralta**, Mario Fernández Zertuche, XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica; Cuernavaca, Morelos, México, abril 2019.

## Índice general

Abreviaturas y símbolos .....	iv
Índice de compuestos .....	vii
Resumen .....	xiv
Abstract.....	xvi
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1 Importancia del GABA en el sistema nervioso central. ....	3
2.1.1 Síntesis y metabolismo de GABA. ....	3
2.2 Importancia de la enzima GABA-Aminotransferasa (GABA-AT) en el sistema nervioso central.....	5
2.3 Inhibidores de GABA-AT.....	8
2.4 Fármacos con estructura de triazol en el sistema nervioso central. ....	23
2.5 Síntesis de 1,2,3-triazoles .....	26
2.5.1 1,2,3-Triazoles 1,4-Disustituidos (CuAAC).....	28
2.5.2 1,2,3-Triazoles 1,5-Disustituidos (RuAAC).....	31
3. Objetivos .....	35
3.1 Objetivo general. ....	35
3.2 Objetivos específicos.....	35
4. Resultados y discusión.....	39
4.1 Estudios computacionales de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos análogos de GABA como inhibidores de GABA-AT: QSAR y acoplamiento molecular ( <i>docking</i> ). 39	
4.1.1 Análisis QSAR (estudio de relación estructura-actividad cuantitativa).42	
4.1.2 Acoplamiento molecular ( <i>docking</i> ). ....	45
4.2 Análogos de GABA y análogos $\beta$ -sustituidos con estructura de triazol 1,4-disustituidos. ....	51
4.2.1 Síntesis de alquinos por la reacción de Corey-Fuchs. ....	51
4.2.2 Cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC) en la síntesis de análogos con estructura de 1,4-triazol. ....	52
4.2.3 Adición conjugada 1,4 de cupratos de <i>p</i> -Cl-fenilo. ....	55
4.2.4 Hidrólisis básica de los ésteres precursores 118-121a y 127-130a.....	60
4.2.5 Resolución química de análogos racémicos activos.....	61

4.3	Análogos de GABA y análogos $\beta$ -sustituidos con estructura de triazol 1,5-disustituidos. ....	66
4.3.1	Síntesis inicial de los triazoles 1,5-disustituidos (RuAAC + adición de ( $p$ -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CuMgBr)). ....	69
4.3.2	Cambio de estrategia de síntesis. ....	75
4.3.3	Síntesis de un precursor común de los análogos de triazol 1,5-disustituidos (“azido-baclofen”). ....	76
4.3.4	Cicloadición 1,3-dipolar (RuAAC) en la síntesis de análogos con estructura de 1,5-triazol. ....	80
4.3.5	Asignación de la estereoquímica de los análogos activos. ....	82
4.4	Aplicación de programas predictores de propiedades farmacológicas y toxicológicas sobre los análogos de GABA. ....	88
5.	Conclusiones .....	94
6.	Perspectivas .....	98
7.	Sección experimental .....	99
7.1	Información general.....	99
7.2	Síntesis de los análogos de GABA.....	101
7.2.1	<i>Procedimiento general para la síntesis de los dibromoalquenos (107-108).</i> 101	
7.2.2	<i>Procedimiento general para la síntesis de los alquinos terminales (110-111).</i> 101	
7.2.3	<i>Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (118-121 y 122-125).</i> .....	102
7.2.4	<i>Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos <math>\beta</math>-sustituidos (127-130).</i> .....	105
7.2.5	<i>Procedimiento general para la desprotección del grupo –Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> de los compuestos 121 y 130.</i> .....	107
7.2.6	<i>Procedimiento general para la hidrólisis básica de los esteres 118-120, 121a, 127-129 y 130a.</i> .....	108
7.2.7	<i>Procedimiento general para la resolución química de 80 y 82 con el auxiliar quiral (R)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 142.</i> .....	111
7.2.8	<i>Procedimiento general para la remoción del auxiliar quiral 142 de los diastereoisómeros (F1)-80, (F2)-80, (F1)-82 y (F2)-82.</i> .....	114
7.2.9	<i>Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos 143b-g y 144a-g.</i> .....	116
7.2.10	<i>Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos <math>\beta</math>-sustituidos (145a-b).</i> .....	120
7.2.11	<i>Procedimiento general para la hidrólisis básica de los esteres 143a-f y 145a-b.</i> 122	

7.2.12	<b>Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos 162a-e.</b>	128
7.2.13	<b>Procedimiento general para la adición 1,4 de nitrometano al sistema <math>\alpha,\beta</math>-insaturado 168.</b>	131
7.3	<b>Detalles computacionales.</b>	133
7.3.1	<b>Análisis conformacional, optimización geométrica y cálculo energético.</b> 133	
7.3.2	<b>Cálculo de descriptores moleculares.</b>	133
7.3.3	<b>Construcción y validación de QSAR.</b>	134
7.3.4	<b>Modelado y refinamiento estructural de homología.</b>	135
7.3.5	<b>Cálculos de acoplamiento molecular.</b>	135
8.	<b>Referencias</b>	<b>137</b>
9.	<b>Anexos</b>	<b>149</b>
9.1	<b>Espectros de resonancia magnética nuclear: <math>^1\text{H}</math>, <math>^{13}\text{C}</math> y 2D de los compuestos sintetizados.</b>	149
9.2	<b>Datos cristalográficos.</b>	201
9.3	<b>Detalles de acoplamiento molecular (<i>docking</i>).</b>	202

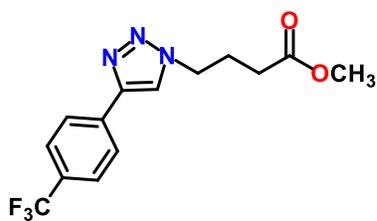
## Abreviaturas y símbolos

<b>[<math>\alpha</math>]<sup>20</sup><sub>D</sub></b>	Rotación óptica específica	<b>g</b>	Gramo
<b>a</b>	Señal ancha	<b>GAD</b>	Glutamato descarboxilasa
<b>Å</b>	Amstrong	<b>GABA</b>	Ácido $\gamma$ aminobutírico
<b>Abs</b>	Absorbancia	<b>GABA<sub>B</sub></b>	Receptor B de GABA
<b>ac</b>	Acuoso	<b>GABA<sub>C</sub></b>	Receptor C de GABA
<b>AChE</b>	Acetilcolinesterasa	<b>GABA-AT</b>	GABA- aminotransferasa
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo	<b>GAT</b>	Transportador de GABA
<b>AcOH</b>	Ácido acético	<b>Gln</b>	Glutamina
<b>Arg</b>	Arginina	<b>Glu</b>	Glutamato
<b>Arom</b>	Aromático	<b>Gly</b>	Glicina
<b>Asn</b>	Asparagina	<b>h</b>	Horas
<b>Asp</b>	Ácido aspártico	<b>His</b>	Histidina
<b>Ats</b>	Aminotransferasas	<b>HMBC</b>	Correlación de enlaces múltiples heteronuclear
<b>BHE</b>	Barrera hematoencefálica	<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de más alta energía
<b>c</b>	Señal cuarteto	<b>HSQC</b>	Coherencia cuántica singular heteronuclear
<b>°C</b>	Grados centígrados	<b>HRMS</b>	Espectrómetro de masas de alta resolución
<b>CE<sub>50</sub></b>	Concentración efectiva media	<b>Hx</b>	Hexano
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina	<b>Hz</b>	Hertz
<b>Cp*</b>	Ciclopentadienil	<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentración inhibitoria media
<b>CuAAC</b>	Cicloaddición alquino-azida catalizada por cobre	<b><i>i</i>-Bu</b>	Isobutilo
<b>Cys</b>	Cisteína	<b>IGF</b>	Intercambio de grupo funcional
<b><math>\Delta</math>Triazol<sub>N</sub></b>	Descriptor molecular	<b>lle</b>	Isoleucina
<b>d</b>	Señal doble	<b><i>i</i>-PrOH</b>	Isopropanol
<b>D3</b>	Receptor de dopamina 3	<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>D4</b>	Receptor de dopamina 4	<b>K</b>	Grados Kelvin
<b>DBU</b>	1,8- diazabicyclo[5.4.0]undeca-7- eno	<b>kcal</b>	Kilocalorías
<b>DCM</b>	Diclorometano	<b>KDa</b>	Kilodaltons
<b>dc</b>	Señal doble de cuarteto	<b>Ki</b>	Constante de disociación
<b>dd</b>	Señal doble de doble	<b>k<sub>inact</sub></b>	Constante de inactivación
<b>DFT</b>	Teoría funcional de la densidad	<b>Lys</b>	Lisina
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina	<b><math>\lambda</math><sub>máx</sub></b>	Longitud de onda máxima
<b>DMAP</b>	Dimetilaminopiridina	<b>Log P</b>	Coefficiente de partición agua/ <i>n</i> -octanol
<b>DMF</b>	Dimetilformamida		
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido		
<b>DMSO<sub>d6</sub></b>	Dimetilsulfoxido deuterado		
<b>dt</b>	Señal doble de triple		
<b>E<sup>+</sup></b>	Electrófilo		
<b>EM</b>	Espectrometría de masas		
<b>Equiv.</b>	Equivalentes		
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina		
<b>EtOH</b>	Etanol		
<b>FAB<sup>+</sup></b>	Bombardeo rápido de átomos		
<b>FDA</b>	Administración de alimentos y medicamentos		

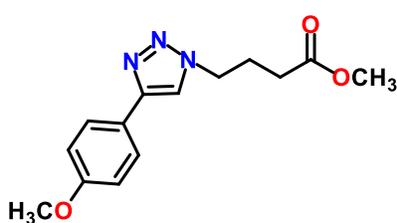
<b>LOO</b>	Técnica Leave One Out	<b>PTZ</b>	Pentilentetrazol
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de baja energía	<b>PyBOP</b>	Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium
<b>m</b>	Señal múltiple		hexafluorophosphate
<b>M</b>	Molar		Señal quintuple
<b>MBI</b>	Inhibidor basado en mecanismo	<b>q</b>	Asintótica
<b>MeOH</b>	Metanol	<b>Q<sup>2</sup></b>	Relación estructura-actividad cuantitativa
<b>MES</b>	Convulsión máxima por electrochoque	<b>QSAR</b>	Redundancia
<b>mg</b>	Miligramos	<b>R<sup>P</sup></b>	Sobreajuste
<b>Mg<sup>0</sup></b>	Magnesio metálico	<b>R<sup>N</sup></b>	Correlación lineal
<b>mL</b>	Mililitros	<b>R<sup>2</sup></b>	Relación diasteromérica
<b>mm</b>	Milímetros	<b>rd</b>	Desviación cuadrática media
<b>min</b>	Minutos	<b>RMSD</b>	Residual calculado
<b>MHz</b>	Megahertz	<i>residual<sub>cal</sub></i>	Residual predicho
<b>MP</b>	Materia prima	<i>residual<sub>pred</sub></i>	Rutenio
<b>MPE</b>	Mapa de potencial electrostático	<b>Ru</b>	Cicloadición alquino-azida catalizada por rutenio
<b>MsCl</b>	Cloruro de metanosulfonilo	<b>RuAAC</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>m/z</b>	Masa/carga		Señal simple
<b>π</b>	Pi	<b>RMN</b>	Serina
<b>[N<sub>3M</sub>]<sup>2</sup></b>	Descriptor molecular		Sistema nervioso central
<b>N<sub>2</sub></b>	Nitrógeno	<b>s</b>	Semialdehído succínico
<b>ND</b>	No determinado	<b>Ser</b>	Semialdehído succinato
<b>nm</b>	Nanómetros	<b>SNC</b>	deshidrogenasa
<b>β-NADP<sup>+</sup></b>	Beta nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado	<b>SS</b>	Desplazamiento químico
<b>NADPH</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido	<b>SSDH</b>	Hibridación
<b>nM</b>	Nano molar	<b>δ</b>	Señal triple
<b>NOESY</b>	NuclearOverhauser effect spectroscopy	<b>sp<sup>2</sup></b>	Temperatura ambiente
<b>OAT</b>	Ornitin-aminotransferasa	<b>t</b>	Fluoruro de tetrabutilamonio
<b>OH</b>	Hidroxilo	<b>t.a</b>	Tert-butanol
<b>OMe</b>	Metoxilo	<b>TBAF</b>	Treonina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud	<b>t-BuOH</b>	Tetrametilguanidina
<b>p</b>	Posición para	<b>Thr</b>	Trimetilsilano
<b>Pa</b>	Probabilidad de ser activo	<b>TMG</b>	Tetrametilsilano
<b>PDB</b>	Protein Data Bank	<b>TMS</b>	Cloruro de trimetilsilano
<b>p.f</b>	Punto de fusión	<b>TMS</b>	Tetrahidrofurano
<b>P.</b>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<b>TMSCI</b>	Área de superficie polar topológica
<b>fluorescens</b>		<b>THF</b>	Tirosina
<b>Phe</b>	Fenilalanina	<b>TPSA</b>	Unidad de masa atómica
<b>PLP</b>	Piridoxal-5-fosfato		Ultravioleta
<b>PMP</b>	5'-fosfato de piridoxamina	<b>Tyr</b>	Valina
<b>PM3</b>	Orbitales moleculares semiempíricos	<b>u.m.a</b>	
<b>pH</b>	Potencial de hidrógeno	<b>UV</b>	
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina	<b>Val</b>	

<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>VGB</b>	Vigabatrina
<b>Vin</b>	Vinílico
<b><math>\gamma</math></b>	Gamma
<b><math>Y_{cal}</math></b>	Actividad inhibitoria calculada
<b><math>Y_{exp}</math></b>	Actividad inhibitoria experimental
<b><math>Y_{pred}</math></b>	Actividad inhibitoria predicha

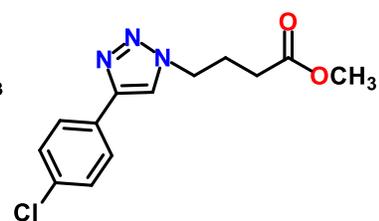
## Índice de compuestos



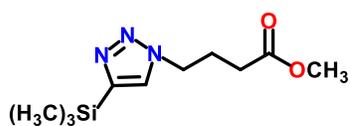
118



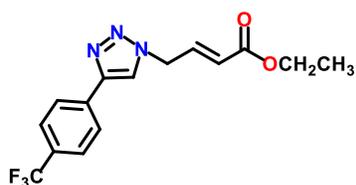
119



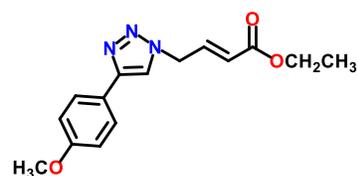
120



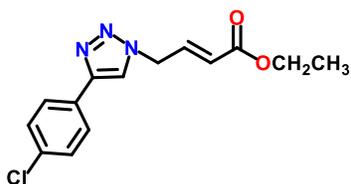
121



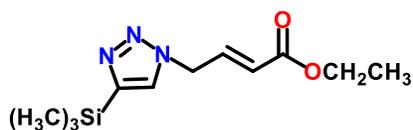
122



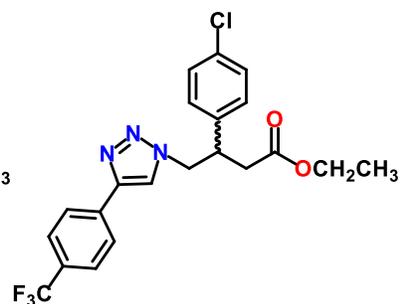
123



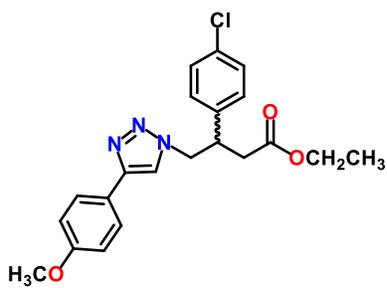
124



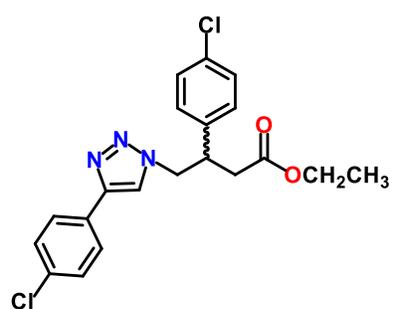
125



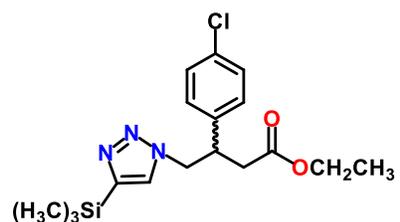
127



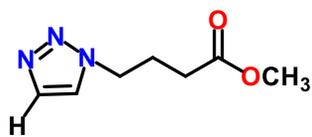
128



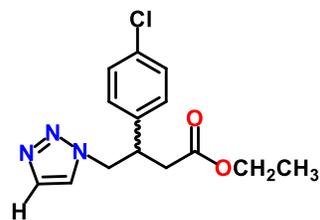
129



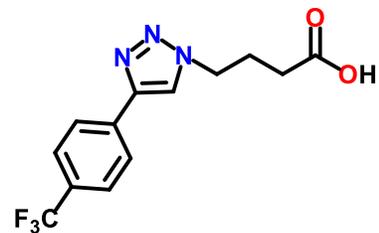
130



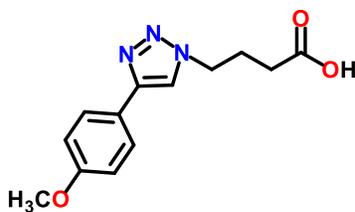
121a



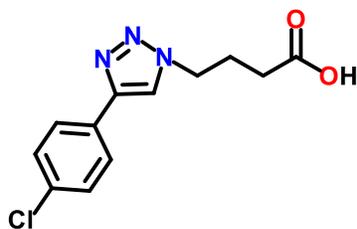
130a



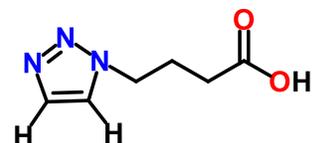
131



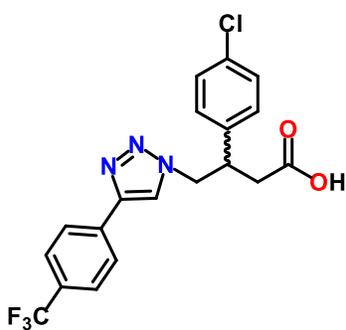
132



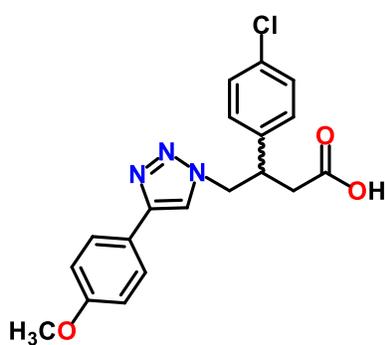
133



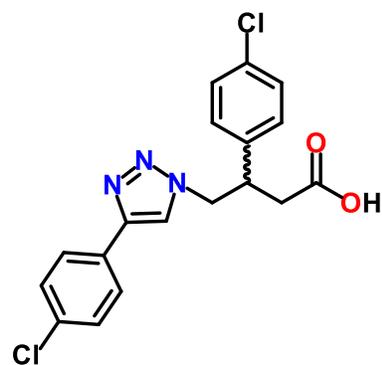
134



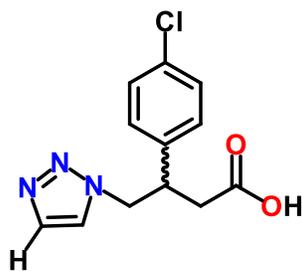
135



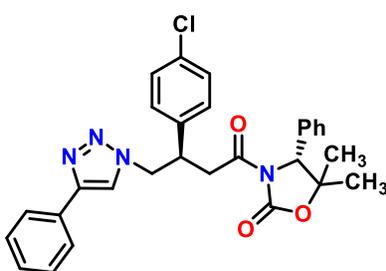
136



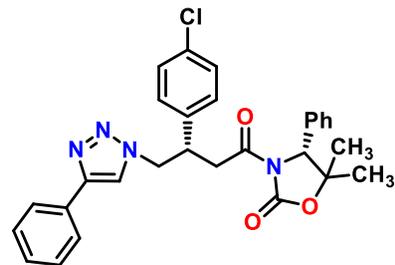
137



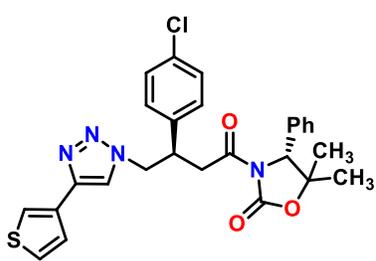
138



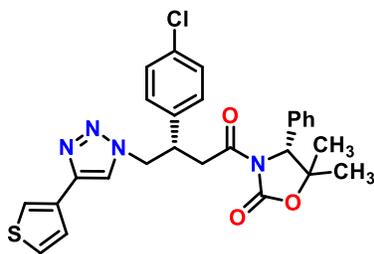
(*R,R*)-80



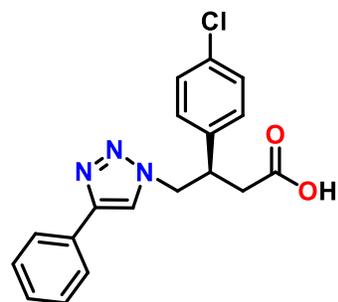
(*S,R*)-80



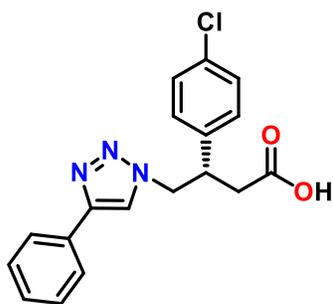
**(R,R)-82**



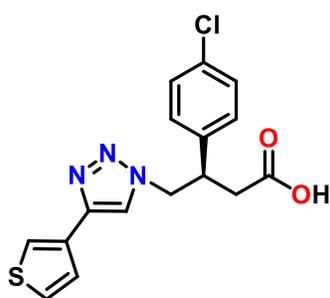
**(S,R)-82**



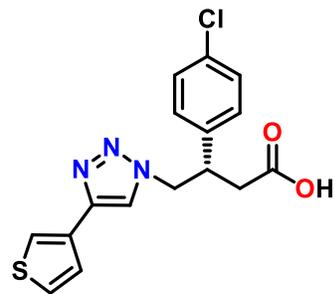
**(R)-80**



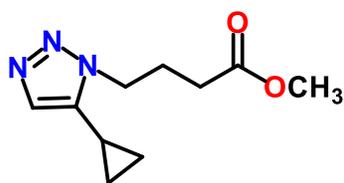
**(S)-80**



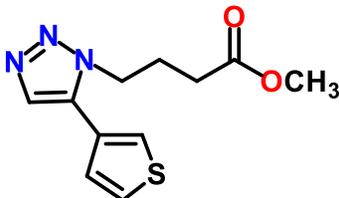
**(R)-82**



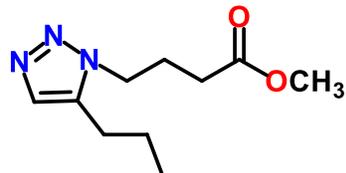
**(S)-82**



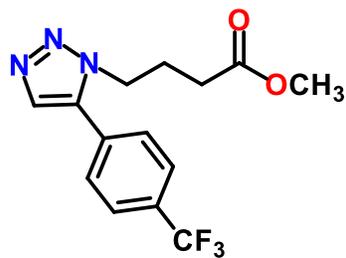
**143a**



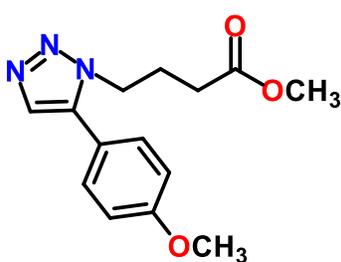
**143b**



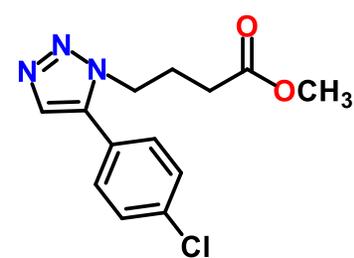
**143c**



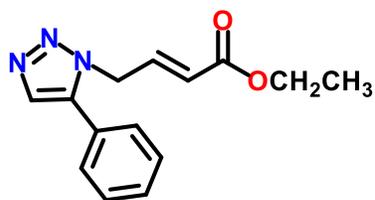
**143d**



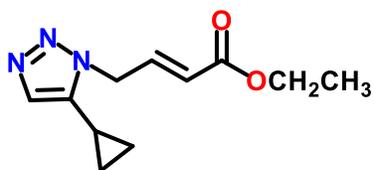
**143e**



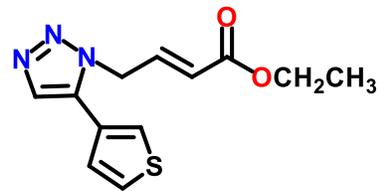
**143f**



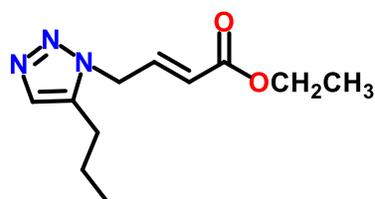
144a



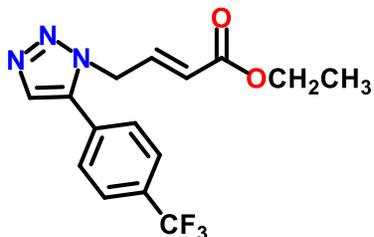
144b



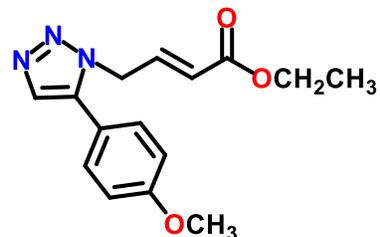
144c



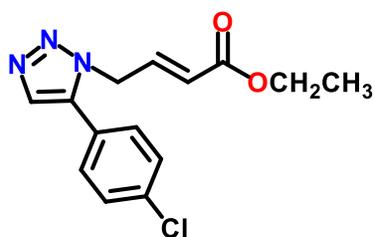
144d



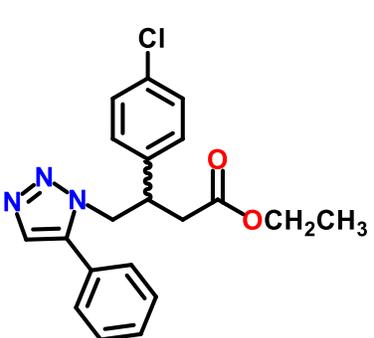
144e



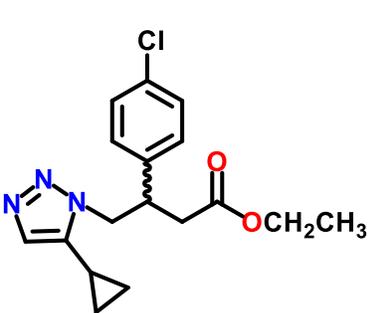
144f



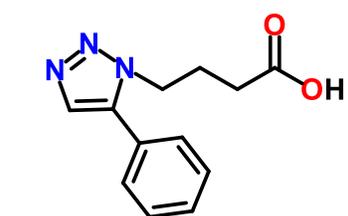
144g



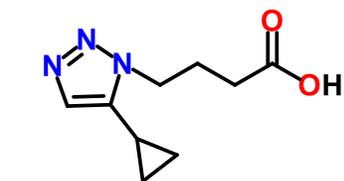
145a



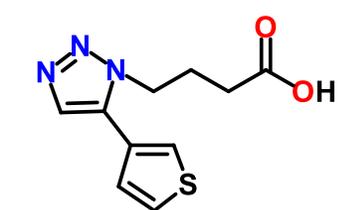
145b



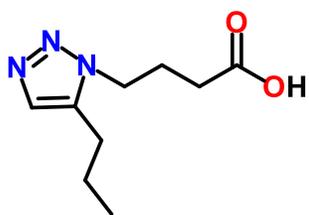
146



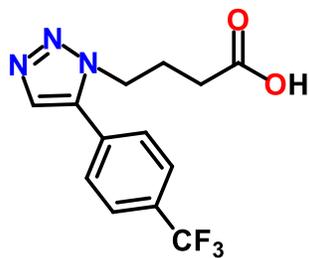
147



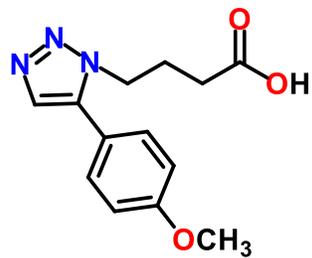
148



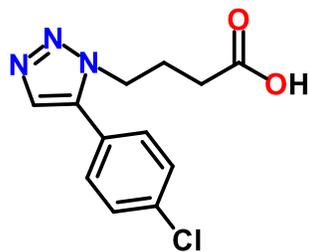
149



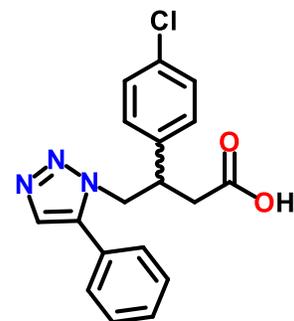
150



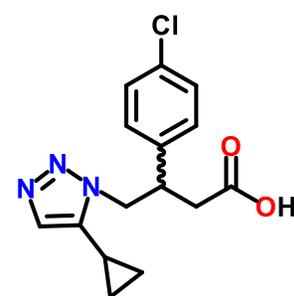
151



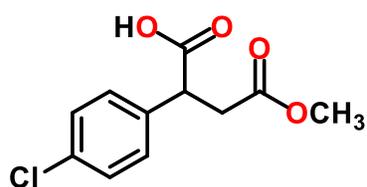
152



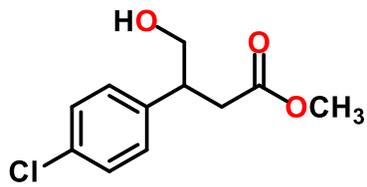
153



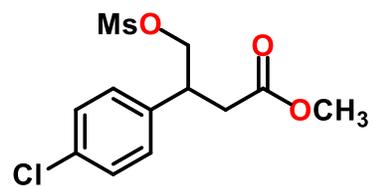
154



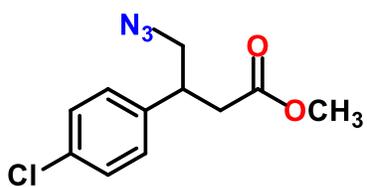
158



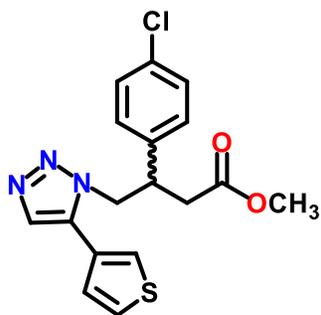
159



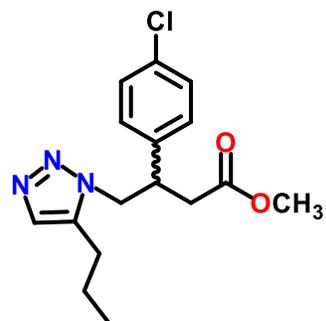
160



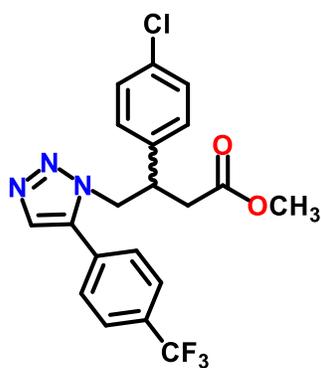
161



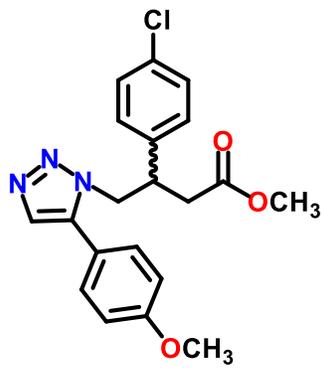
162a



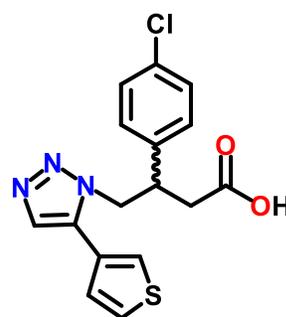
162b



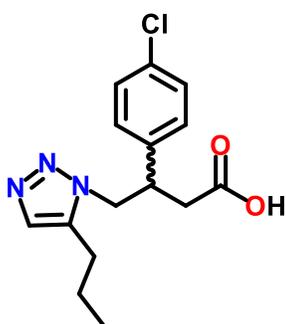
162c



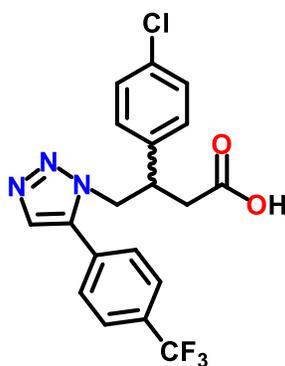
162d



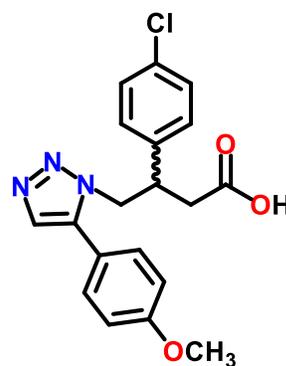
163



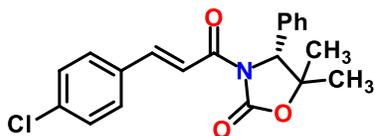
164



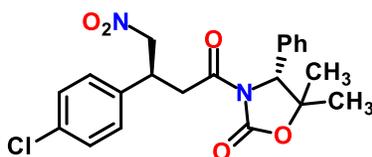
165



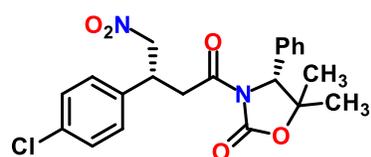
166



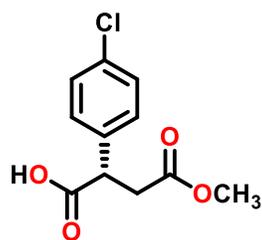
168



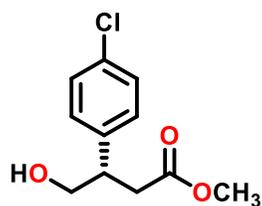
(*R,R*)-169



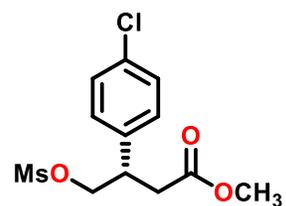
(*S,R*)-169



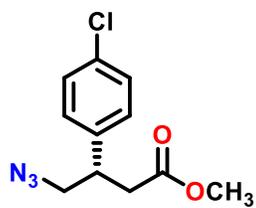
(*S*)-173



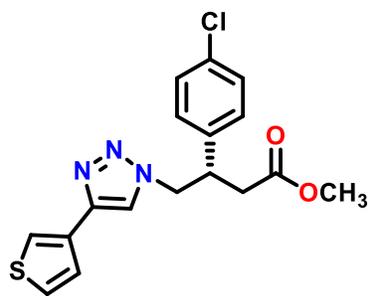
(*S*)-174



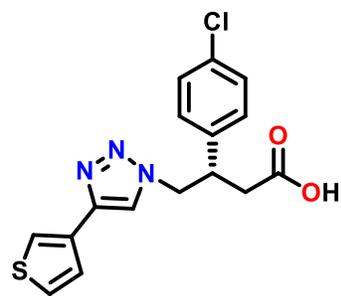
(*S*)-175



(S)-176



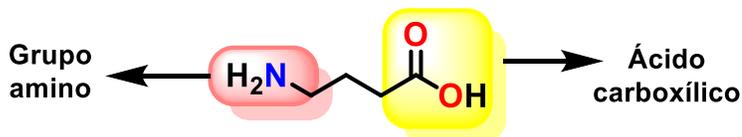
(S)-177



(S)-178

## Resumen

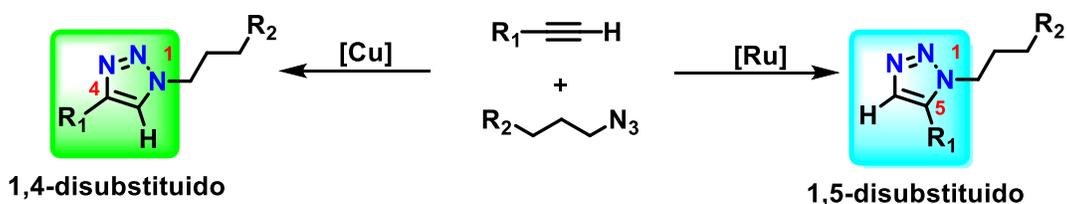
El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), cuando la actividad del GABA está alterada y su concentración disminuye, se pierde el balance, aumenta de manera sustancial el proceso excitatorio y sobreviene una crisis convulsiva.



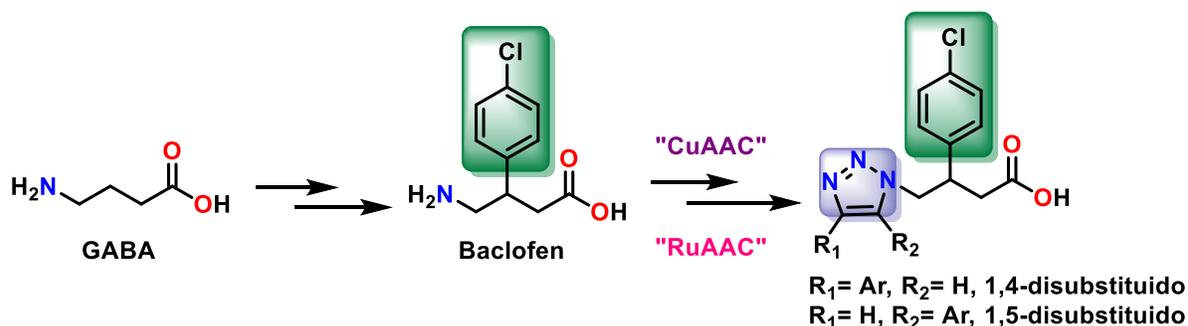
La molécula de GABA no puede cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) debido a su bajo grado de lipofilicidad, por lo que la administración directa de GABA, no puede considerarse un tratamiento farmacológico efectivo para combatir los trastornos asociados a la deficiencia de este neurotransmisor. Una estrategia para incrementar los niveles de GABA en el SNC es inhibir la actividad catalítica de la enzima GABA-aminotransferasa (GABA-AT) enzima que se encarga de degradar dicho neurotransmisor. Una alternativa común en el diseño de fármacos, se basa en hacer modificaciones a la estructura química de una molécula con actividad biológica ya conocida, conservando intacto el grupo farmacóforo.

Dentro del grupo de investigación, se ha observado que englobar el átomo de nitrógeno dentro de un sistema heterocíclico confiere ciertas características a la molécula como inhibidor de la enzima GABA-aminotransferasa. Particularmente, en este proyecto se ha abordado la síntesis de compuestos de mayor lipofilia capaces de atravesar la BHE, donde una de las estrategias también ha sido incrementar dicha lipofilia con la introducción del grupo  $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$  en posición  $\beta$ , en analogía al fármaco baclofen.

En este trabajo, se presenta el diseño y síntesis de nuevos análogos de GABA  $\beta$ -sustituidos conteniendo sistemas de 1,2,3-triazol 1,4- y 1,5-disustituidos en su estructura. Los anillos de triazol son considerados “estructuras privilegiadas” en química medicinal por su potencial farmacológico en diversas dianas terapéuticas. Estos núcleos se sintetizaron a partir de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida catalizada por metales como el cobre (CuAAC) y rutenio (RuAAC). El uso de estos catalizadores confiere un alto grado de regioselectividad a la reacción de cicloadición, el cobre para la formación exclusiva de los triazoles 1,4-disustituidos y el rutenio para los isómeros 1,5-disustituidos.



Los resultados obtenidos en este trabajo mostraron que estos dos métodos de síntesis son muy versátiles en la formación de 1,2,3-triazoles disustituidos. Aparte de controlar de manera efectiva la regioselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, las condiciones de reacción utilizadas demuestran que la cicloadición es muy eficiente tanto con alquinos alifáticos como aromáticos, procediendo en ambos casos con muy buenos rendimientos. Además, un cambio en la estrategia de síntesis en la parte final del proyecto permitió establecer una nueva ruta de síntesis, en la cual los análogos se obtienen de manera enantioselectiva. Adicionalmente, esta ruta de síntesis permite asignar la estereoquímica de los análogos obtenidos previamente por correlación química.



Todos los compuestos sintetizados incluyendo precursores, aductos y productos finales, fueron caracterizados espectroscópicamente y espectrométricamente. Con las técnicas de difracción de rayos X y RMN de <sup>13</sup>C logramos diferenciar los triazoles 1,4 y 1,5-disustituidos. Al final se obtuvieron 22 nuevos análogos de GABA con potencial como inhibidores de la enzima GABA-AT y, por la particularidad del heterociclo emergido en su estructura, la posibilidad de ser moléculas activas sobre distintos blancos biológicos.

## Abstract

$\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) is the main inhibitory neurotransmitter of the central nervous system (CNS), when GABA activity is altered and its concentration decreases, the balance is lost, the excitatory process increases substantially and a seizure occurs.

The GABA molecule cannot cross the blood-brain barrier (BBB) due to its low degree of lipophilicity, so the direct administration of GABA cannot be considered an effective pharmacological treatment to combat disorders associated with the deficiency of this neurotransmitter. One strategy to increase GABA levels in the CNS is to inhibit the catalytic activity of the GABA-aminotransferase (GABA-AT) enzyme that is responsible for degrading said neurotransmitter. A common alternative in drug design is based on making modifications to the chemical structure of a molecule with known biological activity, keeping the pharmacophore group intact.

Within the research group, it has been observed that the inclusion of the nitrogen atom within a heterocyclic system confers certain characteristics to the molecule as an inhibitor of the GABA-aminotransferase enzyme. Particularly in this project, the synthesis of compounds with greater lipophilicity capable of crossing the BBB has been addressed, where one of the strategies has also been to increase said lipophilicity with the introduction of the *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> group in position  $\beta$ , in analogy to the drug baclofen.

This work presents the design and synthesis of new  $\beta$ -substituted GABA analogues containing 1,2,3-triazole 1,4- and 1,5-disubstituted systems in their structure. Triazole rings are considered "privileged structures" in medicinal chemistry due to their pharmacological potential in various therapeutic targets. This core were synthesized from a 1,3-dipolar alkyne-azide cycloaddition reaction catalyzed by metals such as copper (CuAAC) and ruthenium (RuAAC). The use of these catalysts confers a high degree of regioselectivity to the cycloaddition reaction, copper for the exclusive formation of 1,4-disubstituted triazoles and ruthenium for 1,5-disubstituted isomers.

The results obtained in this work showed that these two synthesis methods are very versatile in the formation of 1,2,3-disubstituted triazoles. In addition to effectively controlling the regioselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction, the reaction conditions used show that cycloaddition is very effective with both aliphatic and aromatic alkynes, proceeding in both cases with very good yields. Furthermore, a change in the synthesis strategy in the final part of the project made it possible to establish a new synthesis route in which analogues are obtained enantioselectively. Furthermore, this synthesis route allows assigning the stereochemistry of the analogues previously obtained by chemical correlation.

All synthesized compounds, including precursors, adducts, and end products, were characterized spectroscopically and spectrometrically. With X-ray diffraction and  $^{13}\text{C}$  NMR techniques, we were able to differentiate 1,4 and 1,5-disubstituted triazoles. A total of 22 new GABA analogues were obtained with promising potential as inhibitors of the GABA-AT enzyme and, due to the particularity of the heterocycle emerged in its structure, the possibility of being active molecules on different biological targets.

## 1. Introducción

En los últimos años, las enfermedades neurodegenerativas se han convertido en un problema de salud mundial que, a conciencia debe ser abordado sin demora debido al impacto humano, social y económico (OMS, 2013). El impacto físico, psíquico y emocional, así como en su esperanza, calidad de vida y desarrollo personal y profesional, que tienen este tipo de trastornos para los enfermos que la padecen y sus familias, es demasiado grande.

De entre las principales enfermedades neurodegenerativas, tres de ellas, el Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis Múltiple son la gran mayoría de los casos detectados en el mundo, particularmente las dos primeras relacionadas con la edad. Según la OMS, en el año 2005 el porcentaje de muertes a nivel mundial por Alzheimer fue de 0.73%, para 2015 0.81% y se prevé que para el año 2030 sea de 0.92%, en el caso de la enfermedad de Parkinson, los promedios en porcentaje para los mismos años son de 0.18, 0.20 y 0.23%, claramente un notable incremento con el paso de los años, un escenario en el que la incidencia y prevalencia de estas enfermedades tiende a descontrolarse principalmente en los países con ingresos medios y bajos (OMS, 2006).

En el año 2010 se calcula que había en el mundo 35,6 millones de personas afectadas por Alzheimer, y se estima que en 20 años la cifra supere los 65 millones. Así mismo, el costo total a nivel mundial para esta enfermedad fue de 604.000 millones de dólares; en 2013 los países del G8 acordaron aunar esfuerzos para tratar de curarla antes de 2025 o al menos encontrar un medicamento eficaz para frenar su avance,<sup>1</sup> algo similar ocurre para el Parkinson.

Por otro lado, la epilepsia es un problema de salud pública que puede afectar a personas de todas las edades. En el mundo existen aproximadamente 50 millones de personas con epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes. El 80% vive en países en vías de desarrollo (de ingresos bajos y medianos), por lo que no recibe el tratamiento que necesita, se estima que el 70% de las personas con epilepsia podrían vivir sin convulsiones si se diagnosticaran y trataran adecuadamente (OMS 2020). En México, se reportó una prevalencia de la enfermedad de 1.5 por cada 100 000 habitantes, alrededor de dos millones de personas la padecen actualmente.<sup>2</sup>

Se encuentra bien documentado que el tratamiento inicial es con fármacos antiepilépticos. No existe un fármaco antiepiléptico ideal, ya que todos tienen efectos secundarios.<sup>3</sup> En la actualidad se cuenta con más de 25 medicamentos para el control de las crisis sin embargo, cerca del 25-35% de los pacientes no responde al tratamiento. En general, los fármacos antiepilépticos se dividen en:

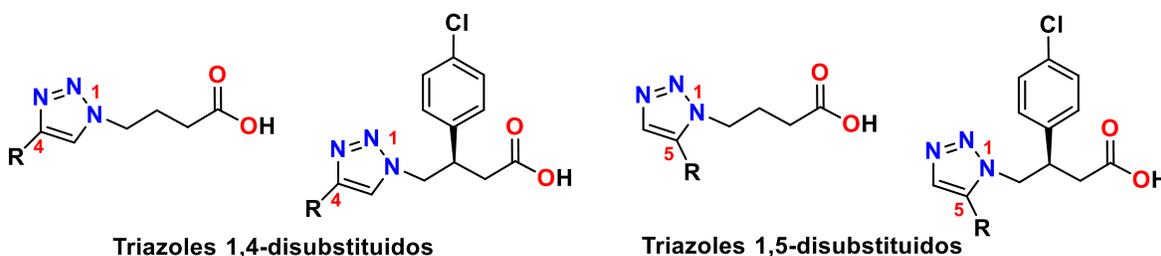
- **De corto espectro.** Utilizados para crisis focales: carbamazepina, eslicarbazepina, gabapentina, locosamida, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, tiagabina, vigabatrina.
- **De amplio espectro.** Empleados para crisis de inicio focal e inicio generalizado: brivaracetam, clobazam, felbamato, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, rufinamida, topiramato, valproato y zonisamida.

Cabe destacar que gabapentina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina son análogos de GABA y actúan sobre los receptores y enzimas inhibitorias del neurotransmisor, valproato a pesar de no tener similitud estructural tiene acción indirecta sobre el GABA. El GABA y el glutamato están relacionados directamente con las crisis convulsivas de la enfermedad.<sup>4</sup> Los únicos dos fármacos usados para tratar este padecimiento y que tienen en común el mecanismo de acción sobre la inhibición de la enzima GABA-aminotransferasa son los siguientes:

El *ácido valproico* es un antiepiléptico eficaz y de amplio espectro, con varios mecanismos de acción. Es un inhibidor de la semialdehído succínico deshidrogenasa y de la GABA transaminasa, enzimas relacionadas con la degradación del GABA, manteniendo así altos niveles del neurotransmisor.<sup>5</sup>

La *vigabatrina*, inhibe el metabolismo enzimático de GABA uniéndose irreversiblemente a la GABA transaminasa. Se trata de un inhibidor suicida, que ha demostrado eficacia en crisis parciales con o sin generalización secundaria. Su mayor limitación es su potencial de producir alteración del campo visual en tratamientos crónicos.<sup>6</sup>

El presente proyecto pretende llevar a cabo la síntesis de moléculas análogas al GABA, con modificaciones estructurales del grupo amino en posición  $\alpha$  y  $\beta$  que forman parte de un sistema heterociclo de 1,2,3-triazol 1,4 y 1,5-disustituido (Figura 1) y la presencia de un sustituyente en posición  $\beta$  con respecto al grupo carbonilo para incorporar carácter lipofílico y con ello facilitar la permeación en las membranas del SNC (Sistema Nervioso Central), como inhibidores de la enzima GABA-aminotransferasa, esto con la finalidad de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de trastornos neurológicos, particularmente las crisis convulsivas a causa de la epilepsia.

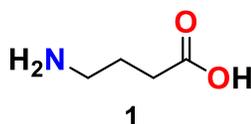


**Figura 1.** Análogos de GABA con estructura de 1,2,3-triazol 1,4 y 1,5-disustituidos.

## 2. Antecedentes.

### 2.1 Importancia del GABA en el sistema nervioso central.

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA 1) (Figura 2), es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC de mamíferos, fue identificado como componente químico peculiar del encéfalo en 1950, pero no se identificó de inmediato su capacidad y potencia como depresor del SNC.<sup>7</sup> Estructuralmente es un aminoácido compuesto de cuatro átomos de carbonos, una molécula flexible con múltiples conformaciones en solución<sup>8</sup> y zwitterionica a pH fisiológico,<sup>9</sup> siendo altamente soluble en agua.



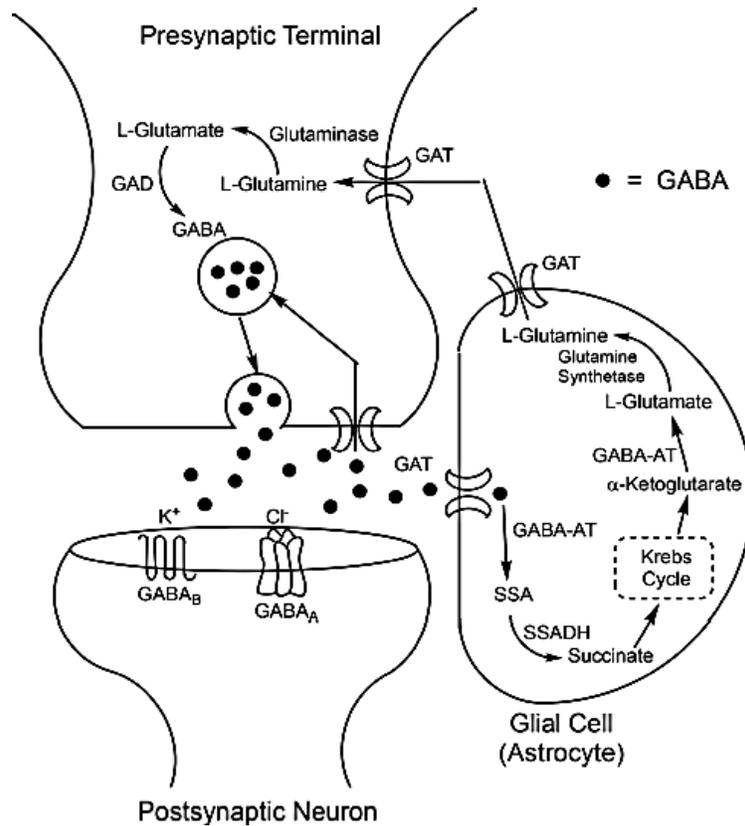
**Figura 2.** Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).

El GABA se encuentra ampliamente extendido por todo el SNC, si bien de forma irregular desde la corteza hasta la medula espinal. Podría decirse, dada la amplia distribución del sistema GABA, que cualquier función del SNC: sensitivomotriz, memoria, atención o emoción está sometida a la actividad equilibradora y ajustable del sistema GABA. Su deficiencia conlleva el descontrol del sistema, teniendo en las convulsiones su máxima expresión, mientras que su activación generalizada determina la depresión, también generalizada, con sueño y coma. Por el contrario, la modulación del sistema GABA en estructuras y sistemas concretos constituye la base farmacológica para un indudable beneficio terapéutico.<sup>10</sup>

#### 2.1.1 Síntesis y metabolismo de GABA.

GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central de mamíferos, y el L-glutamato el neurotransmisor excitatorio.<sup>11</sup> La despolarización de las neuronas presinápticas estimulan la salida y transporte al espacio sináptico del GABA por varios transportadores (GAT-1, GAT-2, GAT-3)<sup>12</sup> para la neurotransmisión (Figura 3). Una vez en el espacio sináptico, GABA puede unirse a uno o dos receptores principales (GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>) sobre la neurona postsináptica. La unión alostérica de GABA a los receptores GABA<sub>A</sub> causan la apertura de un canal central de ion cloruro, el cual establece una hiperpolarización de la membrana neuronal, resultando en una reducción de la excitabilidad celular e inhibición neuronal.<sup>13</sup> Los receptores GABA<sub>B</sub> son metabotrópicos; su activación

resulta por un acoplamiento a la proteína G mediada por la apertura de un canal de potasio, de lo que resulta una hiperpolarización y una inhibición neuronal similar a los receptores de GABA<sub>A</sub>.<sup>14</sup>

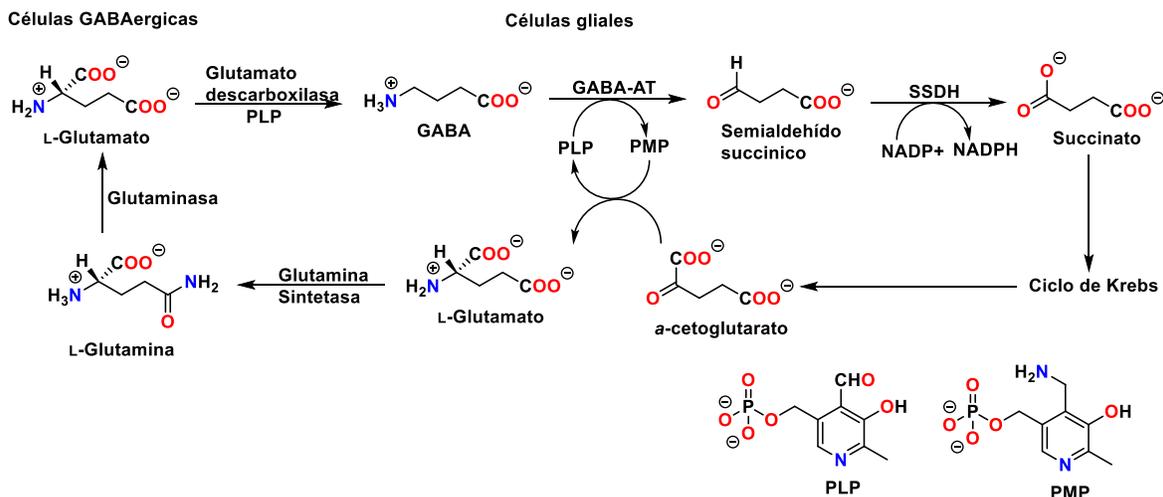


**Figura 3.** Sinapsis GABAérgica. Catabolismo de GABA.

El papel funcional del GABA es eminentemente inhibitorio. Su acción puede tener lugar en múltiples sitios de la neurona, de acuerdo con el tipo de sinapsis que se establezca. La actividad funcional del sistema GABAérgico es enormemente amplia, interviene en el control del movimiento, el control inhibitorio generalizado evita o reprime la hiperactividad focal; de ahí su papel en la patogenia y control de las epilepsias.<sup>15</sup>

Después de su acción inhibitoria, la acción de GABA es terminada por su recaptura a las neuronas presinápticas o a las células gliales vía transportadores de GABA. En las células gliales, GABA es producido a partir del L-glutamato en las neuronas por la acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD). El GAD existe en dos isoformas, GAD<sub>65</sub> y GAD<sub>67</sub> los cuales tienen diferentes pesos moleculares, propiedades catalíticas y cinéticas y localización subcelular<sup>16,17</sup>. La degradación de GABA requiere de la enzima GABA-transaminasa (GABA-AT) para transformar el GABA en semialdehído succínico (SSA) por un proceso de transaminación que requiere la simultánea conversión de la coenzima piridoxal 5'-fosfato (PLP) a piridoxamina 5'-fosfato (PMP). El semialdehído succínico SSA

es subsecuentemente oxidado por la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa (SSDH) a succinato, un constituyente del ciclo de Krebs (Esquema 1).<sup>18</sup> La otra parte de la reacción involucra la regeneración de la coenzima PLP por la conversión catalizada por GABA-AT del  $\alpha$ -cetoglutarato a L-glutamato. Por acción de la glutamina sintetasa se convierte a L-glutamina que se transporta a las neuronas presinápticas, donde se convierte de nuevo en L-glutamato por la glutaminasa.



**Esquema 1.** Ruta de síntesis y metabolismo de GABA.

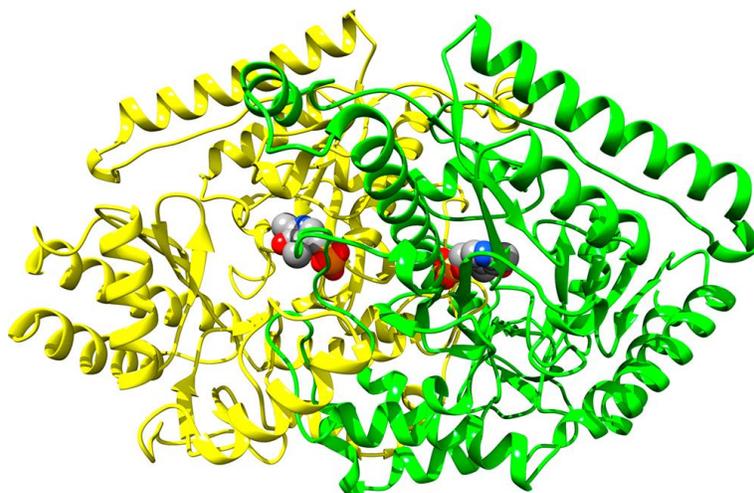
## 2.2 Importancia de la enzima GABA-Aminotransferasa (GABA-AT) en el sistema nervioso central.

Las enzimas son agentes que aceleran la velocidad de una reacción química sin ser consumidas. En general, las enzimas catalizan las reacciones proporcionando interacciones, catálisis ácido/base, con grupos nucleofílicos y cofactores. Muchas enzimas requieren sustancias adicionales llamadas cofactores para que la reacción tome lugar. Los cofactores generalmente son iones metálicos o moléculas orgánicas pequeñas llamadas coenzimas. La mayoría de las coenzimas están unidas por enlaces iónicos y otras interacciones no-covalentes, pero algunos están unidos covalentemente y se llaman grupos prostéticos.<sup>19</sup>

Las aminotransferasas (Ats) son enzimas esenciales que catalizan dos reacciones de transaminación acopladas entre un aminoácido y un  $\alpha$ -cetoácido, éstas juegan un rol importante en el metabolismo del nitrógeno en las células. Todas las Ats requieren del PLP como un cofactor que está unido a un residuo básico de lisina en el sitio catalítico formando, una base de Schiff, para convertir un aminoácido en el compuesto carbonílico correspondiente con la conversión simultánea del PLP a PMP.<sup>20</sup>

GABA-AT es una enzima de la gran familia de aminotransferasas dependiente de PLP<sup>21</sup> que cataliza mecanismos similares en diferentes sustratos, en el que el PLP se convierte en PMP, y el PMP se convierte de nuevo en PLP. Las aminotransferasas en general son ejemplos clásicos de enzimas que proceden por un mecanismo Bi-Bi Ping Pong.<sup>22</sup> Bi-Bi significa que dos sustratos están involucrados (en este caso de GABA-AT, GABA y  $\alpha$ -cetoglutarato), los cuales son convertidos en dos productos (semialdehído succínico y L-glutamato respectivamente), y Ping Pong se refiere a un mecanismo en el cual la enzima reacciona con un sustrato (GABA) para formar un producto (semialdehído succínico), dando una enzima modificada como intermedio (en este caso, la forma PLP), que luego reacciona con el segundo sustrato ( $\alpha$ -cetoglutarato) para formar el segundo producto (y L-glutamato), regenerando así la enzima activa original (la forma PLP).

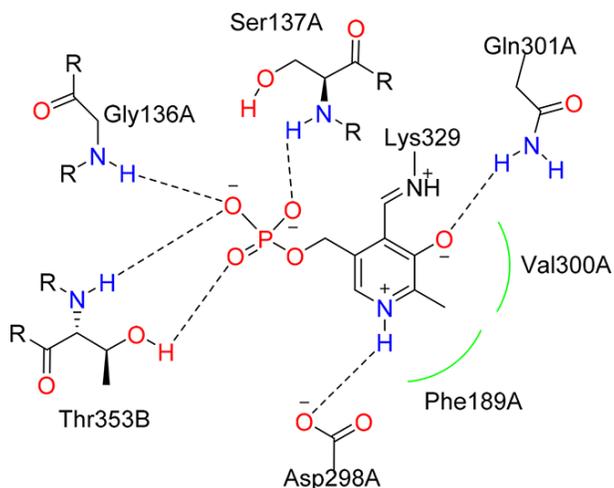
La GABA-AT se encuentra en muchos órganos, incluyendo el cerebro, el hígado los riñones y el páncreas; es una enzima mitocondrial presente también en las células gliales y las neuronas presinápticas de los mamíferos;<sup>23</sup> cataliza la descomposición metabólica del neurotransmisor GABA a semialdehído succínico con conversión concomitante de  $\alpha$ -cetoglutarato a L-glutamato.<sup>24</sup> La haloenzima activa es un homodímero que contiene 1 mol de piridoxal 5'-fosfato (PLP) como cofactor por subunidad.<sup>25</sup> Cada subunidad contiene 472 residuos de aminoácidos y tienen un peso molecular de 56 kDa por monómero. Los dos monómeros están entrelazados con el cofactor PLP (Figura 4), en la enzima cerebral del cerdo el PLP está vinculado a Lys329 a través de su grupo  $\epsilon$ -amino formando así una base de Schiff.<sup>26</sup>



**Figura 4.** Estructura cristalina del dimero de GABA-AT de hígado de cerdo (PDB 1OHV).

Las numerosas interacciones del PLP con los residuos del sitio activo se muestran en la figura 5. El grupo fosfato del cofactor se mantiene firme por numerosos enlaces de hidrógeno con Gly136, Ser137 y Thr353, esta región del sitio activo es conocida como “unión de fosfatasa”.<sup>27</sup> Asp298 estabiliza el nitrógeno de la piridina y este anillo se intercala

entre Val300 y Phe189 en una interacción de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . La aldimina del PLP formada con GABA se mantiene en su lugar debido a una interacción electrostática entre el grupo carboxilo del GABA y la Arg192. Lys329 que forma la base de Schiff con el PLP del GABA-AT es la base que extrae el protón del  $\gamma$ -metileno del GABA.<sup>28</sup>



**Figura 5.** Sitio activo de GABA-AT. Residuos que interactúan con PLP. Líneas verdes muestran las interacciones hidrofóbicas, líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno. Las letras A y B indican las dos subunidades de GABA-AT.

En 1999, la estructura cristalina de rayos X de la GABA-AT de hígado de cerdo fue reportada con una resolución de 3.0 Å por el grupo de Schirmer en Basel.<sup>29</sup> cinco años después, el grupo de Silverman reportó la estructura cristalina con 2.3 Å de resolución.<sup>30</sup>

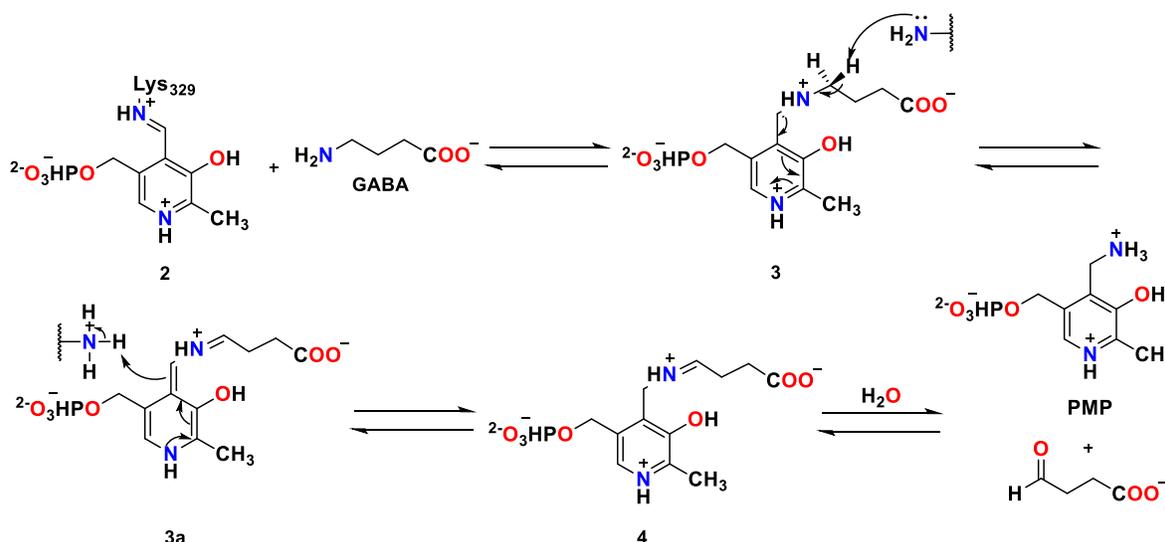
La función normal del sistema nervioso central requiere de niveles balanceados de los neurotransmisores inhibitorios y excitatorios; una reducción en el nivel de GABA ha sido implicada en síntomas asociados con la epilepsia,<sup>31</sup> sugiriendo que la modulación de los niveles deficientes de GABA en el SNC pueden producir un efecto anticonvulsivo. Bajos niveles de GABA están vinculados no solo con la epilepsia si no también con muchos otros desórdenes neurológicos, incluyendo la enfermedad de Parkinson,<sup>32</sup> la enfermedad de Alzheimer,<sup>33</sup> la enfermedad de Huntington<sup>34</sup> y la adicción a la cocaína.<sup>35</sup> El aumento de los niveles de GABA ha demostrado ser efectivo para detener las convulsiones recurrentes en el tratamiento de la epilepsia.<sup>36</sup> Sin embargo, GABA no cruza la barrera hematoencefálica (BHE); por lo tanto un aumento en los niveles cerebrales de GABA no puede lograrse mediante la administración intravenosa de este.<sup>37</sup> Para aumentar los niveles de GABA en el cerebro, uno podría acelerar la actividad de GAD, enzima que produce GABA; inhibir la actividad de GABA-AT, la enzima que degrada el GABA; o inhibir la recaptación de GABA al bloquear la acción de los transportadores de GABA.

### 2.3 Inhibidores de GABA-AT.

Existen varias estrategias para aumentar los niveles de GABA en el cerebro, los inactivadores basados en mecanismos (MBI por sus siglas en inglés) de GABA-AT son atractivos debido a su inactivación única y su exitoso avance en etapas preclínicas.<sup>28</sup> Son compuestos no reactivos cuya estructura está relacionada con la del sustrato (o producto) de la enzima objetivo e inicialmente actúa como un sustrato alternativo. Sin embargo, durante el mecanismo catalítico normal, el compuesto se convierte en una molécula que provoca la inhibición irreversible de la enzima antes de que salga del sitio activo.<sup>38</sup>

La búsqueda de compuestos antiepilépticos con mayor selectividad y baja toxicidad continúa siendo un área de investigación importante en química medicinal.<sup>39</sup> La enzima GABA-Aminotransferasa (GABA-AT) es una enzima dependiente del fosfato de piridoxal (PLP) que cataliza la degradación del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). La inactivación de GABA-AT ha demostrado ser un tratamiento importante para la epilepsia.<sup>40</sup>

Un mecanismo basado en un compuesto inactivador no reactivo que inicialmente actúa como un sustrato para la enzima objetivo y que se convierte en una especie que provoca la inactivación de la enzima, generalmente por covalencia, podría aumentar los niveles de GABA durante un periodo prolongado de tiempo.<sup>41</sup> El diseño de este tipo de inhibidores requiere conocimiento del mecanismo de la enzima objetivo, entonces la química catalítica puede ser utilizada en la activación del inactivador; el mecanismo de la primera mitad de la reacción "Ping Pong" catalizada por GABA-AT se muestra en el esquema 2.



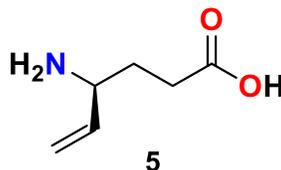
**Esquema 2.** Reacción catalítica de GABA-AT.

Incubación de GABA con GABA-AT lleva a la conversión de lisina-PLP aldimina **2**, a GABA-PLP aldimina **3**. La abstracción del  $\gamma$ -protón por Lys329 y la tautomerización lleva

a PMP aldimina **4**; la hidrólisis catalizada por la enzima de este intermediario lleva a la obtención del semialdehído succínico y PMP.<sup>42</sup>

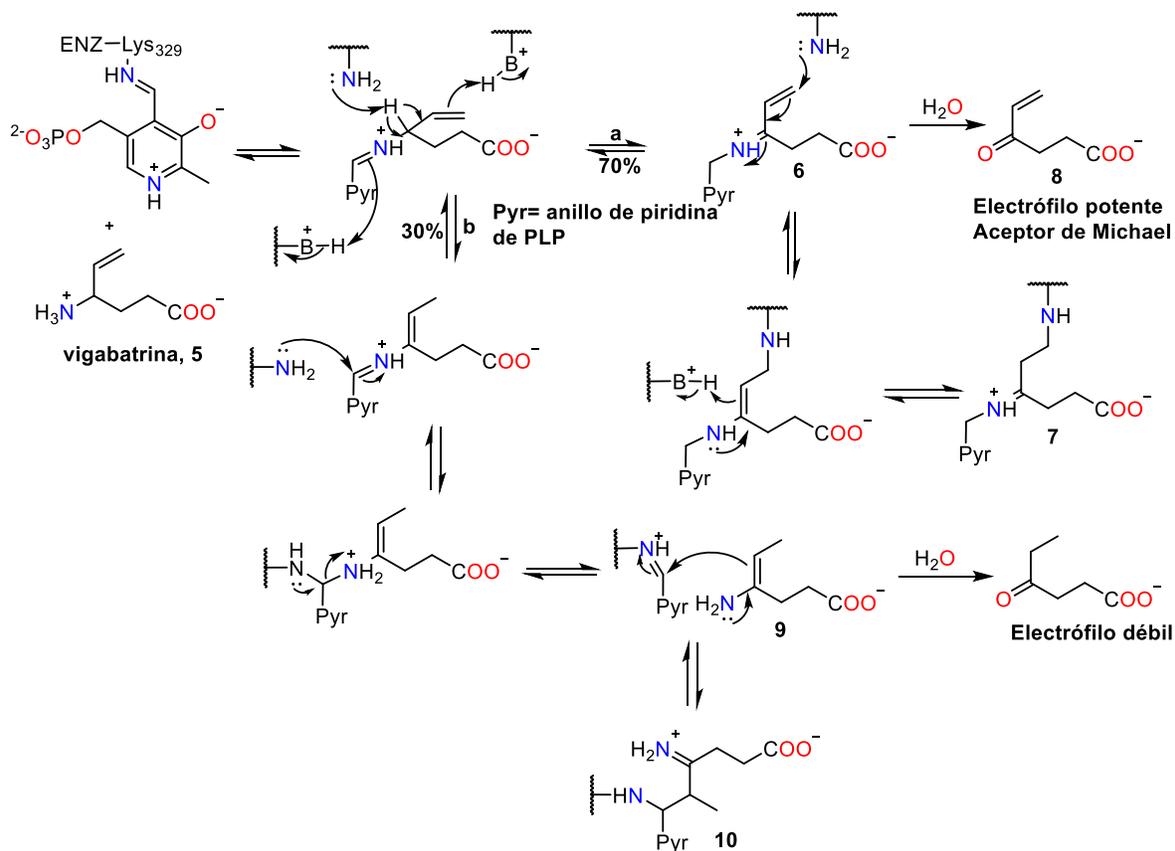
Actualmente la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), solo tiene aprobado desde el 2009 a un inactivador de GABA-AT que es el fármaco (S)-vigabatrina **5** (Figura 6), que fue desarrollado por primera vez por Lippert *et al*<sup>43</sup> y se usa para el tratamiento de la epilepsia.<sup>44</sup> Sin embargo una dosis alta de vigabatrina (1-3 g) debe tomarse diariamente<sup>45</sup> y por consiguiente hay muchos efectos secundarios graves que surgen de su uso, incluyendo psicosis<sup>46</sup> y pérdida de visión permanente como resultado de daño de la capa de fibra nerviosa retiniana.<sup>47</sup> Por lo tanto la demanda para una alternativa a la vigabatrina en el tratamiento de la epilepsia es urgente.

Vigabatrina (comercializada como Sabril) es un MBI de GABA-AT, exhibe actividad anticonvulsiva, se utiliza para tratar espasmos infantiles y como terapia complementaria para las convulsiones parciales.<sup>48</sup>



**Figura 6.** (S)-Vigabatrina (Sabril, FDA, 2009).

Estudios mecanísticos realizados por Nanavati y Silverman<sup>49</sup> (Esquema 3) demostraron que vigabatrina inactiva GABA-AT vía dos mecanismos, una reacción de adición de Michael y una reacción de enamina en una proporción de 70:30. En la adición de Michael (**a**), vigabatrina actúa como sustrato GABA y se somete a la formación de la aldimina con PLP, desprotonación y tautomerización a un aceptor de Michael **6**, el cual se somete a una adición de Michael por Lys329, el residuo de lisina al que se une el PLP de la enzima nativa<sup>30</sup> dando, después de la protonación el aducto covalente **7**. La enzima cataliza la hidrólisis de **6** para dar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **8**, que puede ser una posible causa de los efectos secundarios del medicamento. En el mecanismo vía enamina (**b**), un intermediario de enamina **9**, formado por tautomerización a través del alqueno, ataca el PLP unido a la enzima para inactivar GABA-AT **10**, también mediante formación de un aducto covalente. La hidrólisis de **9** da un electrófilo débil, que es poco probable que siga adelante en reacciones en el sitio activo.<sup>50</sup>



Esquema 3. Mecanismo de inactivación de GABA-AT por vigabatrina.

Con la finalidad de inhibir una de las dos posibles tautomerizaciones y mejorar la otra, Silverman y colaboradores<sup>51</sup> reportaron la síntesis de una serie de análogos de vigabatrina conformacionalmente rígidos (Figura 7, **11-14**) que demostraron ser excelentes miméticos de GABA durante los estudios del receptor GABA<sub>A</sub>,<sup>52</sup> además se evaluó su actividad frente a la GABA-AT. Todos los análogos mostraron ser inhibidores competitivos y algunos buenos sustratos para GABA-AT.

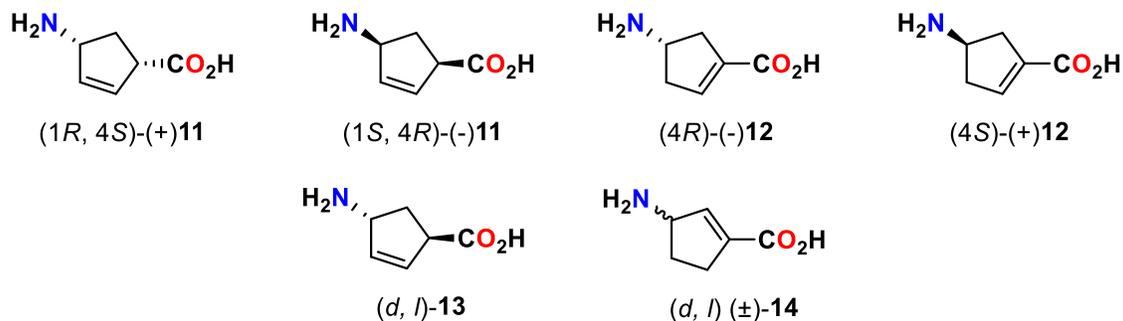
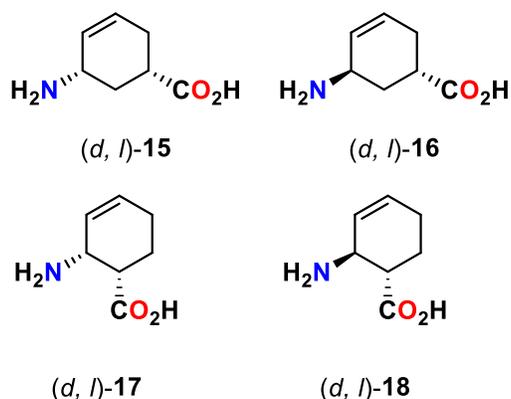


Figura 7. Análogos de ciclopentano de GABA.

Tres años más tarde el mismo Silverman diseñó una nueva serie de análogos de vigabatrina (Figura 8, **15-18**) que solo funcionaran a través de un mecanismo de

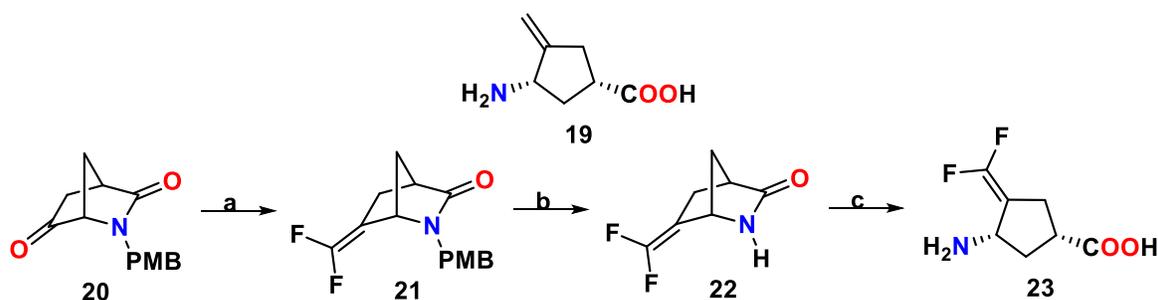
inactivación; un modelo molecular de vigabatrina unida a GABA-AT indicó que evitar la rotación del grupo vinilo debía evitar la vía de adición de Michael<sup>53</sup> por lo que se debía proporcionar rigidez al doble enlace.



**Figura 8.** Análogos de ciclohexano de GABA.

El compuesto **15** inactiva la enzima GABA-AT por un solo mecanismo, **17** también inactivó la GABA-AT, en los dos casos esta se dio en el sitio activo; mientras que **16** y **18** fueron inhibidores competitivos reversibles de la enzima, esto por la orientación del protón que necesita ser removido por la base en el sitio activo (Lys329).<sup>54</sup>

La síntesis y evaluación de **11**, dio pauta para estudios teóricos de modelado computacional por sus resultados interesantes, en los cuales se observa cómo el enlace doble endocíclico no está en una orientación correcta, por lo que un compuesto con ese mismo enlace, pero exocíclico fue diseñado como una mejor opción. El compuesto **19** inactivó la GABA-AT hasta que se agregó 2-mercaptoetanol, en presencia de este, el reactivo nucleofílico es atrapado dando la inactivación de la enzima. A pesar de ello se diseñó y sintetizó un análogo más reactivo disustituido con flúor (Esquema 4).

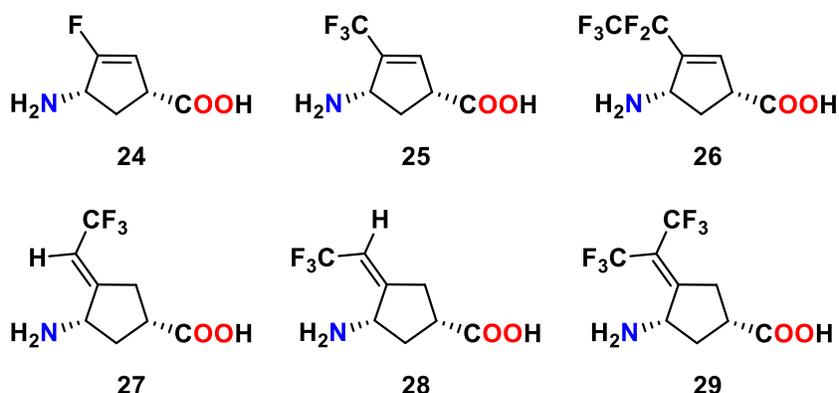


Reactivos y condiciones: (a)  $\text{CF}_2\text{HPO}(\text{OEt})_2$ , *t*-BuLi, 68%; (b) CAN, 68%; (c) 4N HCl, 72%.

**Esquema 4.** Aminoácido **19** y síntesis de análogo **23** difluorosustituido conformacionalmente restringido.

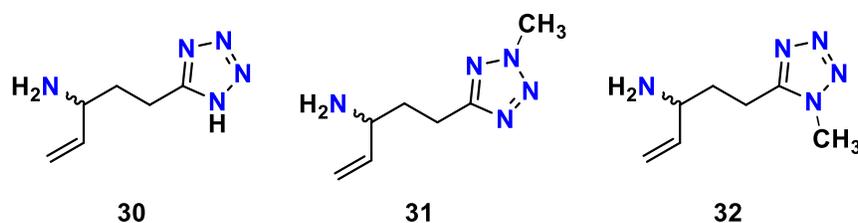
El compuesto **23** fue un potente inactivador de GABA-AT en presencia de 2-mercaptoetanol, cuando la concentración de **23** fue comparable con la de la enzima el valor de  $k_{inact}/K_i$  fue más de 186 veces mayor que el de (S)-vigabatrina.<sup>55</sup> En la actualidad este compuesto es conocido como *CPP-115*, la FDA lo designó como fármaco huérfano para tratar espasmos infantiles y recientemente el fármaco terminó estudios de fase clínica I.<sup>50</sup>

Análogos de GABA conformacionalmente restringidos son de considerable interés en química medicinal.<sup>56</sup> Los sustituyentes de flúor y fluoroalquilo tienen un importante efecto electrónico sobre los grupos vecinos en una molécula,<sup>57</sup> por lo tanto la introducción de uno o más grupos que contienen flúor en la molécula alteran sus propiedades físicas, así como su actividad biológica.<sup>58</sup> En su continuo trabajo por la búsqueda de nuevos análogos de **23**, Silverman y colaboradores<sup>59</sup> diseñaron y sintetizaron seis nuevos compuestos fluorados conformacionalmente restringidos y se evaluaron como inactivadores de GABA-AT (Figura 9). De las dos series de compuestos, **27** fue mejor inactivador de GABA-AT que el fármaco vigabatrina, pero no tan eficiente como **23**, de hecho, ninguno de estos lo fue. Las moléculas **24-26** se diseñaron como inhibidores reversibles.



**Figura 9.** Inhibidores e inactivadores de GABA-AT fluorados conformacionalmente restringidos.

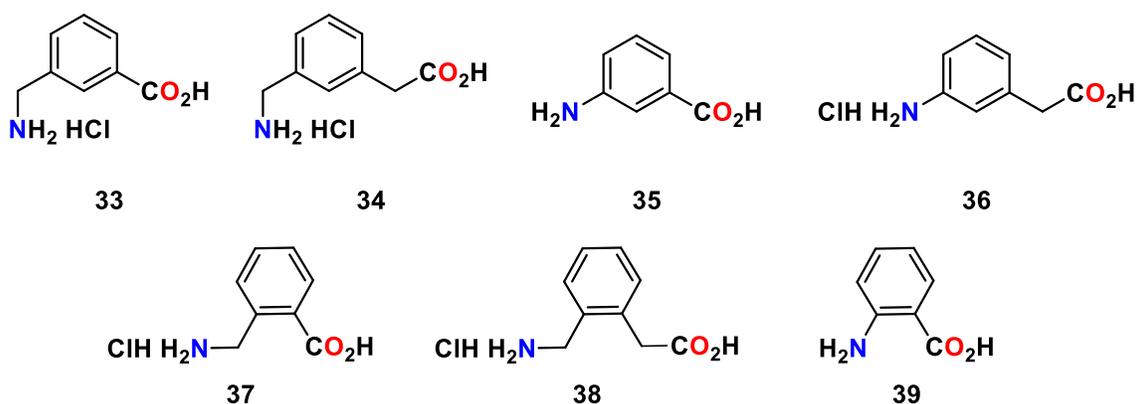
La lipofilia es un factor importante que influye en la capacidad de un compuesto para penetrar BHE. Por lo tanto, Silverman y colaboradores<sup>60</sup> diseñaron una serie de inhibidores potenciales de GABA-AT reemplazando el grupo carboxilo por bioisómeros lipofílicos particularmente el anillo de tetrazol (Figura 10, **30-32**), además de conservar analogía estructural con el fármaco vigabatrina. El tetrazol, particularmente el contenido en el compuesto **30** demostró tener un potencial inhibitorio de la enzima relacionado con la estructura de vigabatrina dependiente del tiempo y muy similar al fármaco, además de ser más lipofílico. Este resultado representó una pauta para el diseño de análogos de GABA con estructura de triazol como inhibidores de GABA-AT.



**Figura 10.** Diseño de inhibidores de GABA-AT con reemplazo bioisostérico.

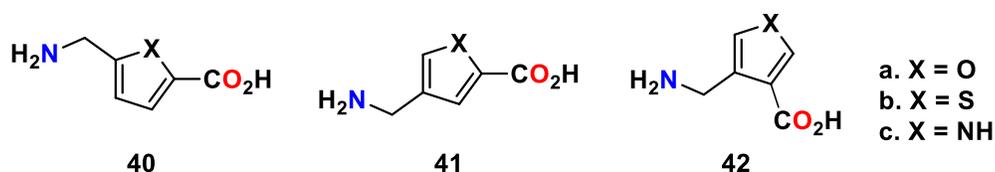
El diseño, síntesis y evaluación de nuevos inhibidores e inactivadores de la GABA-AT puede conducir al descubrimiento de nuevas terapias relacionadas con GABA. Una serie de aminoácidos aromáticos (Figura 11, **33-39**) fue sintetizado y evaluado como inhibidores de la enzima, ese fue el trabajo que desarrolló Silverman y colaboradores<sup>61</sup> en 2008, particularmente en este trabajo se utilizó el modelado por computadora para observar el comportamiento de la enzima frente a los diversos compuestos.

Los resultados sugirieron que el andamio de anillo aromático en el diseño de nuevos análogos de GABA podría ser útil en la síntesis de posibles inactivadores de GABA-AT habiendo aumento de lipofilia.



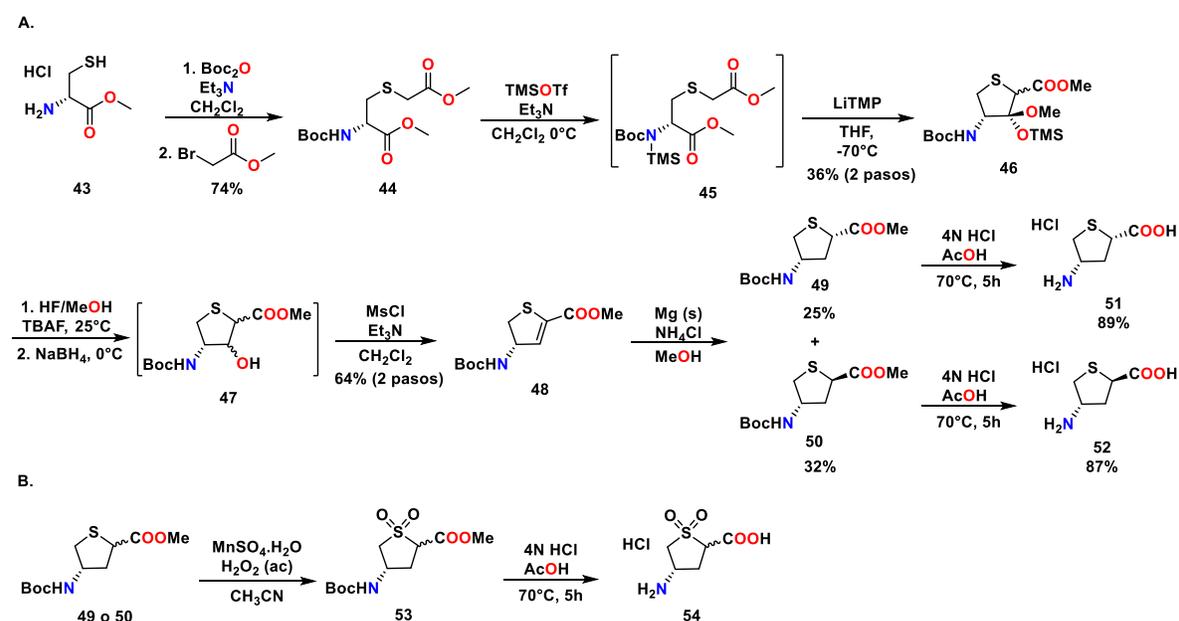
**Figura 11.** Aminoácidos como inhibidores y sustratos de GABA-AT.

Con base en todos los resultados anteriores, sobre todo los relacionados a los análogos de ciclopentilo y ciclohexilo de GABA, Silverman y colaboradores<sup>62</sup> diseñaron y sintetizaron una serie de análogos heteroaromáticos de cinco miembros con relación muy estrecha a los compuestos **33** y **37** como sustratos e inhibidores de GABA-AT, ya que a la conclusión que habían llegado, después de los estudios anteriores y evaluaciones, fue que la identificación de sustratos es imprescindible para el desarrollo de nuevos inactivadores. Todos los compuestos (Figura 12, **40-42**), fueron inhibidores competitivos así que tienen afinidad al sitio de unión muy similar. Fue el primer acercamiento en el estudio de análogos de GABA heterocíclicos como inhibidores de GABA-AT.



**Figura 12.** Serie de análogos heteroarómicos.

Una serie de análogos conformacionalmente restringidos basados en el anillo de tetrahidrotiofeno, los cuales tienen un grupo saliente colocado en una posición que facilita un mecanismo de apertura de anillo y por consiguiente la inactivación de la GABA-AT fue lo que en 2015 Silverman y colaboradores<sup>50</sup> diseñaron, sintetizaron y evaluaron además de llevar a cabo diversos estudios mecanísticos (Esquema 5).

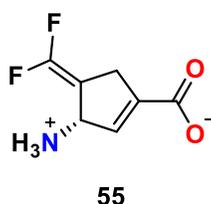


**Esquema 5.** Síntesis de análogos conformacionalmente restringidos de tetrahidrotiofeno de GABA.

Los resultados preliminares *in vitro* mostraron como **51** fue ocho veces más eficiente como inactivador que la propia vigabatrina, mientras que **52** fue similar a vigabatrina; los estudios revelaron que el átomo de azufre juega un papel fundamental en el aducto que se forma en el sitio activo de GABA-AT inactivándola. Otro resultado interesante fue que estos compuestos inactivan la enzima por un nuevo mecanismo, ya que no se unen covalentemente, sino que tiene interacciones de puente de hidrógeno con Arg192, de tipo  $\pi$ - $\pi$  con Phe189 y un S---O=C con Glu270 en el sitio activo y estas hacen que la enzima se inactive.

Además de la relación que existe entre la inhibición de la GABA-AT con la reducción de convulsiones en trastornos como la epilepsia, también los niveles elevados de GABA

que resultan de la propia inhibición se ha encontrado que antagoniza la rápida liberación de dopamina que ocurre como respuesta neuroquímica a sustancias de abuso. En 1998 fue desarrollada una estrategia novedosa para tratar la adicción a la cocaína basándose en la inhibición de la enzima GABA-aminotransferasa,<sup>35</sup> Silverman y colaboradores<sup>63</sup> llevaron a cabo un estudio exhaustivo donde el compuesto conocido como *CPP-115* fue probado y resultó ser también efectivo para tratar la adicción, particularmente de cocaína, en la cual resultó ser 300 veces más potente que vigabatrina para reducir la liberación de dopamina. En un principio, este compuesto fue diseñado para inactivar GABA-AT por un mecanismo vía adición Michael; sin embargo, cuando la estructura cristalina fue reportada se descubrió que la enzima se inactiva por *CPP-115* formando una interacción no covalente, esto es mediante interacciones electrostáticas.<sup>64</sup> Para minimizar efectos de movimiento del grupo difluorometileno y así promover la formación de enlaces covalentes, Silverman y colaboradores<sup>65</sup> propusieron en un nuevo trabajo llevar a cabo esto incorporando un enlace doble en la estructura de *CPP-115* y así minimizar la flexibilidad del anillo; fue como se diseñó el nuevo inactivador **55** (Figura 13).

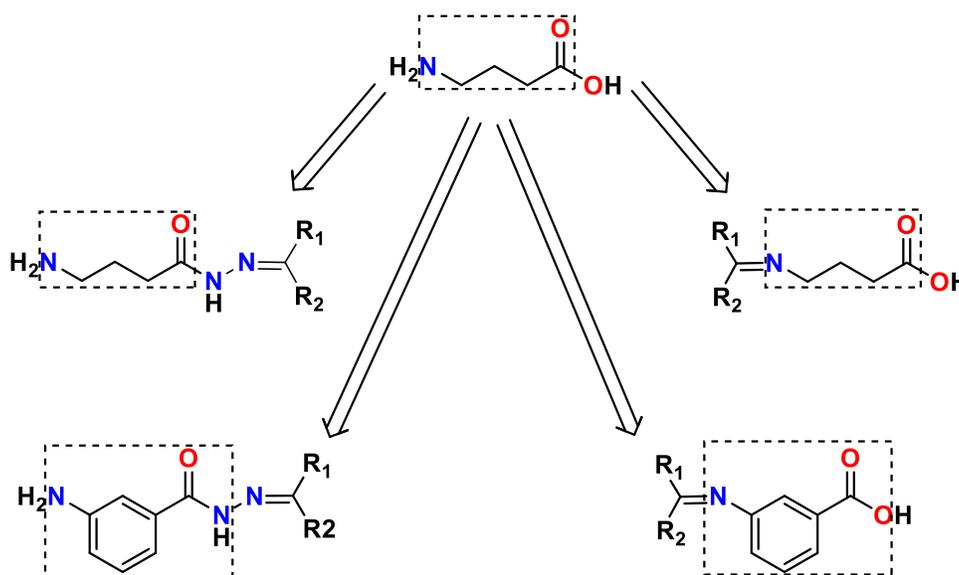


**Figura 13.** Estructura del ácido (S)-3-amino-4-(difluorometileno) ciclopent-1-eno-1-carboxílico.

Estudios de dinámica molecular se utilizaron para predecir que la incorporación de un enlace doble en el anillo generaría la posible modificación covalente. El acoplamiento molecular mostró que efectivamente la diferencia en la distancia fue significativa para la interacción con el residuo Lys329. Las pruebas *in vitro* sobre GABA-AT mostraron que **55** fue 9.8 veces más eficiente que *CPP-115*, también mostró potencial terapéutico en el tratamiento para la adicción, lograron la obtención de la estructura cristalina con GABA-AT y el resultado muestra la unión covalente predicha con anterioridad en estudios *in silico*. Uno de los grandes hallazgos con el compuesto **55** es que tuvo una notable inhibición sobre la enzima OAT (Ornitin-Amino-Transferasa), esto relacionado con la inhibición en el crecimiento del carcinoma hepatocelular.<sup>66</sup> Los estudios *in vivo* mostraron que **55** fue superior a *CPP-115* y vigabatrina en la supresión de la liberación de dopamina en adicción de nicotina y cocaína.

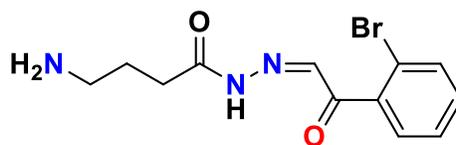
El diseño de fármacos mediante el uso de la biología estructural sigue siendo uno de los enfoques más lógicos y estéticamente agradables para el descubrimiento de fármacos, el conocimiento de las capacidades de unión de los residuos del sitio activo a

grupos específicos en el agonista o antagonista, conduce a propuestas de síntesis de compuestos con alta probabilidad de tener actividad biológica.<sup>67</sup> Por ejemplo el acoplamiento molecular es una de las técnicas claves de la química computacional que se aplican, modelando estructuras de complejos ligando-proteína *in silico* para el descubrimiento de nuevas moléculas activas.<sup>68</sup> Todo lo anterior lo aplicó Bansal y colaboradores<sup>69</sup> en uno de sus trabajos en 2013, donde uno de sus objetivos fue aplicar las técnicas computacionales en la búsqueda de posibles inhibidores de GABA-AT, diseñando y sintetizando una serie de análogos de GABA con un enlace imina y una variedad de sustituyentes de tipo alquilo, aril aldehídos y cetonas (Figura 14). El *docking* se empleó para encontrar compuestos exitosos y clasificar los ligandos.



**Figura 14.** Diseño de análogos de GABA, aplicado en el trabajo de Bansal.

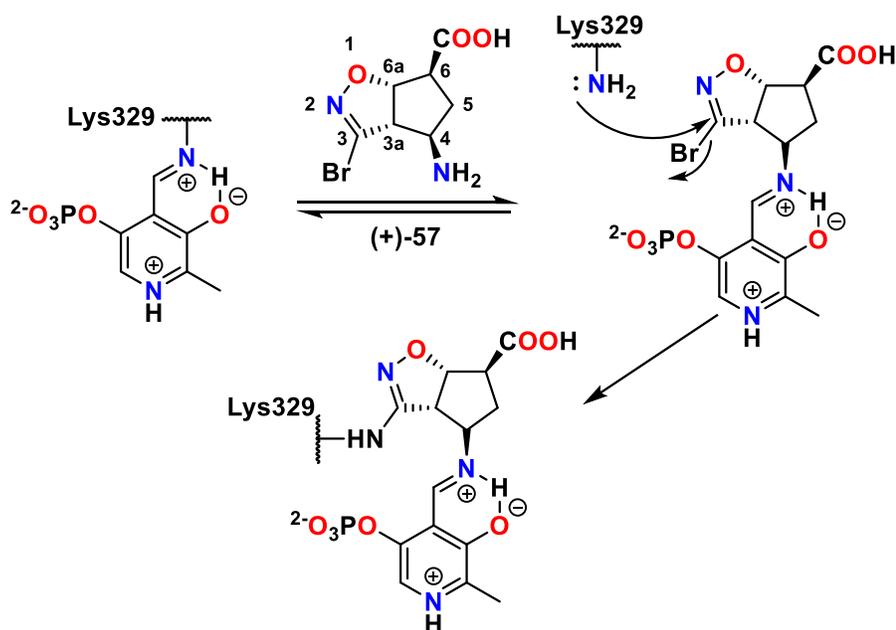
Los resultados de evaluación biológica estuvieron de acuerdo con los de acoplamiento molecular, particularmente los compuestos con los grupos  $-NH_2$  y  $-CO_2H$  libres son los más potentes, la formación de la imina con el grupo  $-NH_2$  libre reduce la potencia; por lo que las hidrazonas ácidas de GABA fueron un grupo interesante de estudio. El 4-amino-*N'*-[(1*Z*)-1-(2-bromofenil) etilideno]butanehidrazida (Figura 15, **56**), fue identificado como el mejor y potente inhibidor de GABA-AT con una concentración inhibitoria ( $IC_{50}$ ) de 0.073  $\mu M$ .



**56**

**Figura 15.** Hidrazona ácida de GABA **56**.

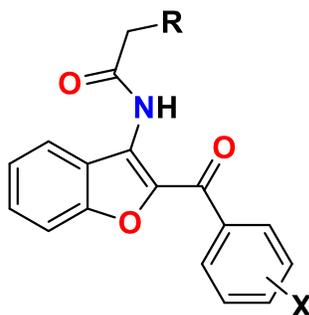
Basado en el mecanismo de acción propuesto para los inhibidores de GABA-AT, Conti y colaboradores<sup>70</sup> diseñaron algunos inhibidores potenciales **57** y **58**, estas moléculas se caracterizan por contener una estructura bicíclica, donde uno de los anillos incluye al esqueleto de GABA y el otro una 3-Br-isoxazolina, la cual es capaz de sufrir un ataque nucleofílico por el residuo de Lys329 en el sitio activo de la enzima. En el esquema 6 se observa claramente cómo el grupo amino forma un aducto de imina con el PLP y el núcleo de la 3-Br-isoxazolina está listo para la sustitución nucleofílica por el grupo amino de la Lys329. Es así como (-)-**57**, (+)-**57**, (-)-**58** y (+)-**58** se probaron *in vitro* como inhibidores de GABA-AT y además se analizaron por medio de estudios de *docking*. Sólo el compuesto (+)-**57** fue dependiente de tiempo y concentración e inhibió GABA-AT, pero menos efectivo que CPP-115 y vigabatrina.



**Esquema 6.** Mecanismo de reacción propuesto para la inactivación de GABA-AT por (+)-**57**.

No solo análogos del neurotransmisor GABA han mostrado actividad anticonvulsiva, diversos grupos de investigación se han dado a la tarea de sintetizar y evaluar compuestos con diversidad molecular en su estructura como inhibidores de la GABA-AT. Las amidas por ejemplo son una clase de compuestos que presentan una amplia gama de aplicaciones biológicas, entre ellas exhibiendo actividad anticonvulsiva.<sup>71</sup> Entre esos grupos se encuentra el de Shakya y colaboradores<sup>72</sup> que en 2016 sintetizaron moléculas con benzofurano junto a aminas sustituidas a través de enlace de acetamida (Figura 16) y evaluaron sus propiedades antiepilépticas, neurotóxicas y su relación con una posible unión

a la GABA-AT, además la serie de compuestos se analizó por modelado molecular. La mayoría de los compuestos demostró actividad anticonvulsiva.

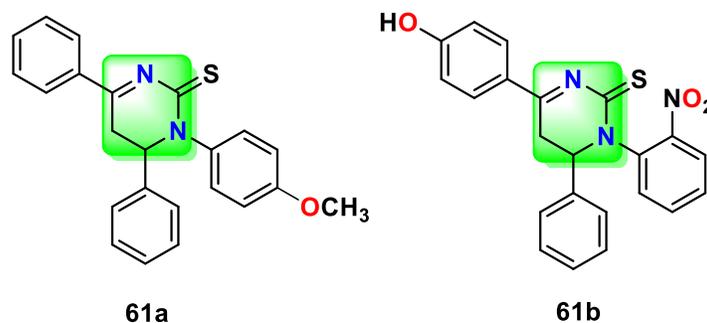


59a-l X = H, 60a-l X = Cl

R = (59a)-piperidina, (60a)-2-metilpiperidina, (b)-4-metilpiperidina, (c)-2,6-dimetilpiperidina, (d)-4-etilpiperazina, (e)-4-(2-furanoil)piperazina, (f)-4-(2-fluorofenil)piperazina, (g)-4-(2-piridil)piperazina, (h)-ciclohexil(metil)amina, (i)-morfolina, (j)-díciclohexilamina, (k)-dipropilamina, (l)-4-metilpiperazina.

**Figura 16.** Serie de derivados de benzofurano con actividad anticonvulsiva.

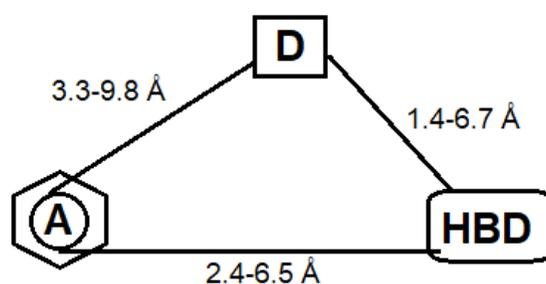
El grupo de Siddiqui<sup>73</sup> llevó a cabo un extenso trabajo en la búsqueda de nuevos compuestos anticonvulsivos estructuralmente diferentes al neurotransmisor; para ello realizó el diseño, síntesis y evaluación de una serie de dihidropirimidinas como inhibidores de GABA-AT (Figura 17). Las pirimidinas tienen una notable importancia farmacéutica debido a su diversidad en actividad, particularmente como anticonvulsivos.<sup>74</sup> En este trabajo se llevó a cabo la evaluación anticonvulsiva *in vivo* mediante el uso de modelos de epilepsia como el electrochoque y subcutáneo con pentilentetrazol (*PTZ*) en animales. Los estudios de acoplamiento molecular se utilizaron para predecir las interacciones en el sitio activo de GABA-AT y para confirmar la inhibición con estudios *in vitro* sobre la enzima en tejido cerebral. Realmente el trabajo que hizo este grupo de investigación en cuanto al diseño racional de compuestos es verdaderamente importante, ya que se consideró la estructura general de varios compuestos anticonvulsivos reportados y de fármacos a la venta.<sup>75</sup>



**Figura 17.** Nuevos compuestos anticonvulsivos que contienen un núcleo de pirimidina.

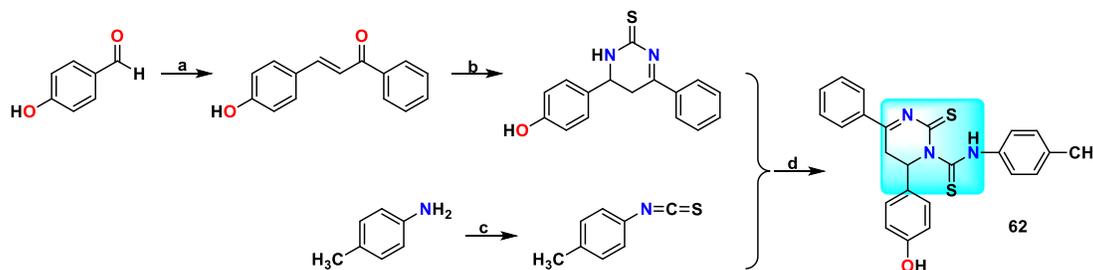
Los resultados que arrojó este estudio fueron altamente promisorios, ya que la mayoría de las moléculas se identificaron como agentes anticonvulsivos activos, particularmente los compuestos **61a** y **61b** podrían usarse como platillas para el diseño de futuros fármacos anticonvulsivos.

Este mismo grupo de investigación reportó una nueva serie de dihidropirimidinas derivadas de carbotioamida como agentes anticonvulsivos. Basados en el reporte previo, se llevó a cabo un diseño racional similar, con modificaciones estructurales relacionadas con fármacos anticonvulsivos, en este caso se enfocaron también en la conservación del farmacóforo en las nuevas moléculas. El rango de distancia entre los elementos farmacofóricos, de los fármacos utilizados como moléculas objetivo para la nueva serie, se muestra en la figura 18.



**Figura 18.** Rangos de distancia entre elementos farmacofóricos.

Los compuestos, además de ser diseñados, se sintetizaron y probaron en los mismos modelos de epilepsia; el compuesto **62**, del cual se muestra su síntesis en el esquema 7, resultó ser el más potente, exhibiendo una actividad inhibitoria significativa en el ensayo *in vitro* con la GABA-AT, de hecho, fue superior al del estándar utilizado, que fue vigabatrina. Los estudios de modelado molecular confirmaron el mecanismo de unión de este tipo de moléculas con la GABA-AT.<sup>76</sup>

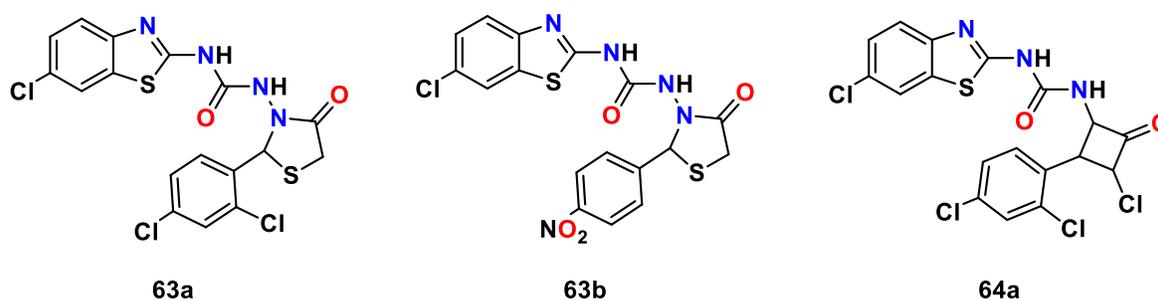


Reactivos y condiciones: (a) acetofenona, EtOH, NaOH, 2 h, 0-5°C; (b) tiourea, EtOH, KOH, reflujo, 18-20 h; (c) CS<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OH, PbNO<sub>3</sub>, 10 min; (d) EtOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflujo, 18-12 h.

**Esquema 7.** Síntesis de la dihidropirimidina derivado de carbotioamida **62**.

Siguiendo con el estudio de nuevos inhibidores de GABA-AT con diferencia estructural, Gilani y colaboradores<sup>77</sup> reportaron una serie de novedosos derivados de

benzotiazol que contienen en su esqueleto tiazolidinonas y azetidionas, resaltando los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y sus innumerables potenciales farmacológicos. Existen muchos reportes en la literatura de análogos de benzotiazol con actividad neuroprotectora,<sup>78</sup> al igual que las tiazolidinonas y azetidionas como una importante clase de compuestos heterocíclicos con propiedades inclusive anticonvulsivas,<sup>79</sup> por lo que los autores, al diseñar moléculas con los tres grupos conectados a través de un enlace amida, predecían la efectividad de sus compuestos. Los compuestos se evaluaron como antiepilépticos dando excelentes resultados en modelos *in vivo*, principalmente tres compuestos **63a**, **63b** y **64a** tuvieron actividad prometedora, esto podría deberse a la presencia de sustituyentes electroattractores (Figura 19). Los estudios *in vitro* e *in silico* atribuyen el aumento de la concentración de GABA a la inhibición de la enzima GABA-AT.

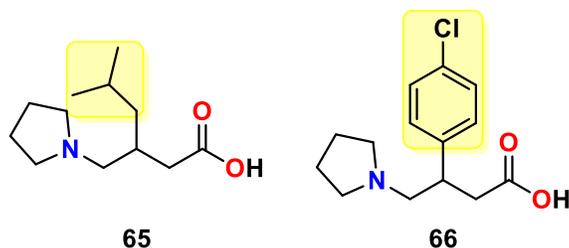


**Figura 19.** Derivados de benzotiazol conteniendo análogos de tiazolidinona y azetidionona conectados a través de un enlace de urea.

Dentro del grupo de investigación del Doctor Mario Fernández Zertuche, la síntesis de análogos de GABA como inhibidores de la GABA-AT ha generado resultados interesantes; estructuralmente los compuestos conservan el esqueleto del neurotransmisor. Un punto importante derivado de estos estudios, es que se ha observado que englobar el átomo de nitrógeno de GABA dentro de un sistema heterocíclico, confiere ciertas características a la molécula como inhibidor de la enzima, además, incorporar grupos aromáticos en la posición  $\beta$  con respecto al carbonilo de ácido carboxílico, todavía potencia más la actividad y confiere carácter lipofílico, características necesarias para este tipo de moléculas.

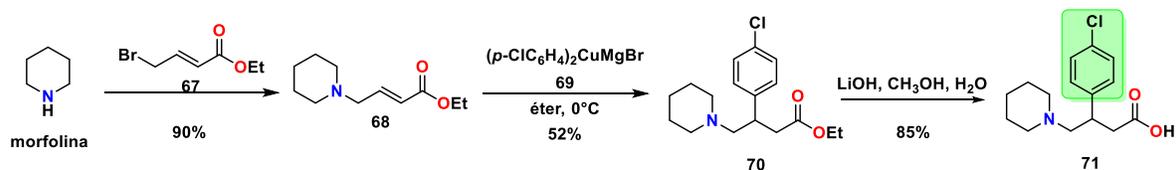
Como un primer acercamiento Fernández y colaboradores<sup>80</sup> reportaron la síntesis, evaluación *in vitro* e *in silico* de siete análogos de GABA como inhibidores de la GABA-AT, estos conservan el esqueleto de GABA como ya se había mencionado y algunos de ellos sustituidos en  $\beta$  con grupos isobutilo o *p*-Cl-fenilo en analogía a los fármacos (S)-pregabalina o (R)-baclofen, esto para promover el carácter lipofílico de los compuestos.<sup>81</sup> Los sistemas heterocíclicos que engloban el átomo de nitrógeno corresponden a pirrolidina, indolina e imidazol, estos se convierten en aminas terciarias con mayor basicidad, lo cual favorece la transferencia del protón del ácido carboxílico al átomo de nitrógeno para generar especies zwitteriónicas que facilitan la interacción con la enzima GABA-AT. Las

modificaciones estructurales que se llevaron a cabo condujeron a resultados de actividad inhibitoria de dos compuestos, **65** y **66**, que tuvieron un 35 y 32% de inhibición en una prueba preliminar sobre la GABA-AT de *Pseudomona fluorescens*, donde a la par se evaluó la actividad de los controles vigabatrina (43%) y valproato de sodio (23%) (Figura 20). Este trabajo se complementó con estudios computacionales de similitud molecular<sup>82</sup> y de acoplamiento molecular, este último tanto con la enzima GABA-AT de *Pseudomona fluorescens*<sup>83</sup> y con un modelado homólogo de la enzima de humano. Particularmente, **66** mostró una fuerte interacción con ambas enzimas.



**Figura 20.** Análogos heterocíclicos de GABA.

Con la finalidad de encontrar inhibidores más potentes, un nuevo reporte del grupo de investigación presentó la síntesis de una nueva serie de análogos de GABA con variación en el sistema heterocíclico, particularmente el que se encuentra en la posición Y, con tiazolidinas, metil piperidinas, morfolina y tiomorfolina, de igual forma se determinó el potencial inhibitorio sobre la GABA-AT de *Pseudomona fluorescens*, además se llevaron a cabo estudios *in vivo* induciendo convulsiones con PTZ. Un estudio de relación estructura-actividad cuantitativo (QSAR), acompañado de acoplamiento molecular, dieron soporte a los resultados obtenidos. Particularmente los anillos de tiazolidina se utilizaron para evaluar el efecto de un segundo heteroátomo en el anillo de cinco miembros con respecto al trabajo anterior, la expansión del anillo a seis miembros con piperidinas y los sistemas morfolina y tiomorfolina para evaluar el efecto de heteroátomos en anillos más grandes. Este tipo de análogos de GABA, a diferencia de los que tienen el grupo amino primario, no reaccionan con el cofactor PLP de la enzima, más bien, la inclusión de sistemas heterocíclicos convierte a las aminas en terciarias, con mayor basicidad, esto, como ya se mencionó anteriormente, genera especies zwitteriónicas que pueden facilitar interacciones no covalentes con GABA-AT. El compuesto **71** derivado de piperidina, al ser evaluado *in vitro*, tuvo un porcentaje de inhibición de 73% sobre la enzima. En cuanto a los estudios *in vivo*, mostró un efecto neuroprotector a una dosis de 0.50 mmol/kg. La síntesis de **71** se muestra en el esquema 8.<sup>84</sup>

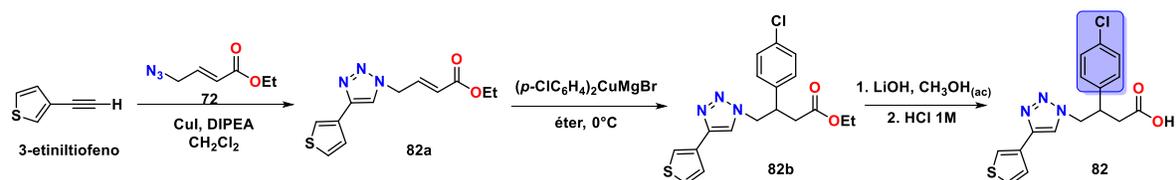


**Esquema 8.** Síntesis del análogo de GABA derivado de piperidina **71**.

El compuesto **71** mostró una fuerte interacción con ambas enzimas (*Pseudomona fluorescens* y modelo de humano) en las cuales se llevó a cabo el *docking*, todo esto concordó con los resultados del modelo QSAR, el cual indicó que los ligandos voluminosos tienden a ser mejores inhibidores, especialmente aquellos con átomos de azufre en su estructura.

A principios del 2020, Fernández y colaboradores<sup>85</sup> presentaron un estudio en el cual se sintetizaron doce nuevos análogos de GABA como inhibidores de GABA-AT, donde se reemplazaron los sistemas heterocíclicos de pirrolidina y piperidina, que habían mostrado efectividad en trabajos anteriores, por 1,2,3-triazoles; esto considerando que se tratan de estructuras privilegiadas y de un acceso sintético relativamente fácil mediante la química click.<sup>86</sup> En este trabajo también se consideró el carácter lipofílico añadiendo  $\beta$ -sustituyentes, los análogos también incluyen un segundo sustituyente en el anillo de triazol (aromático, heteroaromático, alquilo y ciclopropilo) para evaluar el efecto de este en la actividad inhibitoria. Este es el primer trabajo donde se reportaron análogos de GABA con triazoles en su estructura, aunque este tipo de heterociclos tiene un rango de actividad terapéutica incluso como estimulantes del SNC, sedantes y ansiolíticos.<sup>87</sup>

La construcción de los anillos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido, se logró utilizando la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC por sus siglas en inglés),<sup>88</sup> donde el Cu dirige la regioselectividad de la reacción para dar como único producto el regioisómero 1,4-disustituido, más adelante abordaremos este tema con mayor profundidad. El ensayo de inhibición enzimática arrojó que el compuesto triazólico **82** mostró un 59% de inhibición, mayor que los controles positivos utilizados (vigabatrina y valproato de sodio) en el esquema 9 se muestra la síntesis de dicho compuesto.



**Esquema 9.** Síntesis del análogo de GABA triazólico **82**.

En este trabajo también se realizaron estudios computacionales, el modelo QSAR correlacionó con los resultados *in vitro*, las propiedades electrónicas y particularmente los

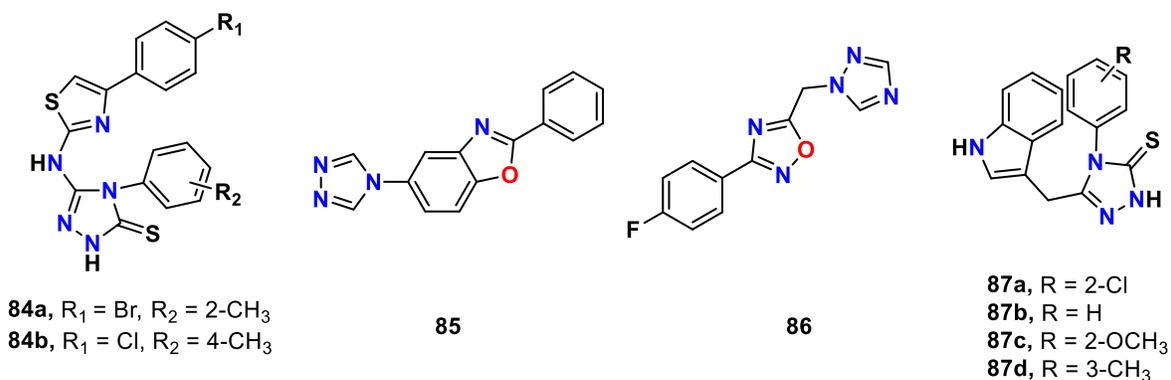
descriptores relacionados con los sustituyentes del anillo de triazol, además que los análogos voluminosos y con presencia de azufre son mejores inhibidores;<sup>84</sup> el *docking* confirmó la importancia del anillo mediante las interacciones importantes entre el ligando y la enzima, los puentes de hidrógeno hacen que se adopte una conformación estable.

## 2.4 Fármacos con estructura de triazol en el sistema nervioso central.

Los compuestos heterocíclicos de triazol han ganado especial atención debido a su aplicación potencial como agentes medicinales, agroquímicos, ligandos supramoleculares catalizadores biomiméticos entre otros.<sup>89</sup> Este tipo de estructuras, puede unirse fácilmente a una variedad de enzimas y receptores a través de interacciones débiles como enlaces de coordinación, puentes de hidrógeno, interacciones ion-dipolo,  $\pi$ - $\pi$ , hidrofóbicas y fuerzas de van der Waals; mostrando así un amplio espectro de actividades biológicas.<sup>90</sup>

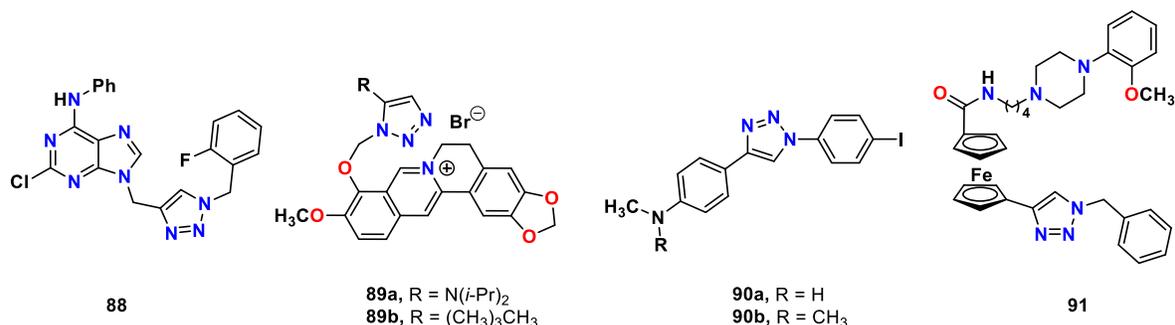
El núcleo de triazol se ha incorporado a una variedad de candidatos a fármacos interesantes que incluyen antiinflamatorios, *estimulantes del SNC*, sedantes, ansiolíticos antimicrobianos y antifúngicos; además, se encuentra en una amplia gama de medicamentos como antimicrobianos, analgésicos, antiinflamatorios, anticonvulsivos, antineoplásico, antivirales antiparasitarios etc.<sup>91</sup>

En los últimos años, se ha prestado atención en desarrollar compuestos derivados de triazol como fármacos anticonvulsivos, debido a sus buenas actividades y baja toxicidad (Figura 21). Los triazoles **84a** y **84b** mostraron actividad anticonvulsiva comparable con los fármacos estándar fenitoína, etosuximida y fenobarbital. Además, dieron un perfil de seguridad significativo, adecuada absorción por vía oral y con menos efectos neurotóxicos tanto oral como intravenosa.<sup>92</sup> El triazol **85** mostró mayor potencia anticonvulsiva que la propia carbamazepina como fármaco de referencia,<sup>93</sup> el triazol sustituido con oxadiazol **86**, exhibió considerable actividad en los modelos de PTZ, MES (maximal electroshock seizure por sus siglas en inglés) y efecto neuroprotector en ratas; el estudio mostró también que este tipo de triazoles actuaban como compuestos potenciadores del GABA,<sup>94</sup> pudiéndose desarrollar como medicamentos selectivos del mismo. La evaluación anticonvulsiva de triazoles sustituidos con indol, mostró que el compuesto **87a** fue más potente que la carbamazepina, mientras que los compuestos **87b-d** tiene perfiles de toxicidad más bajos que la fenitoína.<sup>95</sup>



**Figura 21.** Moléculas derivadas de triazol con propiedades anticonvulsivas.

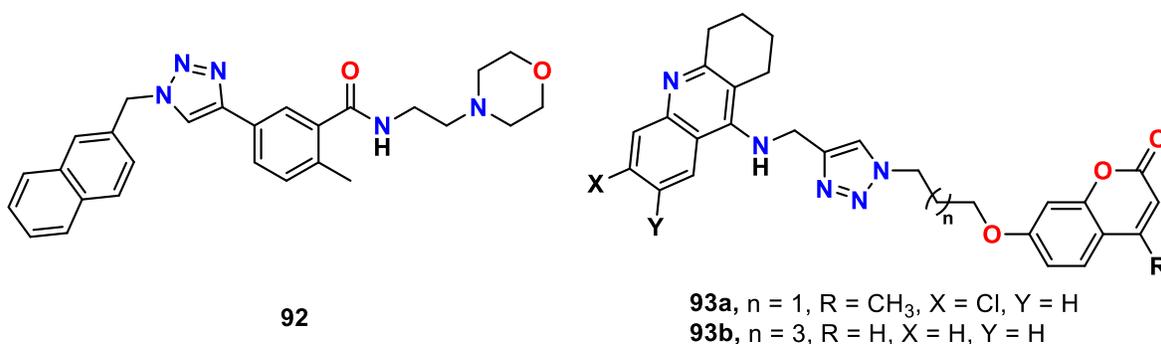
Enfermedades neuropáticas como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, ansiedad, depresión, etc., han propiciado el desarrollo de moléculas nuevas, en las cuales el núcleo de triazol ha demostrado tener actividad en contra de estas enfermedades (Figura 22).<sup>96</sup> Varios reportes en la literatura muestran como los triazoles tienen potencial actividad para tratar Alzheimer, por ejemplo los derivados de purinas, como es el caso de la molécula **88**.<sup>97</sup> También se ha observado que derivados de berberina que contiene núcleos de 1,2,3-triazol, son inhibidores de la acetilcolinesterasa, los compuestos **89a** y **89b**, en estudios de acoplamiento molecular, mostraron la contribución que tiene el núcleo de triazol interactuando con el sitio catalítico de la enzima.<sup>98</sup> Estos se consideraron potenciales candidatos para tratar Alzheimer. La inhibición de agregados tóxicos en algunos péptidos son clave para tratar Alzheimer, una serie de difeniltriazoles mostraron excelentes afinidades de unión a los agregados; **90a** y **90b** son agentes dirigidos a las placas amiloides en el cerebro.<sup>99</sup> El ferroceno **91** único antagonista de los receptores de dopamina D3 y D4 es un potencial agente antineuropático.<sup>100</sup>



**Figura 22.** 1,2,3-triazoles anti-Alzheimer y antineuropáticas.

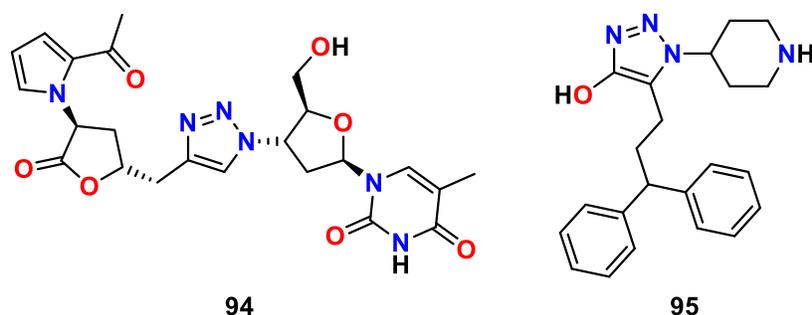
El anillo de 1,2,3-triazol es un farmacóforo importante entre los heterociclos que contienen nitrógeno.<sup>101</sup> Jiang y colaboradores<sup>102</sup> llevaron a cabo la síntesis de una serie de derivados de 1,2,3-triazol, los cuales se evaluaron por su potencial anti-Alzheimer, además

de actividad inhibitoria y neuroprotectora selectiva de la AChE (acetilcolinesterasa) y su citotoxicidad en células sanas. Para predecir su capacidad para penetrar la BHE, se calculó el ClogP (coeficiente de partición) y TPSA (área de superficie polar topológica). De todos los derivados, el compuesto **92** tuvo la inhibición más fuerte de AChE, alta selectividad y buen efecto neuroprotector, no mostró citotoxicidad y, junto con las propiedades fisicoquímicas y de acoplamiento molecular, puede considerarse como un fármaco potencial con doble acción. Los híbridos de tacrina-cumarina unidos a heterociclos de 1,2,3-triazol mostraron una notable actividad inhibitoria de AChE, particularmente los compuestos **93a** y **93b** al utilizar la prueba de Morris Water Maze, mostraron una mejora de la memoria; estos resultados dan la pauta para que en un futuro sean potenciales fármacos para el tratamiento del Alzheimer.<sup>103</sup> (Figura 23).



**Figura 23.** Compuestos inhibidores de AChE para el tratamiento contra el Alzheimer.

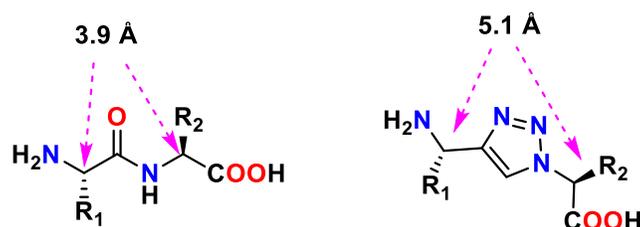
La neuroprotección es uno de los aspectos más desafiantes en la investigación médica actual para el desarrollo de tratamientos de trastornos neurológicos. La síntesis de agentes de este tipo, basados en híbridos unidos a 1,2,3-triazoles, cómo un área muy activa de investigación en los últimos años.<sup>104</sup> El 1,2,3-triazol **94**, análogo de longanlactona, demostró actividad neurotrófica contra células de neuroblastoma de ratón en comparación con el dimetilsulfoxido (DMSO).<sup>105</sup> Giraudo y colaboradores<sup>106</sup> reportaron que derivados sustituidos con hidroxilo (-OH) en el núcleo de 1,2,3-triazol, son biomiméticos prometedores de los inhibidores de GABA, el compuesto **95** mostró el valor de  $K_i$  más alto, el acoplamiento molecular mostró que el triazol hace que **95** adopte una posición vinculante (Figura 24).



**Figura 24.** 1,2,3-triazoles como agentes neuroprotectores.

## 2.5 Síntesis de 1,2,3-triazoles

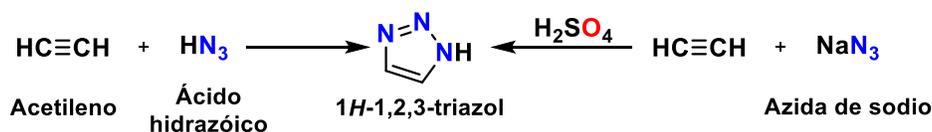
Los triazoles son compuestos orgánicos heterocíclicos que contienen un anillo de cinco miembros con tres átomos de nitrógeno y dos de carbono. Existen dos formas isoméricas de triazoles 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol.<sup>107</sup> Generalmente los 1,2,3-triazoles se subdividen en tres clases principales: monocíclicos, benzotriazoles y sales de triazolio. Son notablemente estables frente a hidrólisis, condiciones oxidativas/reductoras y degradación enzimática.<sup>108</sup> Los triazoles se pueden utilizar como enlazador y mostrar efectos bioisostéricos sobre el enlace peptídico, anillo aromático, enlaces dobles y un anillo de imidazol. Características como la formación de puentes de hidrogeno, interacciones dipolo-dipolo y apilamiento  $\pi$ , han aumentado su importancia en el campo de la química médica, ya que se unen con la diana biológica con alta afinidad debido a su solubilidad mejorada. Los 1,2,3-triazoles son similares a los enlaces amida en términos de distancia (Figura 25).<sup>109</sup>



**Figura 25.** 1,2,3-triazol como bioisótero de enlace amida.

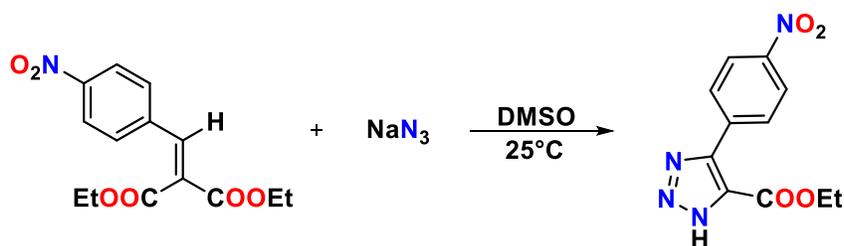
De los tres átomos de nitrógeno, uno es de tipo pirrol y los otros dos son de tipo piridina. Todos los átomos tienen hibridación  $sp^2$  y los 6 electrones  $\pi$  disponibles están deslocalizados alrededor del anillo, lo que es responsable de su carácter aromático.<sup>110</sup>

Dimroth y Fester<sup>111</sup> inicialmente prepararon 1*H*-1,2,3-triazol calentando una solución alcohólica de ácido hidrazóico con acetileno a 100°C por 70 h. El compuesto también se obtuvo por reacción de NaN<sub>3</sub> con acetileno en solución ácida.



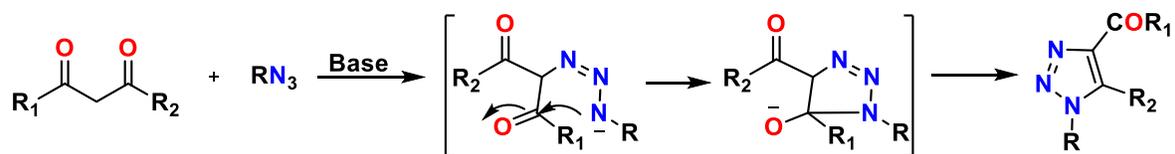
**Esquema 10.** Síntesis de 1*H*-1,2,3-triazoles.

El 3-(nitrofenil) acrilato de etilo reacciona con azida sódica en DMF o DMSO a 25°C durante 2 h para dar 4-(*p*-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo con rendimientos del 41%.<sup>112</sup>



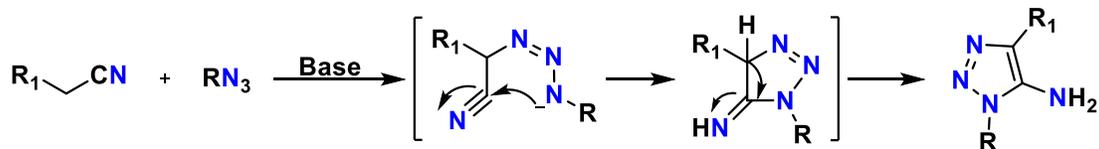
**Esquema 11.** Cicloadición de azida a alquenos activados.

1,3-dicetonas y β-cetoésteres reaccionan con azidas orgánicas para producir 1,2,3-triazoles *N*-sustituidos con buenos rendimientos.<sup>113</sup>



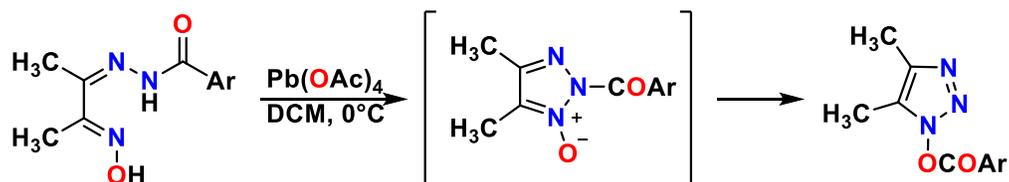
**Esquema 12.** Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de compuestos dicarbonílicos.

Los derivados de acetonitrilo que reaccionan con azidas orgánicas, en presencia de una base, originan 1,2,3-triazoles sustituidos en la posición 1.<sup>114</sup>



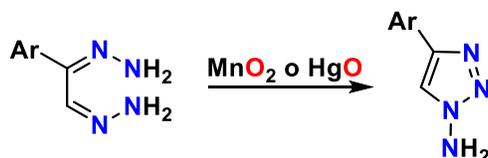
**Esquema 13.** Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de derivados de acetonitrilo.

Las  $\alpha$ -hidroxiiminohidrazonas, oxidadas con tetraacetato de plomo en ácido acético, produjeron 1-(arilloxi)-4,5-dimetil-1*H*-1,2,3-triazoles con rendimientos moderados.<sup>115</sup>



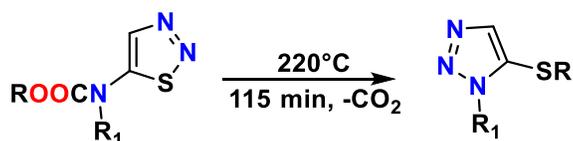
**Esquema 14.** Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de  $\alpha$ -hidroxiiminohidrazonas.

Las bis(hidrazonas) derivadas de 1,2-dicetonas e hidrazinas son oxidadas por  $MnO_2$  a 1*H*-1,2,3-triazol-1-aminas.<sup>116</sup>



**Esquema 15.** Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de bis(hidrazonas).

Una de las formas útiles de sintetizar 1,2,3-triazoles es mediante la transformación del anillo de 1,2,3-tiadiazoles funcionalizados. La isomerización catalizada por bases de derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-amina, proporcionó 1*H*-1,2,3-triazol-5-tioles con buenos rendimientos.<sup>117</sup>



**Esquema 16.** Reacciones de transformación del anillo.

### 2.5.1 1,2,3-Triazoles 1,4-Disustituidos (CuAAC).

En 2001, Kolb, Finn y Sharpless definieron el término de “Química Click” como la unión de dos bloques de construcción molecular de manera fácil, selectiva y con un alto rendimiento, en condiciones suaves, tolerantes al agua y con muy poca formación de subproductos.<sup>118</sup>

La reacción térmica de alquinos terminales o internos con azidas orgánicas (Esquema 17) ha sido estudiada por más de un siglo, siendo Huisgen y colaboradores, en las décadas de 1950 y 1970, quienes la introdujeron a la familia de las cicloadiciones 1,3-

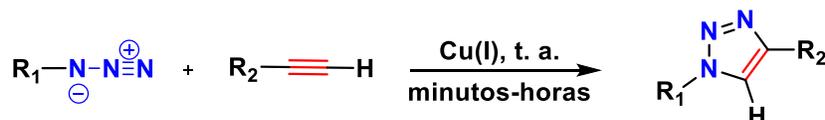
dipolar.<sup>119</sup> En ausencia del catalizador metálico de transición, el proceso es no-regioselectivo y generalmente bastante lento, dando resultado una mezcla de productos regioisoméricos de 1,2,3-triazol cuando un alquino está sustituido asimétricamente.<sup>120,121</sup> La reacción es muy exotérmica, su barrera de activación alta da como resultado velocidades de reacción extremadamente bajas incluso a temperatura elevada.



**Esquema 17.** Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas.

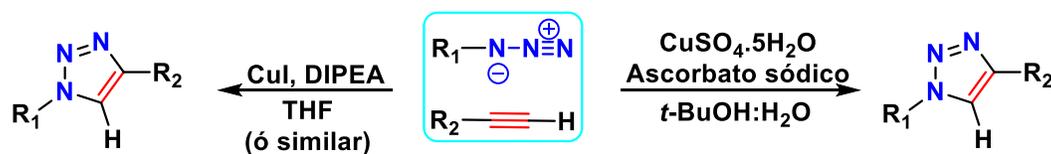
Aunque diferentes reacciones químicas se pueden considerar del tipo “Click”, la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC), se considera generalmente como el ejemplo de excelencia de este tipo de química. La reacción catalizada por cobre se reportó de manera simultánea e independiente por los grupos de investigación de Meldal en Dinamarca y Fokin y Sharpless en Estados Unidos, donde se reportó que el uso de cantidades catalíticas de cobre (I) conduce a cicloadiciones de alquinos y azidas altamente eficientes y regioselectivas a temperatura ambiente en medio orgánico o acuoso.<sup>122</sup>

La velocidad de reacción aumenta hasta  $10^7$  veces,<sup>123</sup> y además da lugar a una absoluta regioselectividad con la formación exclusiva del isómero 1,4 (Esquema 18).



**Esquema 18.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

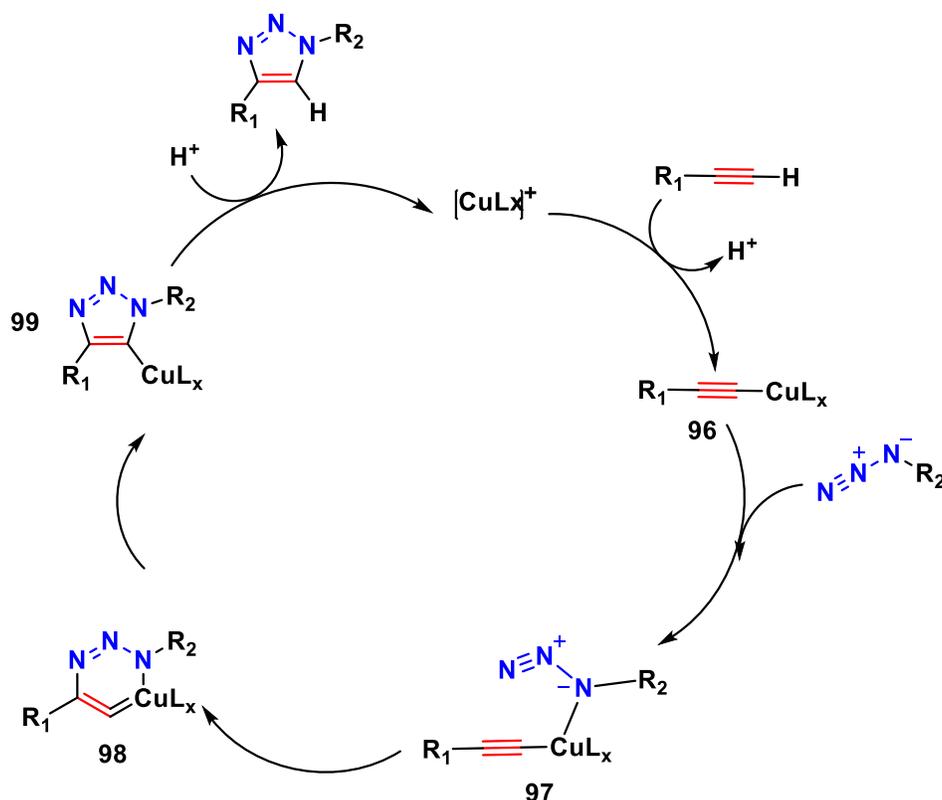
El grupo de Meldal descubrió los beneficios al emplear CuI y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) para la síntesis de 1,2,3-triazoles en distintos disolventes, utilizando alquinos inmovilizados en una fase sólida. A esta contribución, le siguió inmediatamente otra de Sharpless y Fokin, describiendo el uso de sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato sódico en agua para llevar a cabo la cicloadición entre alquinos terminales no activados y azidas de alquilo/arilo. La posibilidad de poder llevar a cabo la reacción en agua, le proporcionó un mayor valor añadido a la misma, la reacción procede en muchos disolventes próticos y apróticos, incluida el agua, y no se ve afectado por la mayoría de los grupos funcionales orgánicos e inorgánicos, eliminando la necesidad de un grupo protector (Esquema 19).<sup>124</sup>



**Esquema 19.** Condiciones experimentales típicas para la cicloadición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I) en función del disolvente utilizado.

Antes de explicar las posibles vías mecanísticas del proceso CuAAC, sería importante explicar la reactividad de las azidas orgánicas y los acetiluros de cobre (I). Con la excepción de la descomposición térmica y fotoquímica, la reactividad de las azidas orgánicas es dominado por reacciones con nucleófilos en el átomo terminal de nitrógeno. La química de coordinación sigue la misma tendencia y la azida se comporta como un donante a través de su átomo de nitrógeno 1.<sup>125</sup> La historia de los acetiluros de cobre (I) se remonta a su descubrimiento en 1869, cuando se observó la dimerización oxidativa del fenilacetiluro de cobre; las principales complicaciones son la tendencia de las especies de cobre para formar complejos polinucleares<sup>126</sup> y la gran facilidad de intercambio de ligandos en el centro de cobre.

El mecanismo de la CuAAC se ha investigado mediante estudios cinéticos y cálculos DFT.<sup>127</sup> El ciclo catalítico que se propone para esta reacción, se basa en la inserción de Cu(I) en alquinos terminales, se estimó que la coordinación de alquinos reducía su pKa en 9.8, permitiendo así la desprotonación del acetileno en sistemas acuosos sin la adición de una base.<sup>128</sup> De este modo, se ha propuesto la formación del complejo acetiluro de cobre **96** como inicio del proceso (Esquema 20). El cálculo DFT confirmó que un segundo átomo de CuI interactuó con el complejo acetiluro de cobre; después, el desplazamiento de un ligando por parte de la azida, genera un complejo acetiluro de cobre-azida como la especie **97**. La complejación de la azida activa, promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno N3 sobre el carbono C4 del acetiluro, generando así el metalociclo **98**. De esta forma, la azida queda posicionada favorablemente para la contracción transanular subsiguiente, generando el metalociclo triazol-cobre **99**, el cual evoluciona por un proceso ácido-base con moléculas de disolvente, liberando el producto y el catalizador para iniciar un nuevo ciclo.<sup>129</sup>



**Esquema 20.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción CuAAC basado en cálculos DFT.

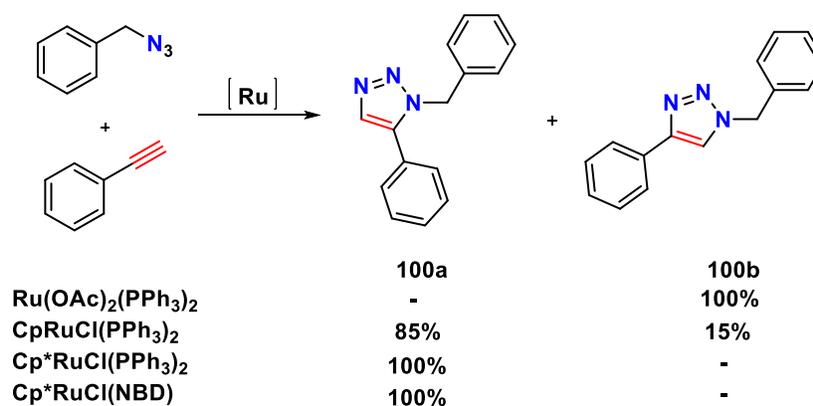
Estudios cinéticos ponen de manifiesto que el proceso obedece a una catálisis de segundo orden en el cobre. El papel del segundo átomo de cobre no está inequívocamente establecido; éste podría actuar activando la función azida, o bien, en una posterior complejación del acetiluro de cobre **96**, lo que aumentaría sustancialmente la reactividad hacia la cicloadición, debido a la disminución de la densidad de carga en el acetileno y orientando adecuadamente al sustrato.<sup>130</sup>

### 2.5.2 1,2,3-Triazoles 1,5-Disustituidos (RuAAC).

El éxito de la CuAAC necesitaba un acceso rápido a los regioisómeros complementarios, los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos.<sup>131</sup> Aunque se podían sintetizar a través de la reacción de acetiluros de bromomagnesio con azidas orgánicas,<sup>132</sup> este método carece de alcance molecular, es decir no es aplicable con los distintos grupos funcionales. Los triazoles 1,5-disustituidos pueden obtenerse mediante el uso de un catalizador de rutenio y la "fusión" de alquinos y azidas orgánicas. La reciente adición a la familia de las cicloadiciones catalíticas de alquino-azida, es el proceso catalizado por rutenio (RuAAC), el

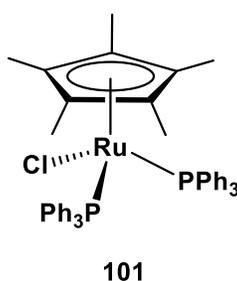
cual, proporciona fácil acceso a los regioisómeros 1,5. En contraste con las reacciones promovidas por el cobre, los alquinos internos también participan en la RuAAC, ampliando así, el alcance de este proceso de cicloadición.<sup>133</sup>

Inicialmente, se investigó la reacción haciendo reaccionar bencil azida con fenilacetileno en presencia de varios complejos de rutenio, la proporción de las materias primas (1:1.5 equiv, respectivamente) en benceno a 80°C durante 4 h en presencia de 5% mol de un complejo de rutenio. La mezcla de reacción se analizó mediante RMN de <sup>1</sup>H y los resultados se muestran en el esquema 21, donde se observa la formación de los 1,2,3-triazoles, además de la actividad catalítica y la regioselectividad.



**Esquema 21.** Cicloadición catalizada por Ru de bencil azida y fenilacetileno.

El complejo Cp<sup>\*</sup>RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **101** (Figura 26) efectuó la formación de sólo el regioisómero **100a** con conversión completa.<sup>134</sup>



**Figura 26.** Cloruro de pentametilciclopentadienilbis(trifenilfosfina) de rutenio(II).

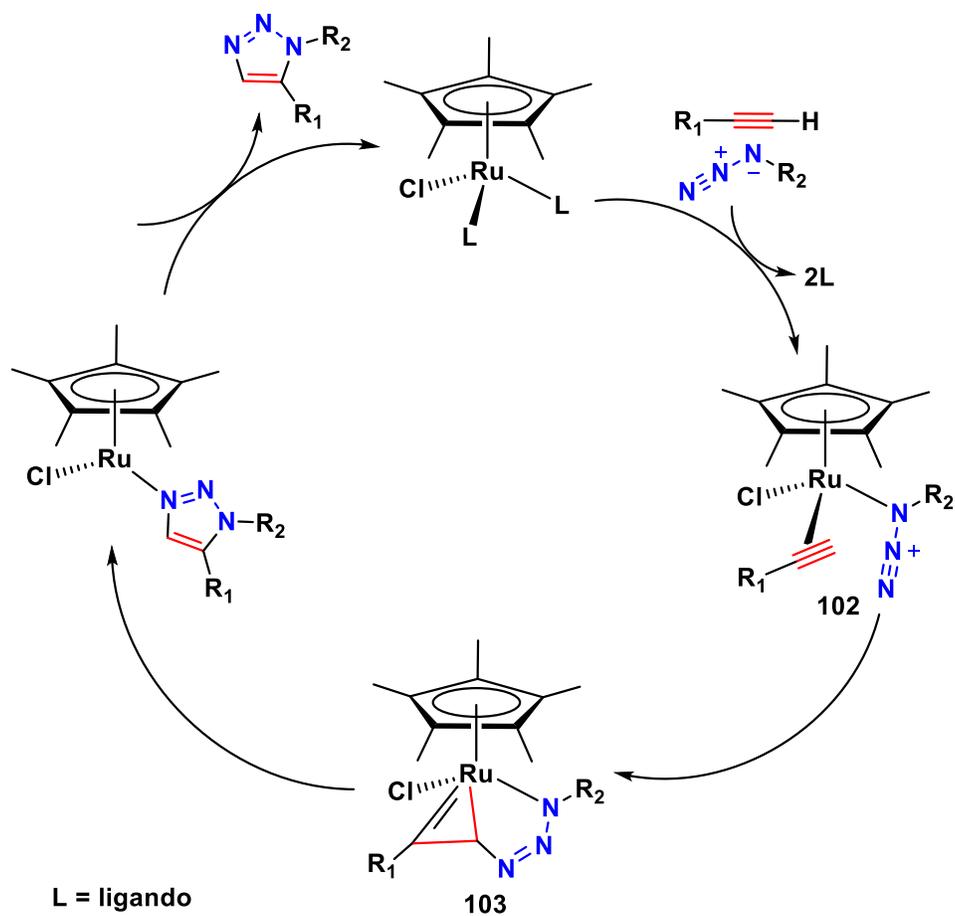
Se puede atribuir propiedades catalíticas únicas a este tipo de complejos por la presencia del ligando Cp<sup>\*</sup>, que es rico en electrones, y esto hace que estabilice los estados de oxidación formales más altos del centro metálico. [Cp<sup>\*</sup>RuCl]<sub>4</sub>, Cp<sup>\*</sup>RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cp<sup>\*</sup>RuCl(COD) y Cp<sup>\*</sup>RuCl(NBD) fueron catalizadores selectivos que producen el triazol 1,5-disustituido con excelentes rendimientos. Muchos estudios describen que las

bis(trifenilfosfinas) son mejores catalizadores debido a su fácil disponibilidad y estabilidad sintética, este complejo se puede obtener mediante el tratamiento del precursor  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  con un exceso de  $\text{PPh}_3$  respectivamente.<sup>135</sup>

Las cicloadiciones prosiguen bien en una variedad de disolventes orgánicos apróticos, incluidos el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, dimetilformamida y 1,2-dicloroetano. Realizando la reacción en disolventes próticos ( $\text{CH}_3\text{OH}$ , *i*-PrOH), resultó en rendimientos reducidos y causó la formación de subproductos. Las cicloadiciones con  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , pueden llevarse a cabo a temperaturas que oscilan entre la ambiente y los  $110^\circ\text{C}$ . La reacción no parece ser muy sensible a la atmósfera de oxígeno.<sup>136</sup>

Las reacciones catalizadas con rutenio exhiben buen alcance con respecto a ambos reactivos, logrando un amplia gama de azidas y alquinos para utilizar en la catálisis. Las demandas estéricas del sustituyente de la azida afectan significativamente el resultado, por tanto, las reacciones que implican azidas primarias fueron más eficientes y las cicloadiciones de azidas secundarias a menudo tomaron más tiempo, resultando en rendimientos ligeramente bajos, mientras que las terciarias en la mayoría de los casos no funcionaron. Por otro lado, la catálisis no es muy sensible a los sustituyentes en el alquino, los alquinos ricos en electrones son más reactivos y la formación del triazol sustituido con un grupo donante también es más favorable.<sup>137</sup>

La participación de alquinos, tanto terminales como internos, en la catálisis sugiere que los acetiluros de rutenio no están involucrados en el ciclo catalítico,<sup>138</sup> en el ciclo catalítico propuesto, los ligandos están desplazados y los grupos azida y alquino están coordinados al catalizador de rutenio **102**. Después de este paso, el átomo de nitrógeno terminal del grupo azida, ataca al alquino y un intermediario llamado “rutenaciclo” **103** se forma. Esto se lleva a cabo mediante un acoplamiento oxidativo y es el que controla la regioselectividad del proceso global. El nuevo enlace C-N se forma entre el carbono más electronegativo y menos exigente estéricamente del alquino y el nitrógeno terminal de la azida. En el paso subsecuente, el grupo alquino se separa del metal y se une al átomo de nitrógeno para formar el anillo de triazol; en el último paso, el triazol se separa del catalizador y este es regenerado, este proceso es conocido como eliminación reductiva. Este mecanismo ha sido estudiado mediante cálculos DFT (Esquema 22).<sup>139</sup>

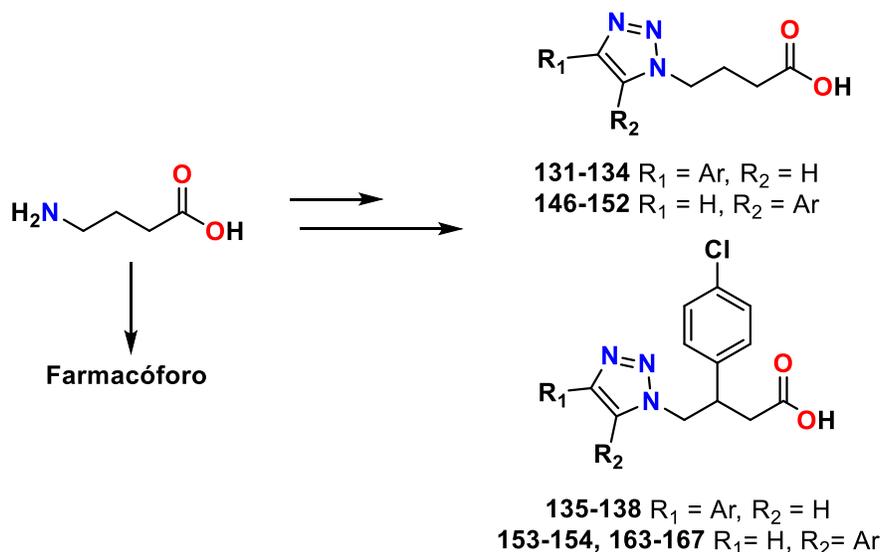


**Esquema 22.** Intermediarios propuestos en el ciclo catalítico de la reacción RuACC.

### 3. Objetivos

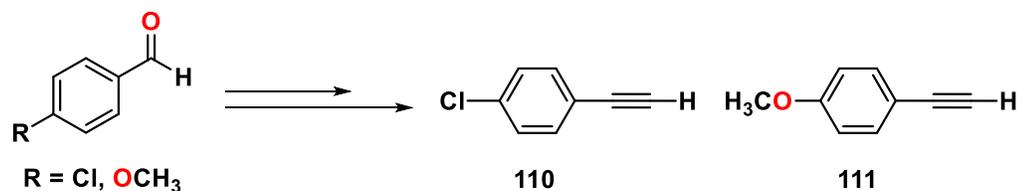
#### 3.1 Objetivo general.

- ✓ Llevar a cabo el diseño y síntesis de compuestos heterocíclicos de 1,2,3-triazol 1,4 (**131-138**) y 1,5-disustituidos (**146-154**, **163-167**), con analogía estructural al neurotransmisor GABA **1**, como inhibidores de la enzima GABA-aminotransferasa (GABA-AT), utilizando catalizadores de cobre y rutenio.

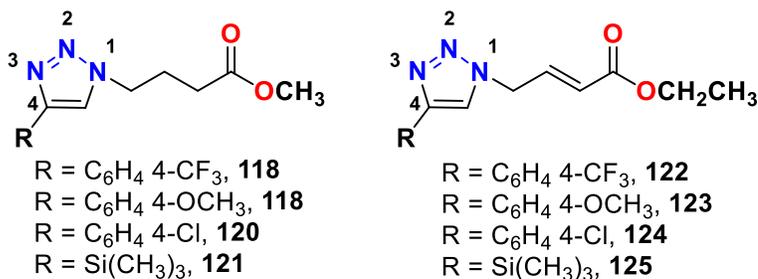


#### 3.2 Objetivos específicos.

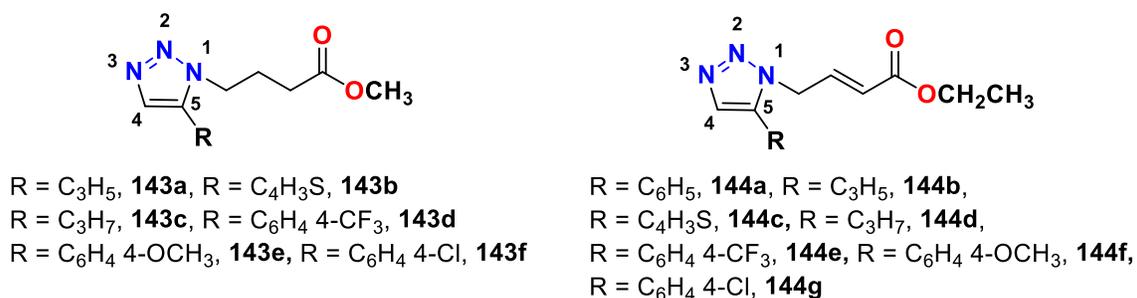
- ✓ Diseñar una nueva serie de análogos de GABA con estructura de triazol 1,4- y 1,5-disustituido, con base en los resultados obtenidos de los estudios computacionales, QSAR y acoplamiento molecular (*docking*) de compuestos sintetizados y evaluados anteriormente.
- ✓ Síntesis de los alquinos terminales (**110-111**) haciendo uso de la reacción de Corey Fuchs, a partir de los aldehídos correspondientes.



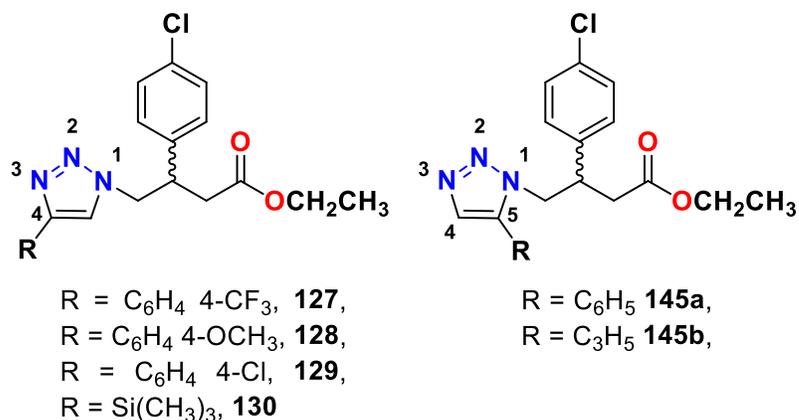
- ✓ Síntesis de los triazoles 1,4-disustituidos (**118-121**) y los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados triazólicos (**122-125**), a partir de la azida **115** y **117** y los alquinos terminales sintetizados y obtenidos comercialmente mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre (CuAAC).



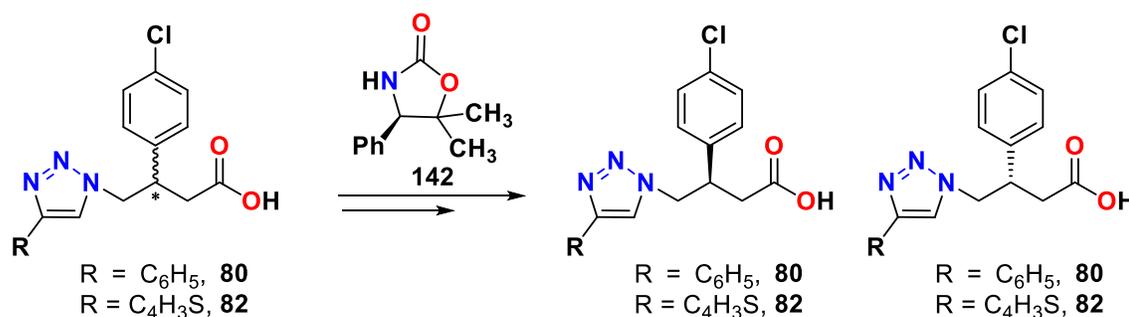
- ✓ Síntesis de los triazoles 1,5-disustituidos (**143a-f**) y los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados triazólicos (**144a-g**), a partir de la azida **115** y **117** y los alquinos terminales sintetizados y obtenidos comercialmente mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por rutenio (RuAAC).



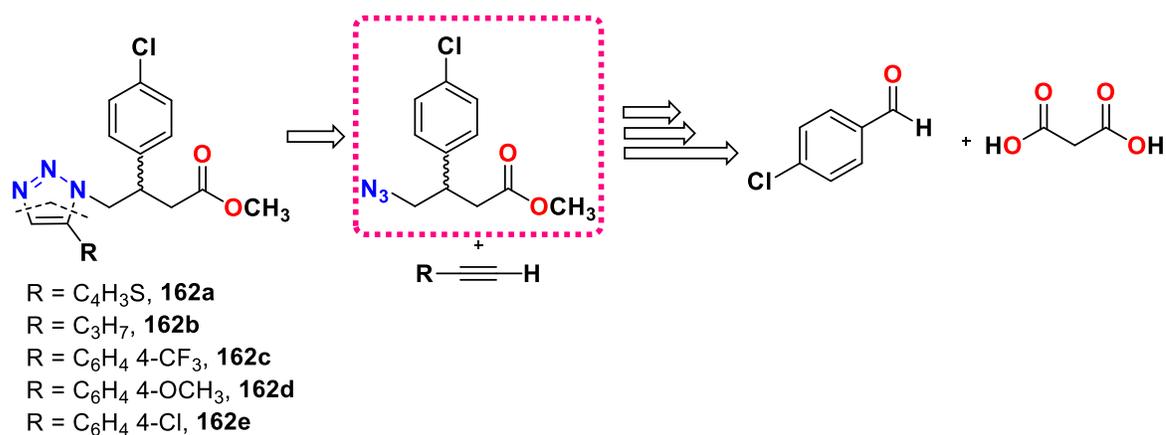
- ✓ Síntesis de los precursores (**127-130**) y (**145a-b**)  $\beta$ -sustituidos en su forma racémica, mediante la reacción de adición conjugada 1,4 de cupratos de *p*-Cl-fenilo.



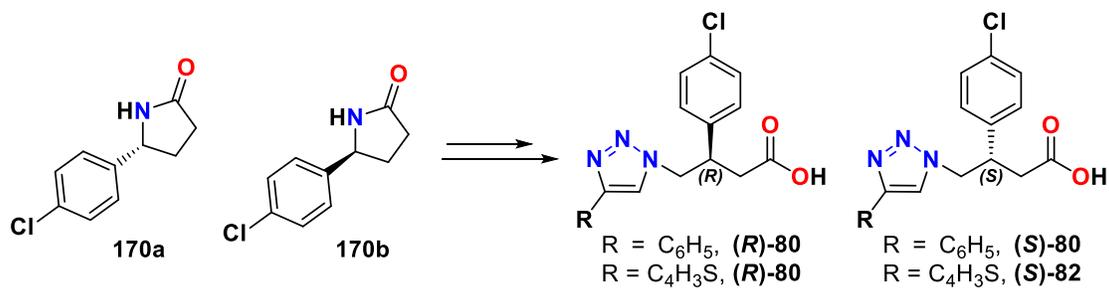
- ✓ Resolución química de análogos racémicos activos **80** y **82**, utilizando el auxiliar quiral “SuperQuats” **142**.



- ✓ Obtención de los precursores restantes (**162a-e**), a partir de un cambio de estrategia en la síntesis, que involucra la aplicación de una nueva serie de reacciones.



- ✓ Asignación de la estereoquímica de los análogos activos **80** y **82** por correlación química con los compuestos **170a** y **170b**, previamente reportados en la literatura, mediante la nueva ruta de síntesis descrita en el punto anterior.

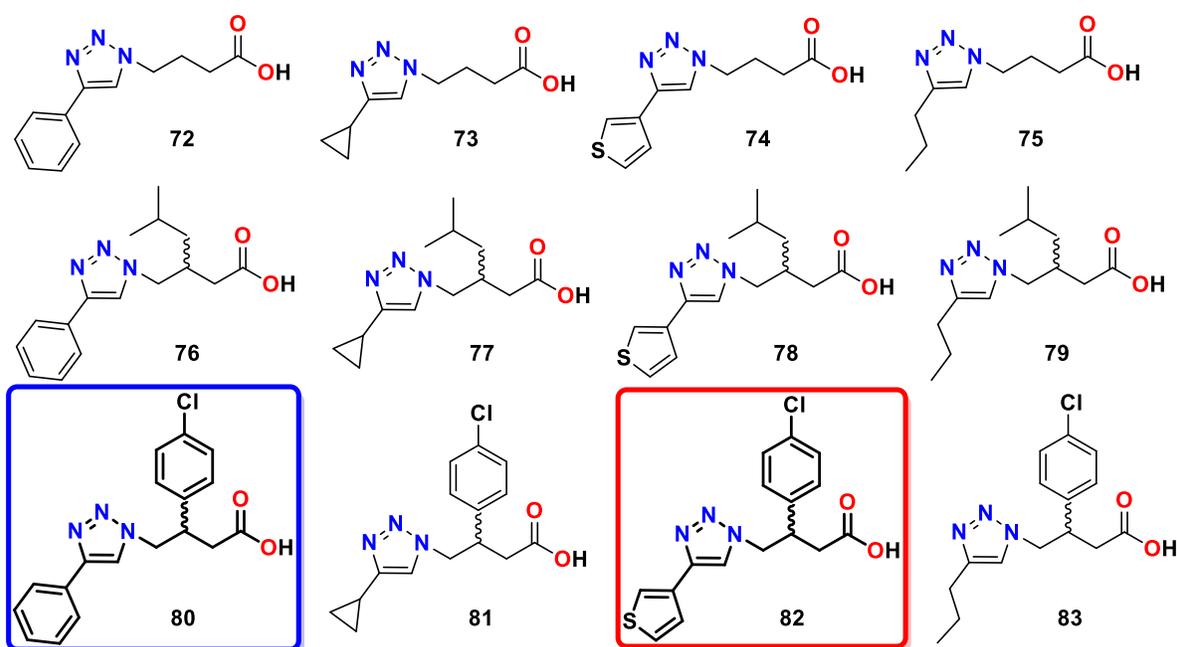


- ✓ Predicción de propiedades moleculares, fisicoquímicas y de actividad biológica de los nuevos análogos triazólicos de GABA, utilizando programas disponibles en línea.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1 Estudios computacionales de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos análogos de GABA como inhibidores de GABA-AT: QSAR y acoplamiento molecular (*docking*).

A partir de trabajos previos llevados a cabo en los estudios de maestría, donde se realizó la síntesis de 12 nuevos análogos de GABA con estructura de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos (Figura 27) y su evaluación *in vitro* como inhibidores de la enzima GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens*, los resultados mostraron dos compuestos con importante actividad: la molécula **80** con un 43% y **82** con 59% de inhibición sobre dicha enzima.

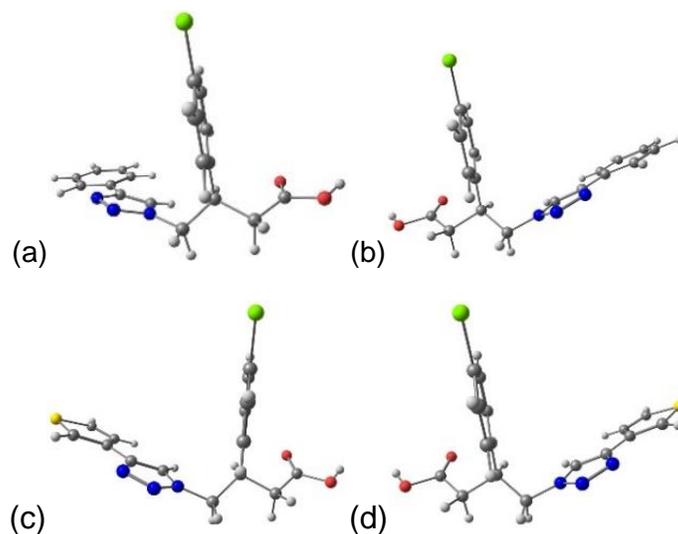


**Figura 27.** Triazoles 1,4-disustituidos como inhibidores de la enzima GABA-AT.

Con estos resultados se decidió realizar un estudio teórico-computacional para respaldar los datos experimentales, donde se planteó analizar las estructuras desde un perfil energético, cuántico y de acoplamiento molecular entre los compuestos y la enzima.

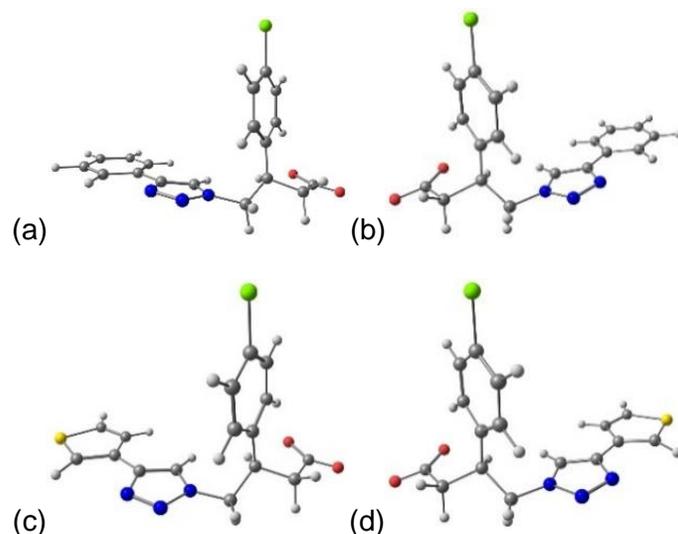
En primer lugar, todas y cada una de las estructuras de los análogos de GABA se construyeron y optimizaron en su forma neutra y aniónica. Los compuestos racémicos en su forma (*R*) y (*S*); el programa que se utilizó fue *Spartan 08*. Todas las estructuras estaban en un mínimo en la superficie de energía potencial, ya que todas las frecuencias vibracionales fueron positivas. Todas las moléculas presentaban forma molecular plana, el anillo de triazol favorece esta forma, que se ve reforzada con sustituyentes como fenilo o

tiofenilo, en la figura 28 se muestra el caso de los dos enantiómeros **80** y **82** en su forma neutra que particularmente tienen esos sustituyentes.



**Figura 28.** Análisis de geometrías optimizadas de (a) **(R)**-**80**, (b) **(S)**-**80**, (c) **(R)**-**82** y (d) **(S)**-**82** en forma neutra.

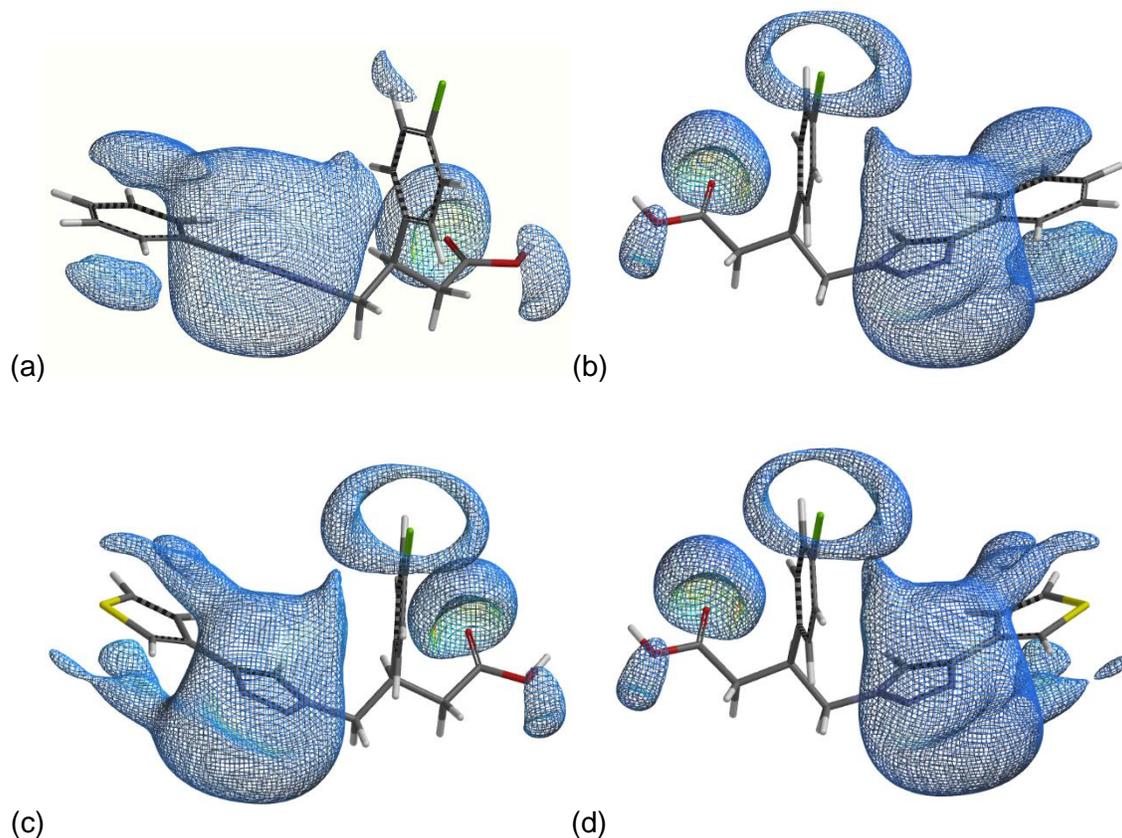
La incorporación de los sustituyentes *i*-Bu y *p*-Cl-fenilo confiere una estructura más extendida y rígida a estos análogos, particularmente el grupo *p*-Cl-fenilo. Estos hechos son más evidentes cuando las moléculas están en su forma aniónica (Figura 29).



**Figura 29.** Análisis de geometrías optimizadas de (a) **(R)**-**80**, (b) **(S)**-**80**, (c) **(R)**-**82** y (d) **(S)**-**82** en forma aniónica.

Las superficies de potencial electrostático molecular de -15 kcal/mol y los mapas de potencial electrostático molecular (MPE) mostraron el perfil electrostático de los análogos de GABA. La forma plana del triazol y los sustituyentes aromáticos aumentan la

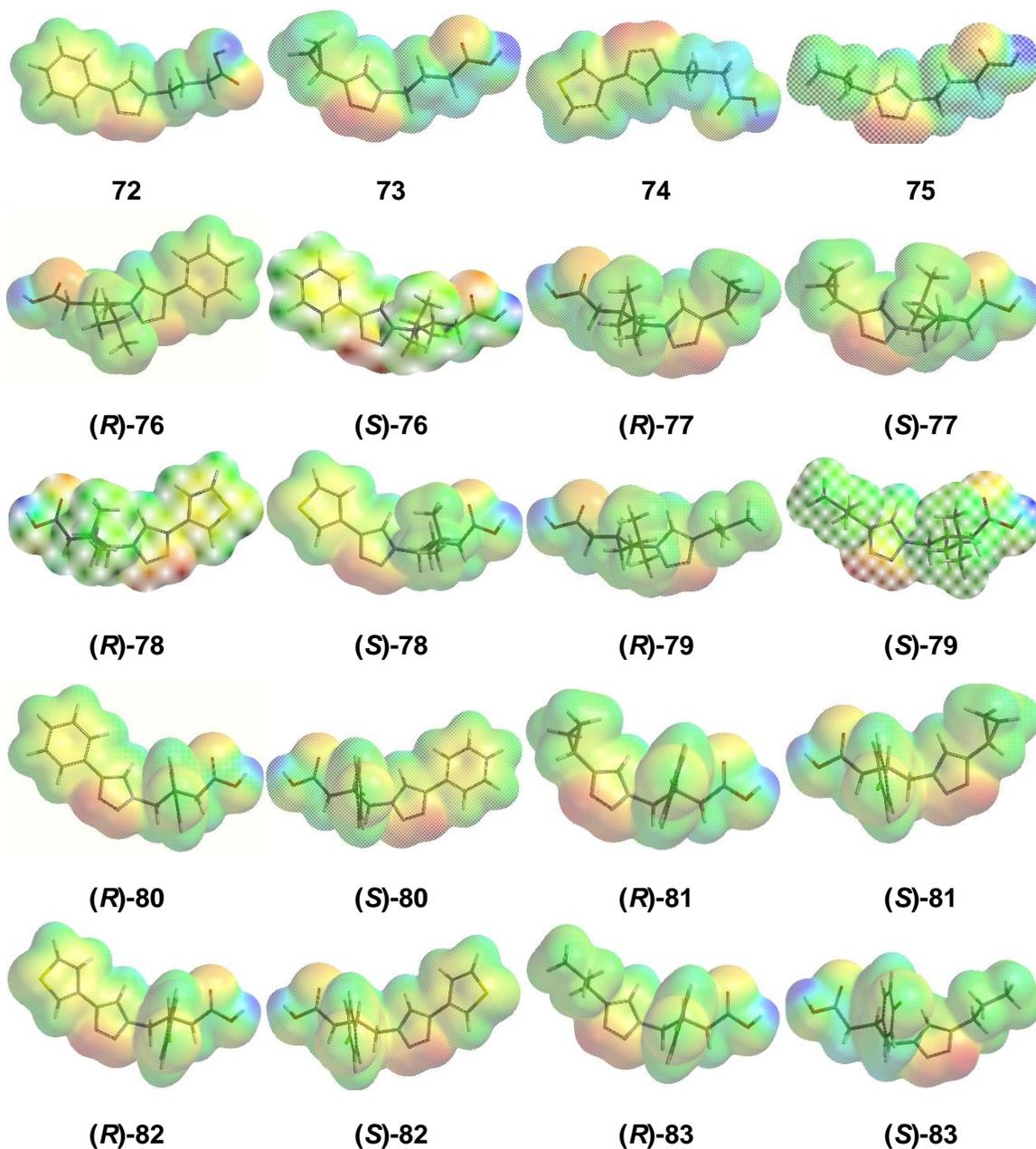
deslocalización de electrones en estas moléculas. Se puede observar que los análogos de GABA con mayor inhibición sobre GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens* **80** y **82** poseen más distribución electrónica sobre sus sustituyentes de anillo de triazol (Figura 30).



**Figura 30.** Iso-superficies de potencial electrostático a -15 kcal/mol (malla color azul) de análogos de GABA (a) **(R)-80**, (b) **(S)-80**, (c) **(R)-82** y (d) **(S)-82**.

A partir de estos datos, podemos observar las regiones donde los análogos de GABA interactuarán con especies cargadas positivamente en la cavidad enzimática con un valor energético de -15 kcal/mol, es decir, el mayor grado de inhibición mostrado por los compuestos **80** y **82** podría atribuirse al hecho de que la densidad sobre los anillos de triazol sustituidos con fenilo o tiofenilo permiten una mejor interacción con la enzima.

Los mapas MPE indican las regiones más propensas a un ataque electrofílico (de color amarillo a rojo) y los de un ataque nucleofílico (color azul). Las regiones con más densidad electrónica se encuentran en los átomos de nitrógeno del anillo de triazol, el grupo carboxilato y el átomo de cloro, correlacionados con las distribuciones electrónicas moleculares previas. Todos los análogos de GABA poseen sólo una región de valor MPE positivo, debido al átomo de hidrógeno del ácido carboxílico. Además, las regiones que son adecuadas para interacciones hidrófobas (color verde) ubicados sobre los sustituyentes *i*-Bu y *n*-propilo, son mostrados en la figura 31.



**Figura 31.** MPE de análogos de GABA. Los colores azul, rojo y verde indican zonas MPE positivas, negativas y neutrales, respectivamente.

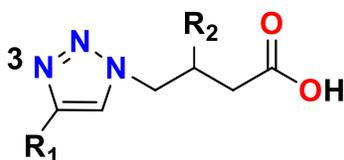
#### 4.1.1 Análisis QSAR (estudio de relación estructura-actividad cuantitativa).

Los algoritmos genéticos llevados a cabo para la elección del mejor modelo matemático se realizaron en el programa *MobyDigs*, estos incluyen las formas enantioméricas (*R*) y (*S*) de todos los compuestos en forma neutra y aniónica. La selección de los modelos matemáticos finales se dio en función de la coherencia de todos los parámetros estadísticos

(ver detalles computacionales en la sección experimental). El mejor modelo matemático generado contiene los compuestos en forma aniónica y aquellos con estereoquímica ( $R$ ), los descriptores moleculares que se consideraron para este modelo QSAR fueron los de tipo electrónico y se obtuvieron a través del programa *Dragon*, este hecho encajó bien con la distribución electrónica sobre los sustituyentes en el anillo de triazol mencionados en la figura 30, indicando una vez más que la densidad electrónica en el anillo de triazol de los análogos de GABA es fundamental para su actividad de inhibición sobre la enzima GABA-AT ( $Y$ ), como se muestra en la ecuación 1.

$$Y = 93406.51774[N3_N] + 161778.71482[N3_N]^2 - 146.99055[\Delta Triazol_N] + 13539.88903 \quad (1)$$
$$R^2 = 90.38 \quad Q^2 = 81.31 \quad s = 4.15 \quad F = 21.9$$
$$\Delta Q = 0.051 (-0.005) \quad R^F = 0.22 (0.1) \quad R^N = 0.0 (-0.33)$$

Según nuestro modelo QSAR, descrito en la ecuación 1, el coeficiente positivo del descriptor  $[N3_N]^2$  indica que, a mayor valor de  $N3_N$ , mayor es la actividad inhibitoria de los compuestos, es decir, la carga parcial del átomo de nitrógeno 3 en el anillo de triazol (Figura 32), debe tener el valor negativo mayor posible. El descriptor  $N3_N$  se puede relacionar con la capacidad de la molécula para formar enlaces de hidrógeno en la cavidad enzimática.



**Figura 32.** Átomo de nitrógeno 3 en el anillo de triazol del análogo de GABA.

Para el caso del descriptor molecular  $\Delta Triazol_N$ , su signo de coeficiente indica que, si la densidad electrónica en el anillo de triazol aumenta, la actividad inhibitoria de los compuestos también aumentará. Este hecho puede estar relacionado con las superficies moleculares electrostáticas que se muestran en la figura 31, donde los inhibidores más potentes poseen una región más extendida y con mayor densidad electrónica debido al efecto de contribución de los sustituyentes aromáticos sobre el anillo de triazol.

Este modelo QSAR corresponde a los análogos en su forma aniónica, ya que un modelo QSAR válido para las formas neutras no fue adquirido. Las reglas de redundancia ( $R^P$ ) y sobreajuste ( $R^M$ ) nos aseguran que nuestro QSAR es adecuado ya que no hay exceso de buenos o malos descriptores moleculares. El valor obtenido de la regla asintótica  $Q^2$  ( $\Delta Q$ ) nos permitió confiar en la capacidad predictiva de nuestro modelo.

Desde la matriz de correlación de Pearson, corroboramos que los descriptores moleculares no están correlacionados. Los valores de los descriptores moleculares

considerados en el modelo QSAR se muestra en la tabla 1. La actividad inhibitoria experimental  $Y_{exp}$  la calculada  $Y_{cal}$  y predicha  $Y_{pred}$  del modelo se muestran en la tabla 2. El valor absoluto de las diferencias entre  $Y_{cal}$ ,  $Y_{pred}$  y  $Y_{exp}$ , representado por el valor de  $residual_{cal}$  y  $residual_{pred}$  respectivamente se muestra también en la misma tabla.

**Tabla 1.** Valores de los descriptores moleculares presentes en el modelo QSAR de los (R)-análogos de GABA.

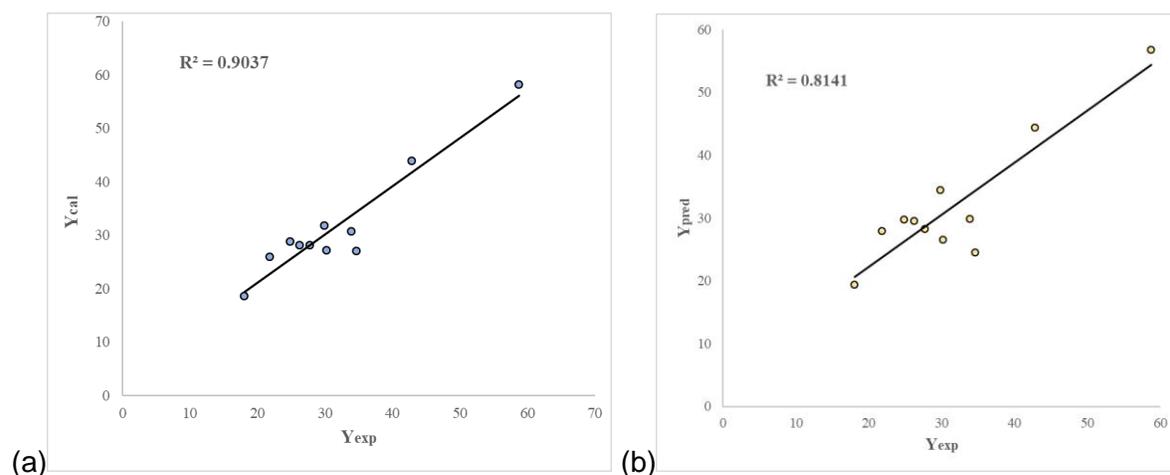
Molécula	$N3_N$	$N3_N^2$	$\Delta Triazol_N$
<b>72</b>	-0.288	0.082944	0.264
<b>73</b>	-0.291	0.084681	0.212
<b>74</b>	-0.281	0.078961	0.259
<b>75</b>	-0.295	0.087025	0.217
<b>(R)-76</b>	-0.28	0.0784	0.264
<b>(R)-77</b>	-0.289	0.083521	0.213
<b>(R)-78</b>	-0.282	0.079524	0.254
<b>(R)-79</b>	-0.293	0.085849	0.219
<b>(R)-80</b>	-0.276	0.076176	0.268
<b>(R)-81</b>	-0.284	0.080656	0.223
<b>(R)-82</b>	-0.273	0.074529	0.265
<b>(R)-83</b>	-0.273	0.074529	0.265

**Tabla 2.** Valores de actividad inhibitoria de los análogos de GABA descritos en las  $Y_{exp}$  experimental,  $Y_{cal}$  calculada y  $Y_{pred}$  predicha. Los valores residuales calculados y predichos también se muestran.

Molécula	$Y$	$Y_{cal}$	$Y_{pred}$	$residual_{cal}$	$residual_{pred}$
<b>72</b>	18.04	18.58	19.39	0.54	1.35
<b>73</b>	34.61	27.01	24.56	-7.60	-10.05
<b>74</b>	24.79	28.8	29.77	4.01	4.98
<b>75</b>	29.84	31.86	34.41	2.02	4.57
<b>(R)-76</b>	33.86	30.71	29.89	-3.15	-3.97
<b>(R)-77</b>	21.77	26.02	27.9	4.25	6.13
<b>(R)-78</b>	30.2	27.21	26.49	-2.99	-3.71
<b>(R)-79</b>	27.71	28.13	28.29	0.42	0.58
<b>(R)-80</b>	<b>42.79</b>	<b>43.95</b>	<b>44.39</b>	<b>1.16</b>	<b>1.6</b>
<b>(R)-81</b>	26.19	28.08	29.55	1.89	3.36
<b>(R)-82</b>	<b>58.75</b>	<b>58.16</b>	<b>56.71</b>	<b>-0.59</b>	<b>-2.04</b>
<b>(R)-83</b>	1.39	--	--	--	--

En la tabla 2 se puede apreciar que la molécula **83** no fue considerada para el modelo final, se identificó como un valor atípico, ya que su  $residual_{cal}$  fue tres veces mayor que el valor de desviación estándar.<sup>140</sup> En la figura 33a se muestra la habilidad descriptiva del modelo QSAR que se evalúa mostrando la correlación lineal de  $Y_{cal}$  vs  $Y_{exp}$  con  $R^2 = 0.90$  y en 33b la habilidad predictiva. La capacidad del modelo QSAR fue evaluada por la técnica Leave One Out (LOO). El valor de  $R^2 = 0.81$ , indica que el modelo tiene un buen poder predictivo, considerando el tamaño y la naturaleza del sistema de estudio, este punto es importante para la síntesis y evaluación computacional de nuevas moléculas, donde podremos aplicar este nuevo modelo en la predicción de dichas actividades.

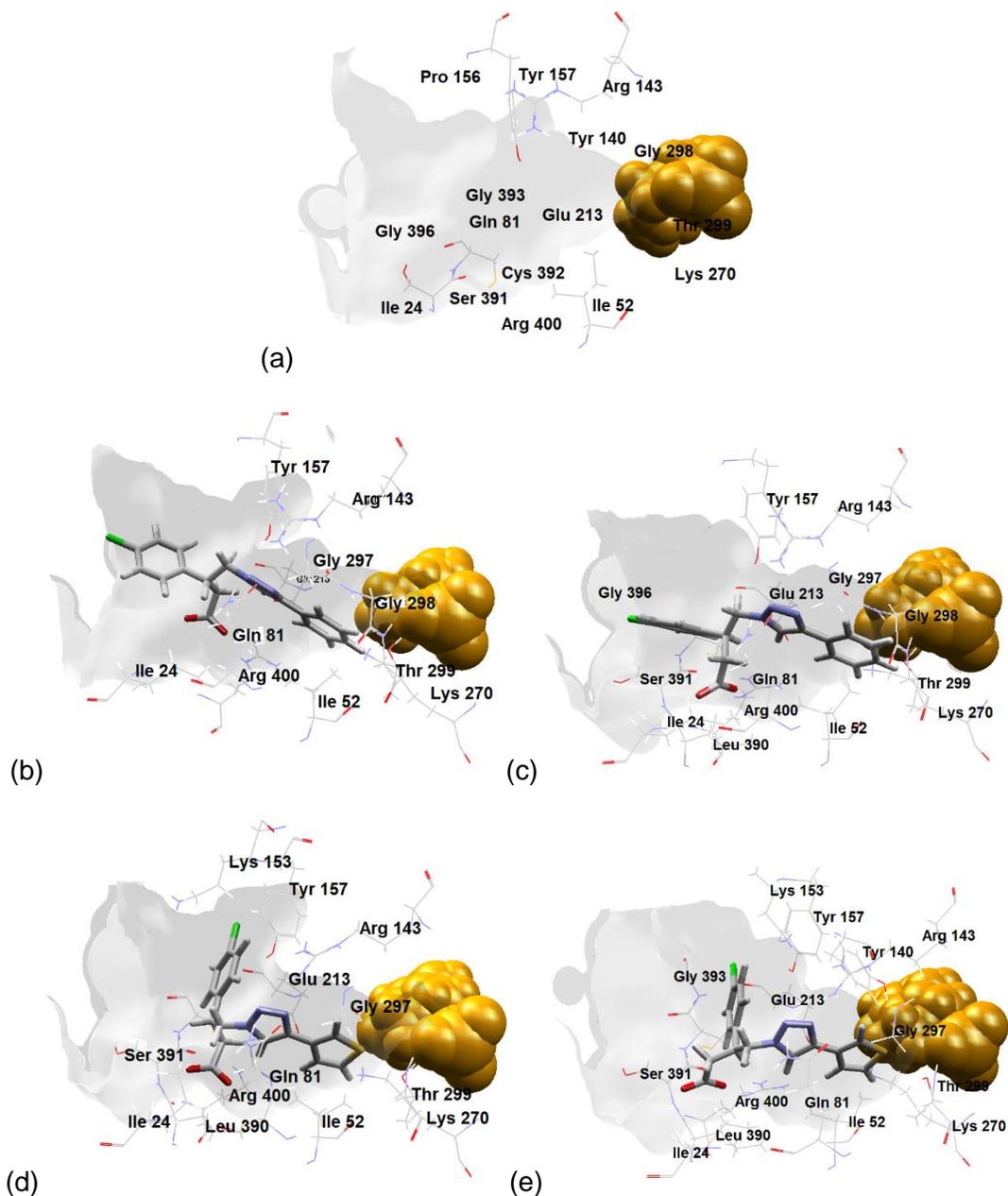
La figura 33 muestra la capacidad descriptiva y predictiva del modelo QSAR. En términos generales, el modelo posee un buen poder descriptivo y predictivo (basado en sus valores de  $R^2$  y  $Q^2$ ). Además, los descriptores moleculares  $\Delta Triazol_N$  y  $N3_N$  considerados en el modelo, pueden ayudar a explicar la actividad inhibitoria de los análogos de GABA en función de su perfil electrónico y cómo esto afecta en su interacción con la enzima GABA-AT. Los resultados del acoplamiento molecular son importantes para confirmar el poder descriptivo de nuestro modelo matemático QSAR, ya que ayuda a identificar las características moleculares en la enzima GABA-AT que interactúan con la región de triazol.



**Figura 33.** a) Correlación lineal de  $Y_{cal}$  vs.  $Y_{exp}$  b) Correlación lineal de  $Y_{pred}$  vs  $Y_{exp}$ .

#### 4.1.2 Acoplamiento molecular (*docking*).

La cavidad catalítica de la enzima GABA-AT, donde se realizó el estudio de acoplamiento molecular, se muestra en la figura 34, además, las interacciones con los compuestos activos (**R**)-80, (**S**)-80, (**R**)-82 y (**S**)-82.

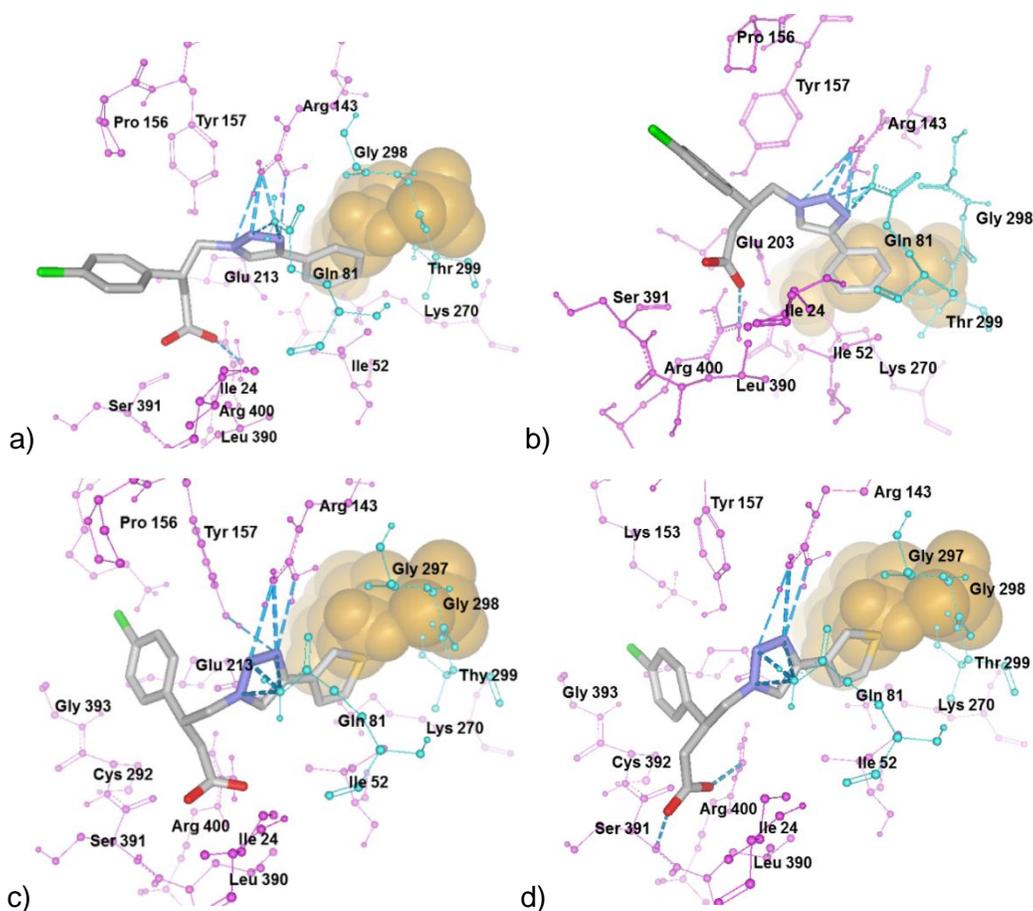


**Figura 34.** (a) Forma de la cavidad del sitio catalítico de la enzima (representación solida color gris), (b) **(R)-80**, (c) **(S)-80**, (d) **(R)-82** y (e) **(S)-82**. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals y los residuos de 4 Å en forma de sticks.

En la figura 34, se puede observar que la cavidad catalítica posee una forma de "Y" donde una de las cadenas de proteínas confiere un ambiente hidrofílico y la otra uno hidrofóbico (ambos de color gris). La zona cercana al PLP es principalmente hidrofóbica debido a los residuos de Val21, Ile52, Cys79, Gly297, Gly298, Thr299 y Tyr300 ubicados allí. Cabe señalar que los sustituyentes hidrófobos del anillo de triazol se unen en esta

región, como, por ejemplo: ciclopropilo y tiofeno, estos sustituyentes minimizan el efecto estérico que tienen lugar con sustituyentes de mayor carácter como fenilo y *n*-propilo.

Todos los análogos de GABA interactúan de la misma manera, el sustituyente hidrofóbico del triazol y el carboxilato interactúa con Ser391 y Arg143 o con Lys153 y residuos de Tyr157 por enlaces de hidrógeno. Los grupos de *i*-Bu y *p*-Cl-fenilo se encuentran sobre las partes hidrofóbicas de la cavidad. Sin embargo, las interacciones de enlace de hidrógeno del anillo de triazol con Gln81 y Arg143 determinan la forma de unión de los compuestos. Las interacciones de enlace de hidrógeno de **(R)-80**, **(S)-80**, **(R)-82** y **(S)-82** con la enzima GABA-AT de *P. fluorescens* se muestran en la figura 35. Las interacciones moleculares específicas del resto de los análogos de GABA se describen en los anexos.



**Figura 35.** a) **(R)-80**, b) **(S)-80**, c) **(R)-82**, d) **(S)-82**. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color púrpura y azul y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.

Se puede establecer una correlación parcial con el porcentaje de inhibición experimental y la energía de interacción de los análogos (Tabla 3), además, el estudio de acoplamiento correlaciona bien con nuestro modelo QSAR, que establece que la actividad de inhibitoria

depende en gran medida de la densidad electrónica sobre el anillo de triazol, especialmente en el átomo de nitrógeno 3. En los resultados del acoplamiento observamos que se forman fuertes enlaces de hidrógeno entre Gln81 y Arg400 y el anillo de triazol y éstos determinan la unión en la cavidad catalítica de la enzima GABA-AT.

**Tabla 3.** Energía de interacción de los análogos de GABA y la GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens*.

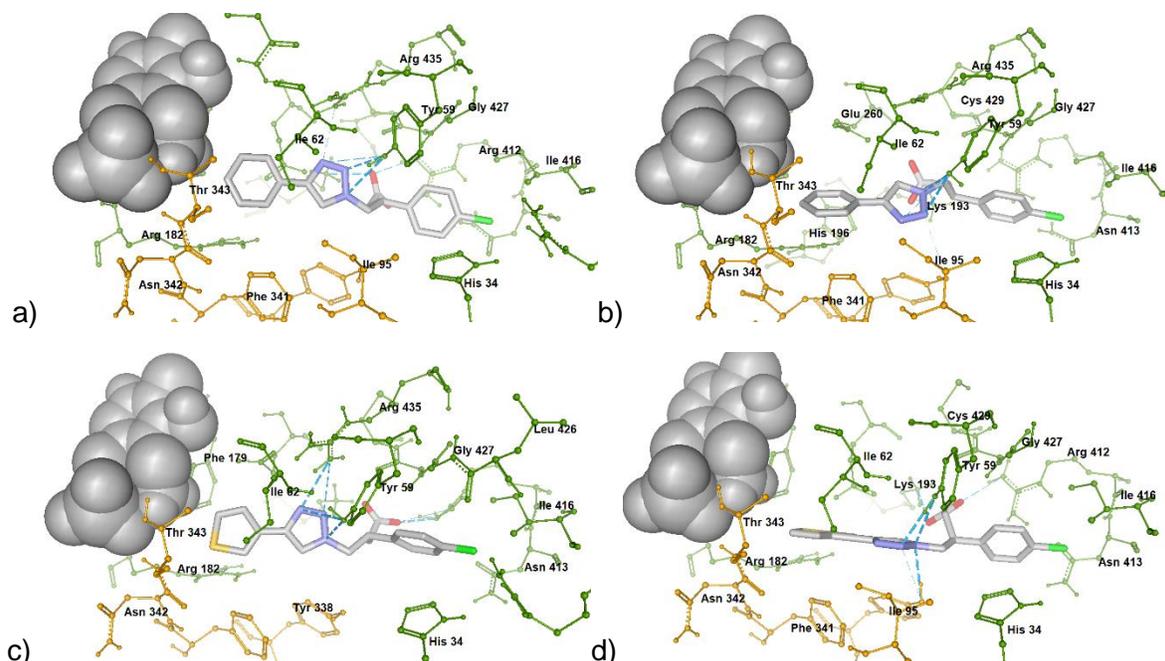
Molécula	MolDock Score (kcal/mol)
72	-61.653
73	-90.557
74	-102.982
75	-88.122
(R)-76	-96.175
(S)-76	-99.265
(R)-77	-121.381
(S)-77	-118.391
(R)-78	-111.823
(S)-78	-107.365
(R)-79	-85.075
(S)-79	-103.377
(R)-80	<b>-93.109</b>
(S)-80	<b>-103.603</b>
(R)-81	-98.055
(S)-81	-118.977
(R)-82	<b>-129.44</b>
(S)-82	<b>-121.65</b>
(R)-83	-116.918
(S)-83	-86.466

También se realizó un estudio de acoplamiento molecular sobre un modelo de la GABA-AT de humano, la energía de interacción entre los compuestos y la GABA-AT de humano se muestran en tabla 4.

**Tabla 4.** Energía de interacción de los análogos de GABA y el modelo de la GABA-AT de humano.

Molécula	MolDock Score (kcal/mol)
<b>72</b>	-111.027
<b>73</b>	-87.8784
<b>74</b>	-106.879
<b>75</b>	-97.0751
<b>(R)-76</b>	-129.857
<b>(S)-76</b>	-148.665
<b>(R)-77</b>	-136.846
<b>(S)-77</b>	-135.399
<b>(R)-78</b>	-141.519
<b>(S)-78</b>	-122.018
<b>(R)-79</b>	-134.804
<b>(S)-79</b>	-132.84
<b>(R)-80</b>	<b>-160.875</b>
<b>(S)-80</b>	<b>-127.86</b>
<b>(R)-81</b>	-134.5
<b>(S)-81</b>	-137.2
<b>(R)-82</b>	<b>-155.509</b>
<b>(S)-82</b>	<b>-149.914</b>
<b>(R)-83</b>	-144.437
<b>(S)-83</b>	-146.645

De este estudio pudimos observar que la mayoría de las moléculas se unen de forma similar con el anillo de triazol formando fuertes enlaces de hidrógeno con Arg435 y Tyr 59, y el carboxilato con Lys193 y Arg412. Los análogos de GABA con un *p*-Cl-fenilo se unen con una mayor energía de interacción (más negativo) que aquellos con *i*-Bu. Este efecto puede ser explicado por las características hidrofóbicas de los residuos ubicados en la zona de interacción de la GABA-AT de humano. Arg420 e His34 interactúan fuertemente con el grupo *p*-Cl-fenilo por interacciones de tipo electrostáticas y  $\pi$ - $\pi$ . También se puede observar que, según el tamaño del sustituyente en el anillo de triazol, el análogo se une de mejor manera con el sitio catalítico de la GABA-AT de humano, los sustituyentes más grandes (como fenilo y tiofeno) llegan al bolsillo formado por Thr343, Asn342 y Phe341 en posición lateral al PLP, lo que permite que formen fuertes enlaces de hidrógeno con Arg435 y Tyr59 (Figura 36).



**Figura 36.** a) **(R)-80**, b) **(S)-80**, c) **(R)-82**, d) **(S)-82**. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color verde y amarillo y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.

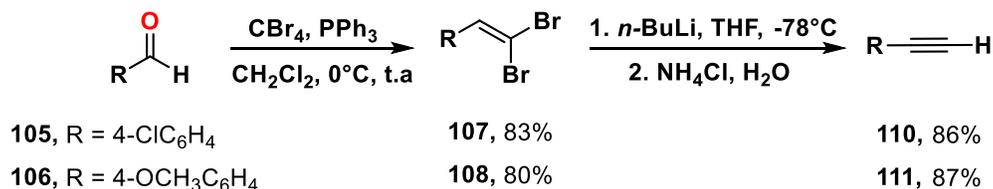
Las diferencias de interacción energética entre los análogos con la GABA-AT de humano pueden explicarse, en casi todos los casos, por la forma de unión por enlaces de hidrógeno causada por la orientación del anillo de triazol y su interacción con Arg182 e His196. Esta orientación genera un número reducido de enlaces de hidrógeno y, por lo tanto, la energía de interacción baja. Finalmente, se puede notar que la correlación entre resultados experimentales con la enzima GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens* y los estudios de acoplamiento con la GABA-AT de humano se mantienen. Los compuestos **(R)-80** y **(R)-82** son los ligandos con mayor energía de interacción (-160.87 kcal/mol y -155.51 kcal/mol, respectivamente). Estos resultados aumentan nuestra confianza para proponer estos compuestos como andamios moleculares para el diseño y síntesis de análogos de GABA de este tipo, pero con una mayor diversidad estructural, como se presenta en la siguiente sección.

## 4.2 Análogos de GABA y análogos $\beta$ -sustituídos con estructura de triazol 1,4-disustituídos.

### 4.2.1 Síntesis de alquinos por la reacción de Corey-Fuchs.

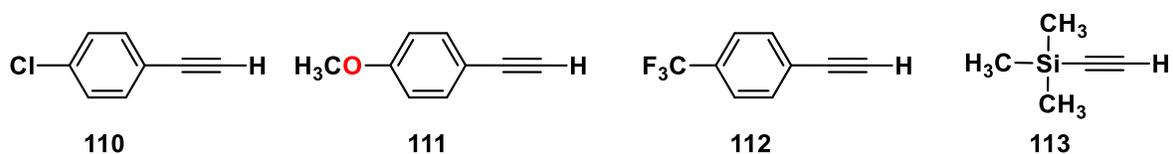
La síntesis de los análogos objetivo se inició a partir de la obtención de los alquinos terminales **110-113**. Los alquinos **110** y **111** obtenidos a través de la reacción de Corey Fuchs al hacer reaccionar el 4-clorobenzaldehído **105** y el 4-metoxibenzaldehído **106**. La reacción de Corey Fuchs fue reportada en 1972 por E. J Corey y L. Fuchs<sup>141</sup> donde se hacen reaccionar aldehídos con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$  obteniendo como primer intermediario compuestos dibromoalquenos, posteriormente un tratamiento con *n*-BuLi en THF a  $-78^\circ\text{C}$  conduce a la formación de los alquinos terminales correspondientes. Los alquinos **112** y **113** se adquirieron de manera comercial.

Al hacer reaccionar el 4-clorobenzaldehído **105** y el 4-metoxibenzaldehído **106** en presencia de 2.0 equiv. de  $\text{CBr}_4$  y 4.0 equiv. de  $\text{PPh}_3$ , se obtuvieron los dibromoalquenos **107-108** con 83 y 80% de rendimiento. Estos compuestos fueron intermediarios para la segunda parte de la reacción, donde se trataron con 2.0 equiv. de *n*-BuLi como base a  $-78^\circ\text{C}$  y al final un tratamiento acuoso, que originaron los alquinos terminales **110-111**. El esquema 23 muestra los resultados y rendimientos obtenidos después de los procesos de purificación.



### Esquema 23. Síntesis de alquinos terminales **110** y **111** a partir de la Corey-Fuchs.

En la figura 37 se plasman los alquinos terminales **110-113**; como puede observarse, el sustituyente del acetileno contiene anillos aromáticos monosustituídos, esto se debe a que gracias a los estudios de acoplamiento molecular realizados en la tesis de maestría se observa claramente un espacio suficiente para un grupo voluminoso que permita una mejor interacción con la cavidad del sitio activo de la enzima. Además, las interacciones  $\pi$ - $\pi$  anclarían la molécula, ya que están presentes residuos de aminoácidos aromáticos como Phe189. Con el alquino **113**, se busca un análogo de GABA que contenga el heterociclo de triazol sin sustitución, esto también sería de gran importancia para un estudio completo.



**Figura 37.** Alquinos terminales **110-113**.

#### 4.2.2 Cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC) en la síntesis de análogos con estructura de 1,4-triazol.

Una vez obtenidos los alquinos terminales **110** y **111** y los adquiridos comercialmente **112-113**, el siguiente paso fue la síntesis de las azidas orgánicas **115** y **117** que están precedidas a su vez de los ésteres **114** y **116**, todos ellos se sintetizaron siguiendo la metodología descrita en nuestra reciente publicación,<sup>85</sup> al igual que las condiciones experimentales para la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre. A continuación, se muestran los resultados y rendimientos obtenidos en la tabla 5 correspondiente a los análogos de GABA **118-121**.

**Tabla 5.** Condiciones de síntesis y rendimientos de los 1,4-triazoles **118-121**.

Compuesto	R	Metodología	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>118</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>112</b>	a	3	50
<b>119</b>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>111</b>	a	4	45
<b>120</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>110</b>	a	3	38
<b>121</b>	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <b>113</b>	a	5	-
		b	24	31

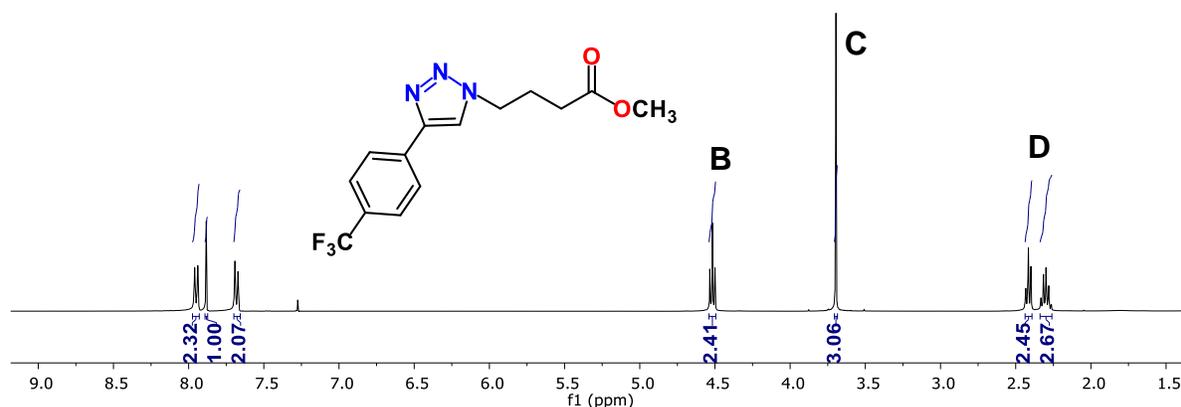
a. CuI, DIPEA, AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.

b. CuI, DIPEA, THF<sub>anh</sub>, t.a.

La síntesis de los 1,4-triazoles **118-121** se obtuvieron al reaccionar la azida orgánica **115**, los alquinos terminales (**110-113**) en presencia de CuI, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), ácido acético (AcOH) en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) como disolvente en agitación a temperatura ambiente. Sin embargo, los rendimientos fueron de moderados a bajos. En el caso del compuesto **121**, se probó la metodología estándar la cual derivó en una mezcla

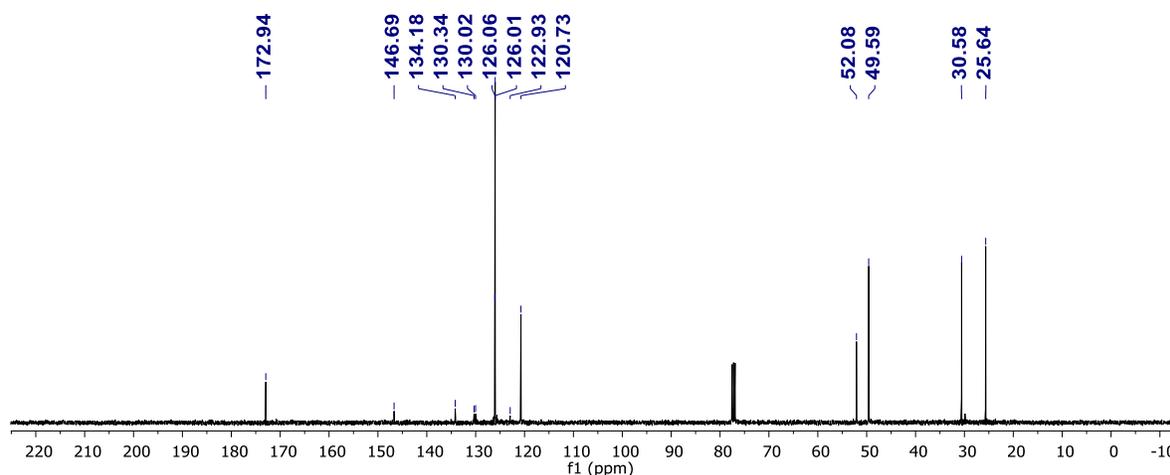
compleja de productos que fue imposible separar, por lo que se optó por una segunda metodología también utilizada con anterioridad, y con la que se tuvo éxito al final.

La caracterización de los nuevos análogos de GABA se realizó mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para corroborar la estructura de compuestos (ver anexos). Ejemplo de esto es el espectro de **118** que se muestra en la figura 38. Se observó una señal en 7.9 ppm que integra para un hidrógeno y que corrobora la formación del heterociclo de triazol (A). Las señales que se encuentran más desplazadas a frecuencias altas en el espectro corresponden a los hidrógenos del grupo fenilo. Alrededor de 4.5 ppm, la señal triple que corresponde al  $-\text{CH}_2$  directamente unido al triazol (B), seguido de una señal simple del  $-\text{OCH}_3$  (C) y, por último, en 2.2 y 2.3 ppm la señal quintuple y triple de los  $-\text{CH}_2$  restantes de la molécula (D).



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **118**.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostró las 12 señales de carbono esperadas para la estructura del compuesto **118**.



**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **118**.

La azida **117** se utilizó para sintetizar los 1,4-triazoles  $\alpha,\beta$ -insaturados **122-125**, que serán los precursores de los análogos de GABA  $\beta$ -sustituídos. En la siguiente tabla se muestran los resultados y rendimientos obtenidos después de realizadas las técnicas de purificación.

**Tabla 6.** Condiciones de síntesis y rendimientos de los 1,4-triazoles **122-125**.

Compuesto	R	Metodología	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>122</b>	-4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	a	2	60
<b>123</b>	-4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	a	3	45
<b>124</b>	-4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	a	2	35
<b>125</b>	- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	b	24	34

a.  $\text{CuI}$ , DIPEA,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.

b.  $\text{CuI}$ , DIPEA,  $\text{THF}_{\text{anh}}$ , t.a

Los rendimientos de los ésteres **122-125** fueron muy similares a los anteriores (tabla 5), por lo que se plantea que los efectos estéricos y electrónicos de los alquinos pueden influir en los resultados de la reacción de cicloadición.

En la figura 40, se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  de **123** uno de los precursores  $\alpha,\beta$ -insaturados sintetizado. Como puede observarse, las señales se encuentran desplazadas debido a la naturaleza de la molécula. Las dos señales dobles alrededor de 7.75 y 6.96 ppm corresponden a los hidrógenos del anillo fenilo (A), la señal simple en 7.70 ppm corresponde al hidrógeno del triazol (B). Las señales en 7.06 y 5.86 ppm corresponden a los protones vinílicos del enlace doble que integran cada una para un hidrógeno (C). La señal doble de doble en 5.17 ppm corresponde al metileno directamente unido al anillo de triazol (D). Como una señal cuadruple en 4.20 ppm se presenta el grupo etilo (E), en 3.84 ppm como una señal simple el  $-\text{OCH}_3$  que se encuentra sustituyendo al anillo de fenilo (F). Por último, el metilo del grupo etilo resuena como un triplete en 1.28 ppm (G).

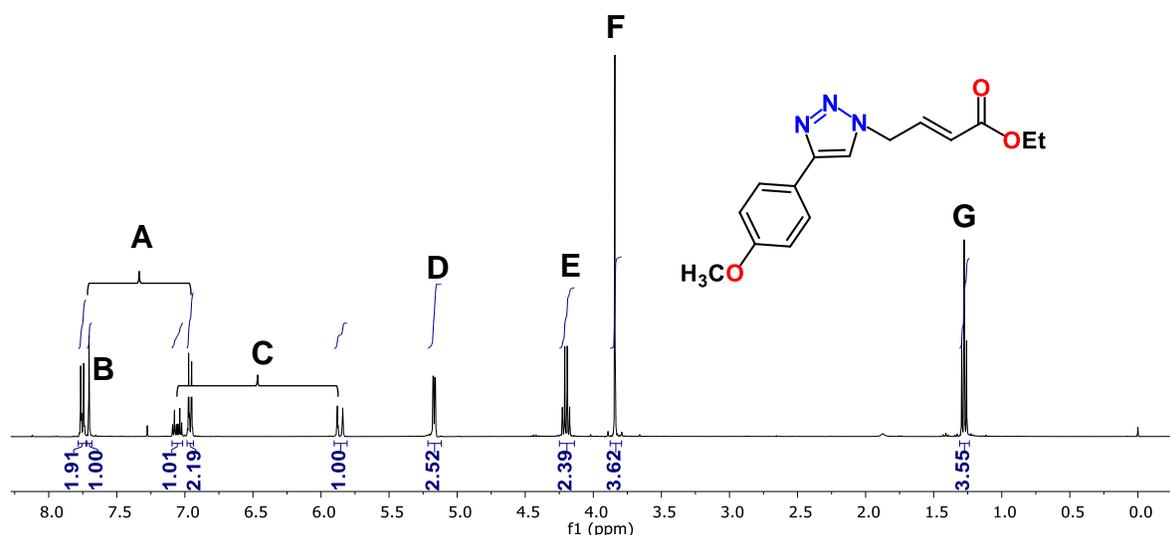


Figura 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **123**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  contiene las 13 señales que integran el compuesto (figura 41).

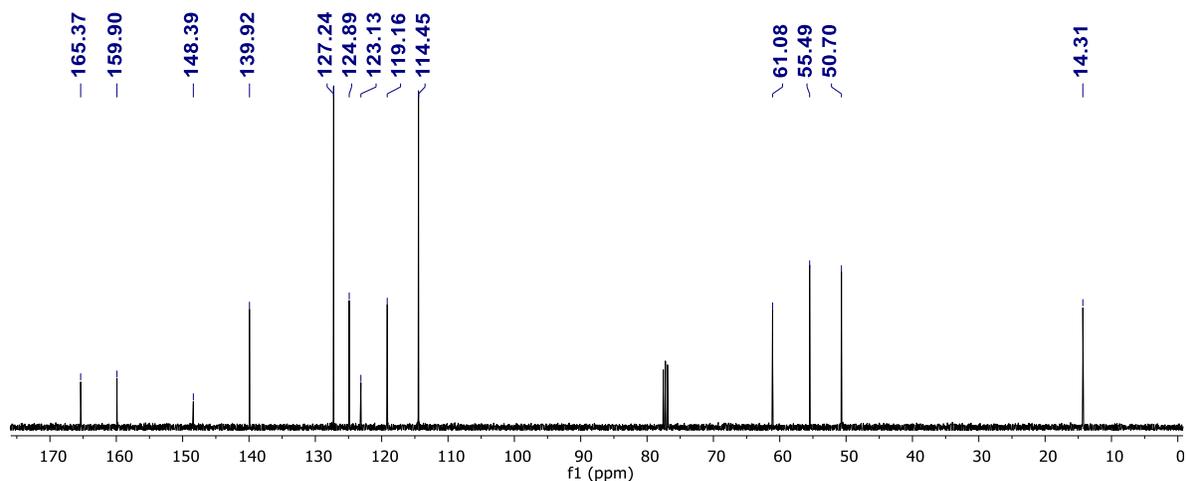
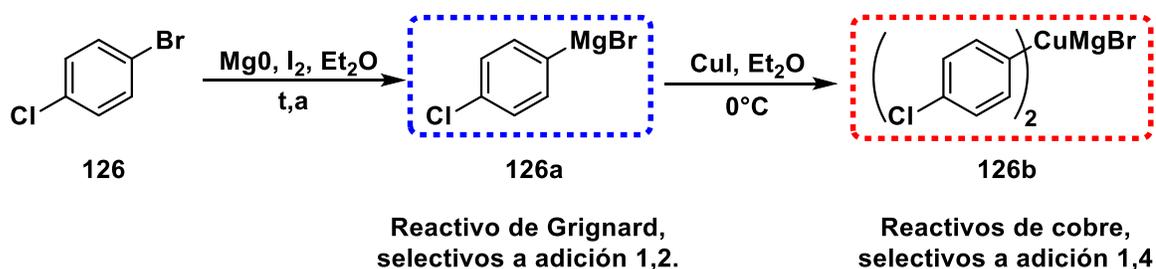


Figura 41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **123**.

#### 4.2.3 Adición conjugada 1,4 de cupratos de *p*-Cl-fenilo.

Las reacciones de adición conjugada de organocupratos a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, particularmente compuestos carbonílicos, son sin lugar a duda una de las reacciones de reactivos de organocobre más útiles y versátiles, aplicadas a la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica. El mecanismo de esta reacción, entre muchas reacciones de organocupratos, ha sido estudiado extensamente.<sup>142</sup> Una vez obtenidos los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **122-125**, se procedió a la síntesis de los precursores de los análogos  $\beta$ -sustituídos a través de la adición conjugada del cuprato que contiene al grupo *p*-Cl-fenilo.

La primera etapa de esta reacción consistió en la formación del reactivo de Grignard *in situ*, que en presencia de CuI generó el cuprato correspondiente (esquema 24).



**Esquema 24.** Formación del cuprato de *p*-Clfenilo.

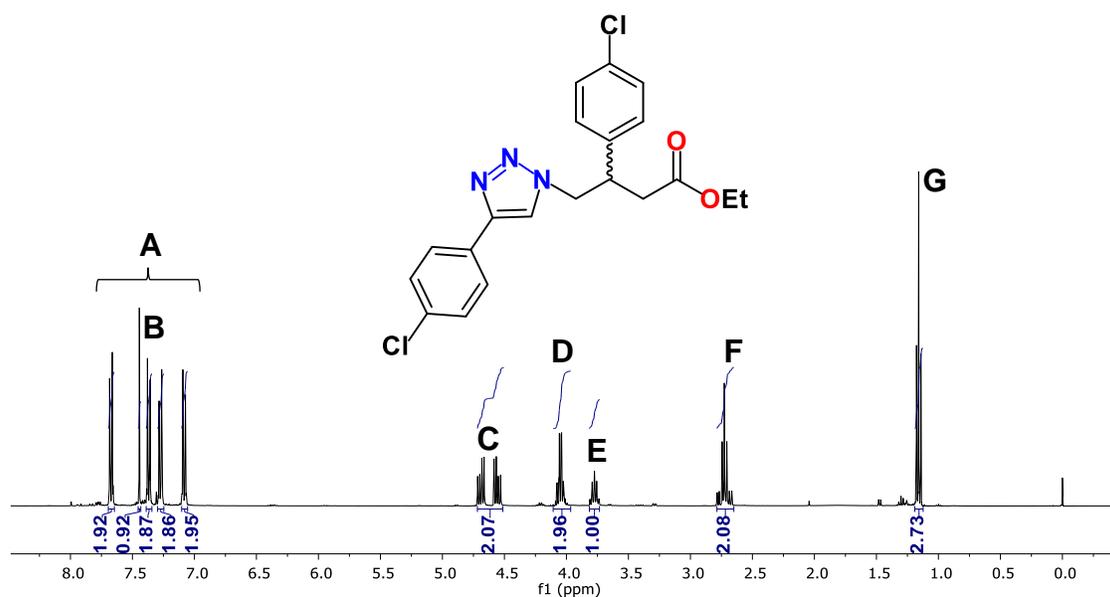
Posteriormente, los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **122-125** disueltos en Et<sub>2</sub>O, se agregaron gota a gota a la solución del cuprato, este punto es clave en el éxito de reacción ya que la velocidad de adición influye de manera considerable en la homogeneidad del sistema final. Todo esto se debe a que estos sustratos son parcialmente solubles en Et<sub>2</sub>O, lo que origina un uso excesivo de disolvente para su total solubilidad y que en muchos casos no se logra al 100%. La metodología utilizada es la reportada en nuestra publicación de igual manera se hicieron varios experimentos, cambios de disolvente, tiempos y temperatura que no tuvieron un impacto significativo en los rendimientos. La tabla 7 muestra los resultados obtenidos.

**Tabla 7.** Reacción de adición conjugada del reactivo *p*-Cl-fenilo a los ésteres **122-125**.

Compuesto	R	Disolvente	Rendimiento (%)
<b>127</b>	-4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Éter	47
<b>128</b>	-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Éter	24
<b>129</b>	-4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Éter	51
<b>130</b>	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Éter	33

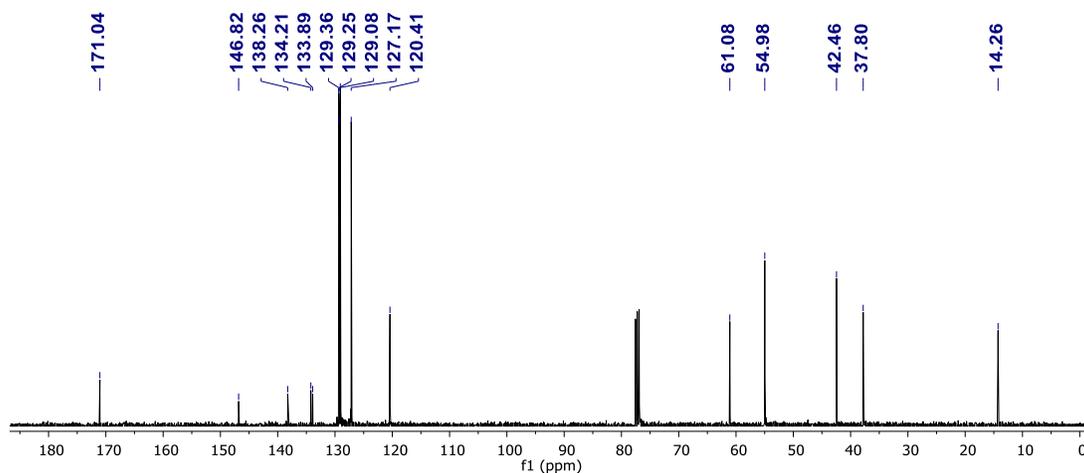
Los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de estos compuestos comienzan a poblarse de señales en frecuencias altas, por consiguiente, es necesario hacer uso de experimentos en 2D para

elucidar de manera correcta la estructura. El espectro de  $^1\text{H}$  muestra cuatro señales de multiplicidad doble más desplazadas a frecuencias altas (7.67-7.08 ppm) que corresponden a los hidrógenos de los dos anillos de fenilo sustituidos con -Cl (A), en medio de ellas se encuentra la señal simple en 7.44 ppm que corresponde al hidrógeno del triazol (B). Las señales del  $-\text{CH}_2$  unido al triazol corresponden cada una, a cada hidrógeno diastereotópico, como dos dobles de dobles en 4.69 y 4.56 ppm (C), el cuarteto en 4.05 ppm que corresponde al  $-\text{OCH}_2$  del éster etílico (D), la señal quintuple del carbono asimétrico en 3.77 ppm (E), nuevamente dos señales dobles de dobles con constantes de acoplamiento distintas del  $-\text{CH}_2$  cercano al grupo carbonilo entre 2.74 y 2.69 ppm (F) y por último la señal triple del  $-\text{CH}_3$  en 1.16 ppm (G) (figura 42).



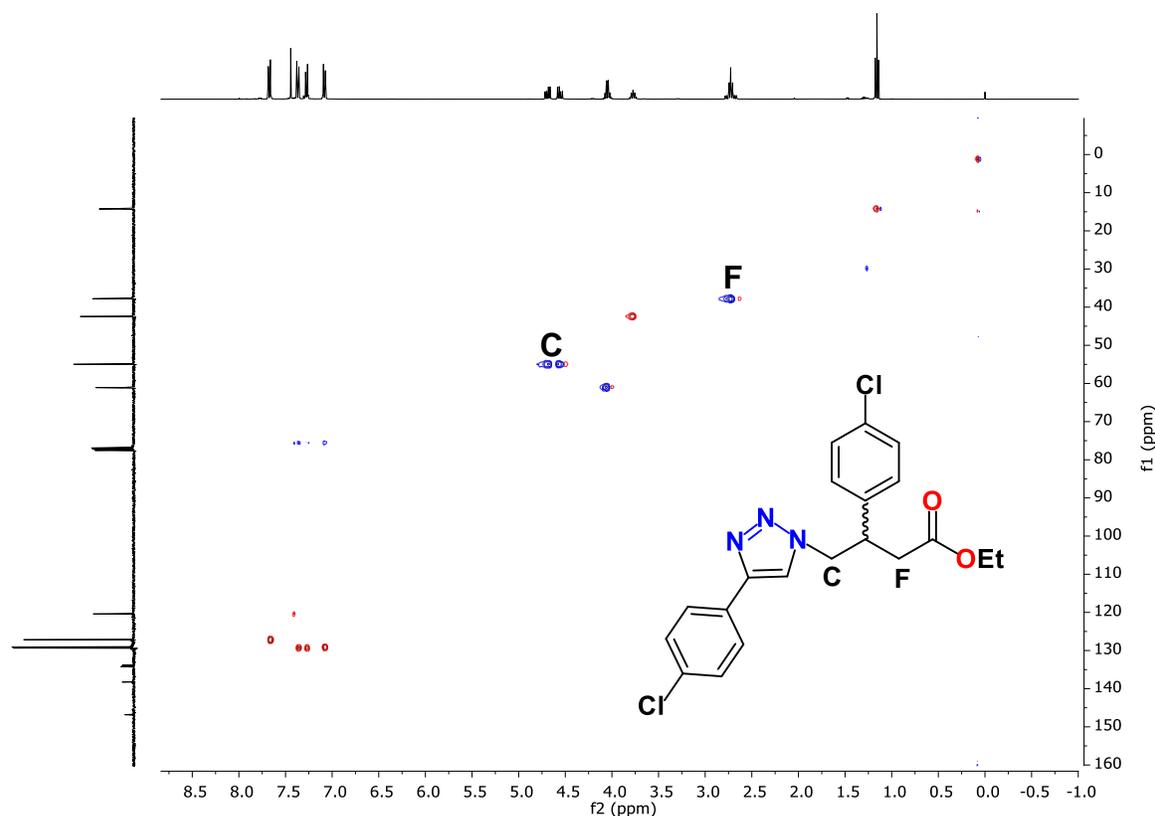
**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **129**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  muestra las 16 señales de carbono que contiene la estructura de **129** (figura 43).



**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **129**.

Los experimentos de RMN bidimensionales 2D, como el HSQC que se muestra a continuación (figura 44), nos permite junto con otros experimentos bidimensionales asignar de manera inequívoca las señales que corresponden a cada uno de los átomos de hidrógeno y carbono de la estructura. Por ejemplo, el carbono desplazado en 54.98 ppm correlaciona con las señales de hidrógeno en 4.69 y 4.56 ppm (C), a su vez la señal de carbono en 37.80 ppm correlaciona con las señales de 2.74 y 2.69 (F), estas dos señales corresponden a los 2 pares de hidrógenos diastereotópicos presentes en la molécula. Este experimento es de gran ayuda para encontrar los carbonos cuaternarios y sobre todo asignar la parte aromática junto con el HMBC.

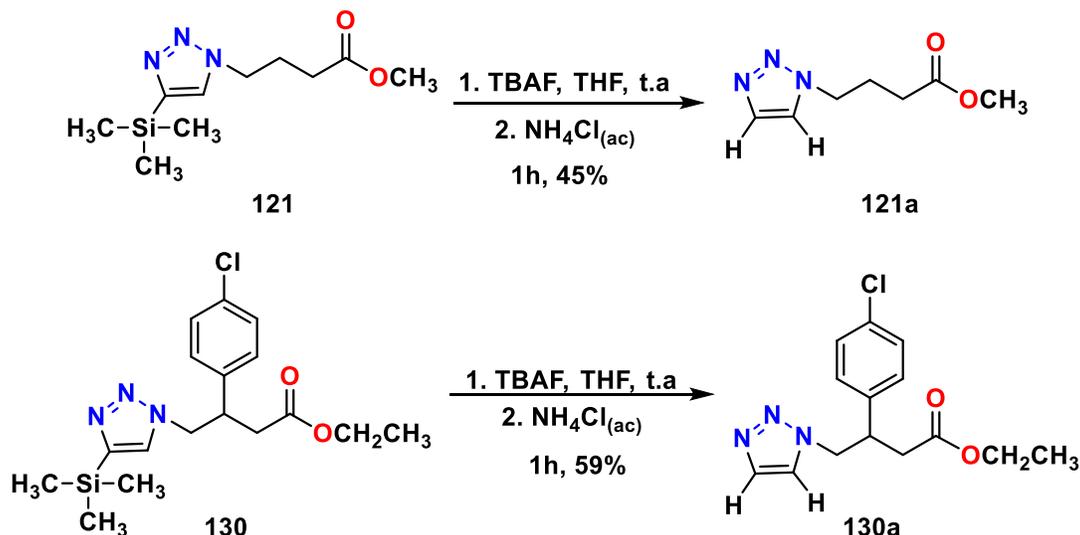


**Figura 44.** Espectro de RMN 2D HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **129**.

La elucidación de los compuestos restantes se realizó de manera análoga a la presentada anteriormente.

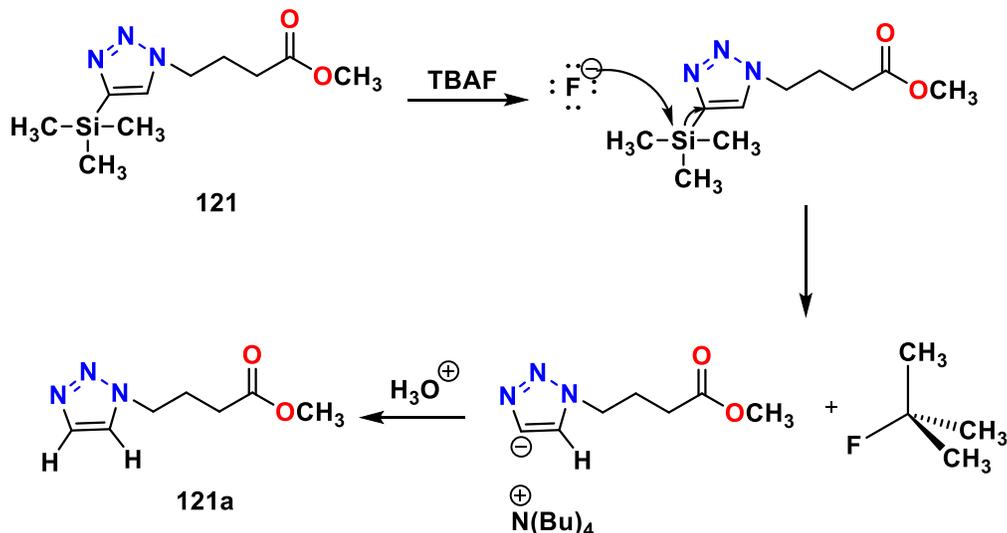
Una vez obtenidos los precursores **127-130** y junto con los ésteres **118-121**, el siguiente paso en la ruta de síntesis fue llevar a cabo la hidrólisis básica de estos compuestos para obtener los análogos de GABA y los análogos  $\beta$ -sustituídos. Antes de efectuar dicha hidrólisis, los compuestos **121** y **130**, que contiene el grupo  $-(\text{SiCH}_3)_3$  en el

anillo de triazol, se sometieron a la reacción de eliminación de este grupo, el esquema 25 muestra los resultados y rendimientos obtenidos.



**Esquema 25.** Desprotección del grupo  $-(\text{SiCH}_3)_3$  con TBAF a los esteres **121** y **130**.

La desprotección procede a través de intermediarios pentacoordinados. La fuerza impulsora de esta reacción está basada en la fuerte afinidad del flúor hacia el átomo de silicio, el enlace Si-F es aproximadamente 30 kcal/mol más fuerte que el enlace Si-C. El grupo TMS es bastante lábil y solo se utiliza para protecciones temporales.<sup>143</sup> (esquema 26).



**Esquema 26.** Mecanismo de reacción de la desprotección con TBAF.

#### 4.2.4 Hidrólisis básica de los ésteres precursores 118-121a y 127-130a.

La reacción se llevó a cabo en presencia de LiOH como base en una mezcla de disolventes CH<sub>3</sub>OH, THF y H<sub>2</sub>O. Como puede observarse en la tabla 8, algunos compuestos necesitaron más equivalentes de base que otros, esto puede deberse a las características estructurales como mayor volumen y distintos grupos funcionales que tienen las moléculas y esto tiene una relación directa con el tiempo y el tipo de disolvente utilizado.

**Tabla 8.** Condiciones y rendimientos de las hidrólisis de los ésteres.

Compuesto	R	Equiv. de base	Disolventes (3:1)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>131</b>	-4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.0	THF:H <sub>2</sub> O	2	98
<b>132</b>	-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.0	THF:H <sub>2</sub> O	3.5	61
<b>133</b>	-4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.0	THF:H <sub>2</sub> O	2	83
<b>134</b>	-H	2.0	CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O	-	-
<b>135</b>	-4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.0	THF:H <sub>2</sub> O	6	77
<b>136</b>	-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.0	THF:H <sub>2</sub> O	24	48
<b>137</b>	-4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.0	THF:H <sub>2</sub> O	24	93
<b>138</b>	-H	2.0	CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O	24	70

La caracterización de los ocho análogos de GABA con estructura de 1,4-triazol finales se llevó a cabo con técnicas de RMN entre otras, de manera interesante se tomó como ejemplo la elucidación de **138**, compuesto que no contiene sustituyentes en el anillo de triazol. Al observar el espectro de <sup>1</sup>H (figura 45) se ve claramente que la eliminación del grupo TMS fue exitosa, al igual que la hidrólisis. Las señales a frecuencias bajas en el espectro son de carácter alifático que integran cada una para uno y dos hidrógenos respectivamente. En la figura 45, también puede observarse la naturaleza diastereotópica de los dos grupos metilenos. Las señales restantes en la parte más desplazada a frecuencias altas corresponden a los dos dobles del anillo del grupo *p*-Cl-fenilo y los dos hidrógenos del sistema heterociclo de triazol.

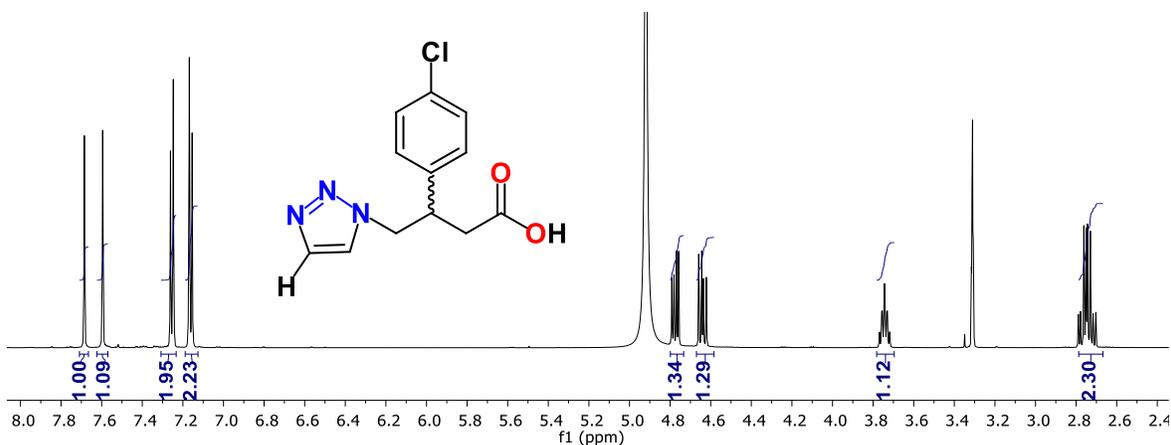


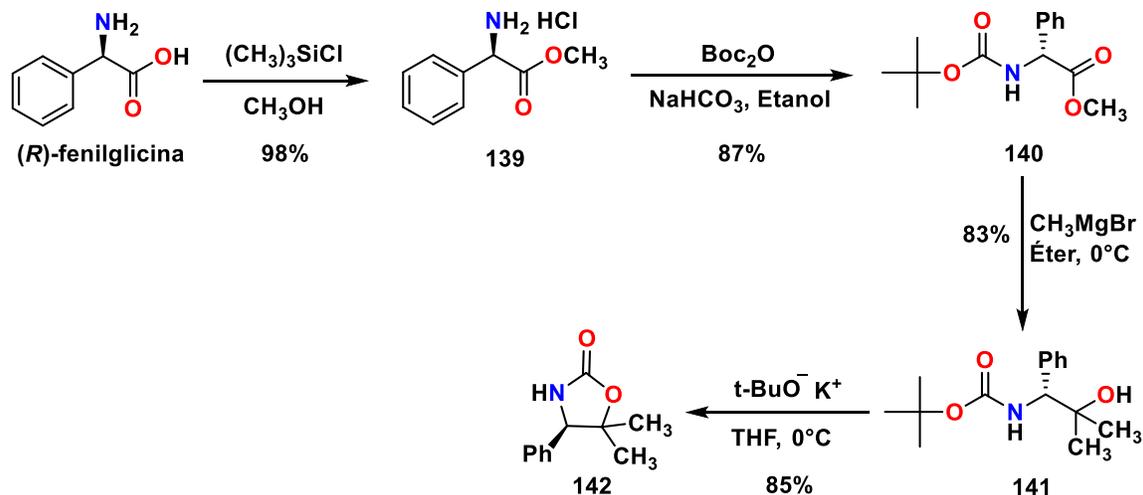
Figura 45. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de **138**.

#### 4.2.5 Resolución química de análogos racémicos activos.

En nuestra reciente publicación<sup>85</sup> reportamos la síntesis de triazoles 1,4-disustituidos como inhibidores de la enzima GABA-AT, particularmente dos compuestos mostraron actividad importante, **80** con un 43% de inhibición y **82** con un 59%; como puede observarse en la ruta de síntesis, los compuestos se obtienen como mezcla racémica siendo un objetivo claro en síntesis orgánica el desarrollo de moléculas enantioméricamente puras. Con la finalidad de realizar la resolución de las mezclas racémicas, se exploraron algunas metodologías de resolución. En el grupo de investigación ya existía antecedente en el uso de algunos procedimientos de separación de mezclas racémicas con auxiliares quirales tipo oxazolidinonas.

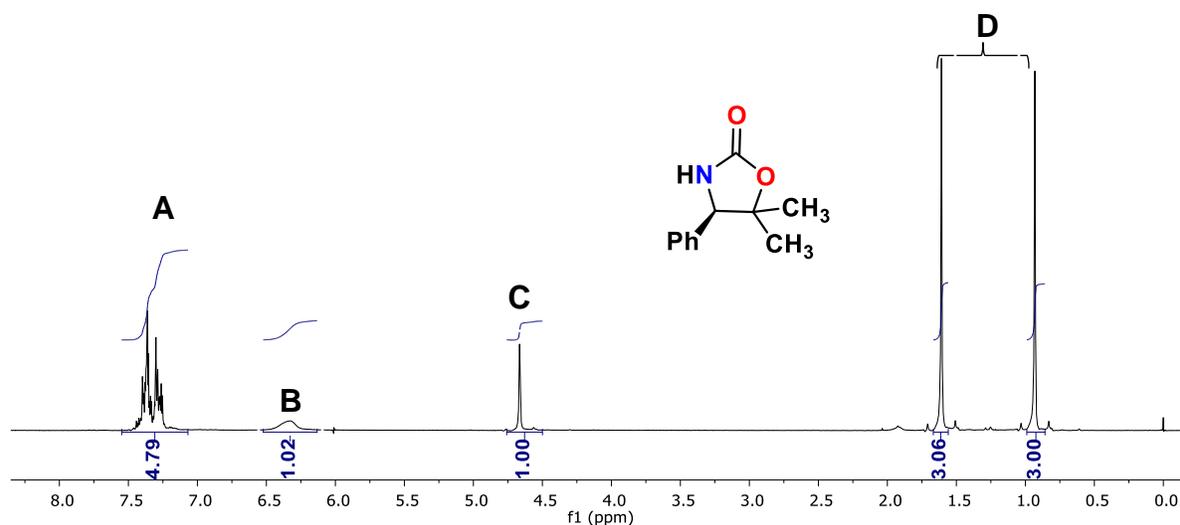
Dentro de la literatura, el uso generalizado de las oxazolidinonas<sup>144</sup> como auxiliares quirales es un tema ampliamente estudiado con diferentes variedades de 1,3-oxazolidinonas. *Evans et al*<sup>145</sup> desarrollaron el uso de sus oxazolidinonas como inductores de quiralidad para lograr un control de la estereoquímica en diversos tipos de reacciones como la alquilación de enolatos, reacciones aldol y Diels-Alder para la obtención diastereoselectiva de un producto mayoritario. *Bull et al*<sup>146</sup> desarrolló una nueva clase de auxiliares quirales, los “SuperQuats” 5,5-disustituidos, se ha documentado que estos auxiliares proporcionan mejores rendimientos y son más eficientes como inductores de quiralidad en reacciones de alquilación. El uso de los auxiliares “SuperQuats” en el grupo de investigación han sido de gran utilidad como agentes de resolución, al facilitar la separación de mezclas diastereoméricas en columnas cromatográficas.

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del auxiliar quiral (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona que fue el auxiliar SuperQuat elegido y se sintetizó a partir del aminoácido (*R*)-fenilglicina (esquema 27).



**Esquema 27.** Síntesis del auxiliar quiral **142** a partir de (*R*)-fenilglicina.

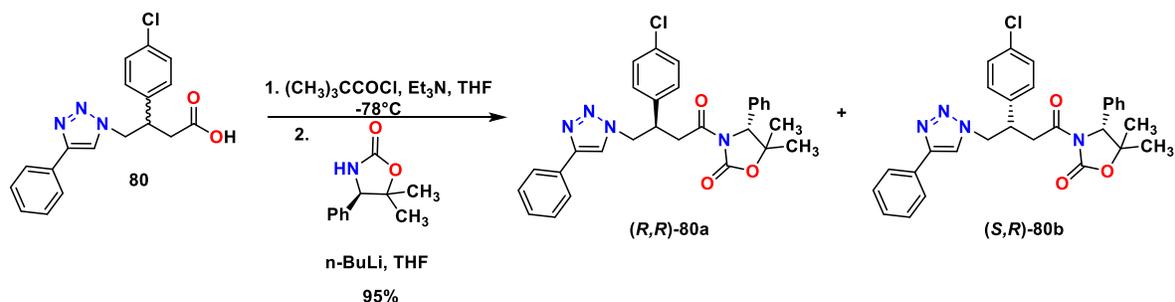
El compuesto **142** es un sólido blanco brillante de tipo “algodonoso”. En RMN de  $^1\text{H}$  se observan cinco señales, una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos y que corresponde al anillo de fenilo alrededor de 7.33 ppm (A), una señal ancha en 6.34 ppm que pertenece al grupo -NH (B), una señal simple en 4.66 ppm que corresponde al metino (C) y por último dos señales simples en la zona menos desprotegida del espectro y que corresponden a los dos metilos de la molécula (D) (figura 46).



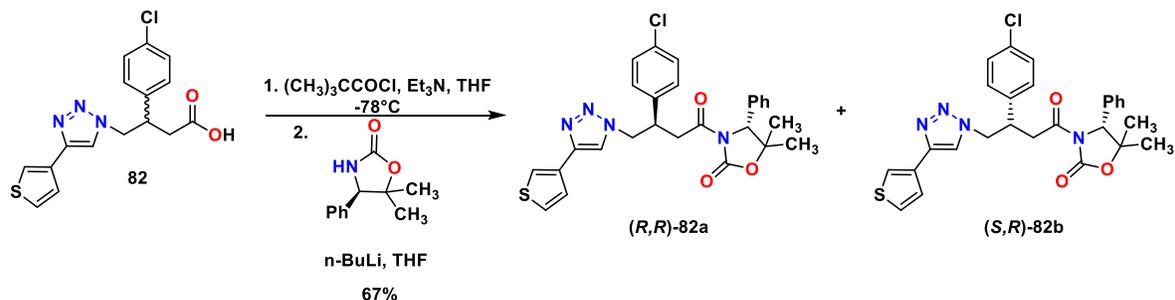
**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **142**.

El paso posterior fue llevar a cabo el acoplamiento del auxiliar quiral **142** con los análogos **80** y **82**. Dentro de la literatura se encontró que la oxazolidinona **142** se puede

acoplar a ácidos carboxílicos mediante la reacción de formación del anhidrido mixto<sup>147</sup>, por lo que **80** y **82** se hizo reaccionar en presencia de  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF como disolvente a  $-78^\circ\text{C}$  como primer paso, generando así un anhidrido como buen grupo saliente, posteriormente se adicionó una mezcla de **142** en  $n\text{-BuLi}$  y THF por 3 h. El resultado obtenido fue la formación de los diastereoisómeros **80a**, **80b**, **82a** y **82b** (esquemas 28 y 29).

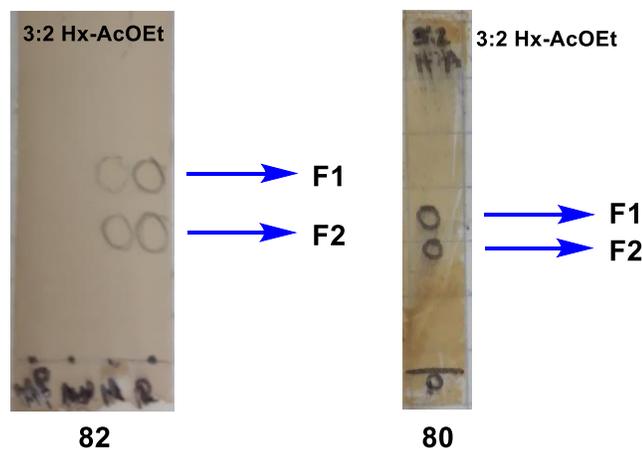


**Esquema 28.** Acoplamiento de **80** con el auxiliar quiral **142**.



**Esquema 29.** Acoplamiento de **82** con el auxiliar quiral **142**.

La cromatografía en capa fina (CCF) fue de gran ayuda para encontrar el mejor sistema de elución de disolventes para efectuar la separación en la columna de cromatografía, la figura 47 muestra como en un sistema de disolventes hexano-acetato de etilo 3:2 se favorece una mejor separación de los diastereoisómeros F1 y F2 de **80** y **82**.



**Figura 47.** Placas de CCF de la mejor separación de los diastereoisómeros de **80** y **82**.

Una vez obtenidas y separadas las dos fracciones F1 y F2 que representan los diastereoisómeros de **80** y **82**, se procedió a determinar la rotación óptica específica en un polarímetro Perkin Elemer, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 9.

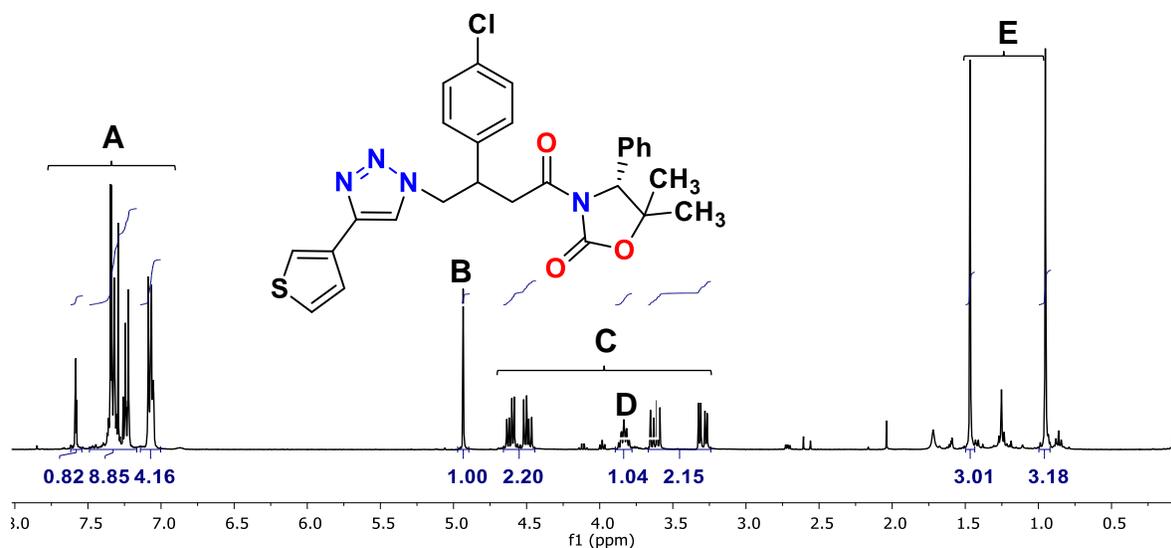
**Tabla 9.** Rotaciones ópticas de los diastereoisómeros de **80** y **82**.

<b>Compuestos</b>	<b>Rotación óptica específica</b> $\lambda = 589 \text{ nm}, 20^\circ\text{C}$ (c, 1.02, CHCl <sub>3</sub> )
<b>F1-80</b>	-14.4*
<b>F2-80</b>	-42.7
<b>F1-82</b>	-25.7
<b>F2-82</b>	-60.7

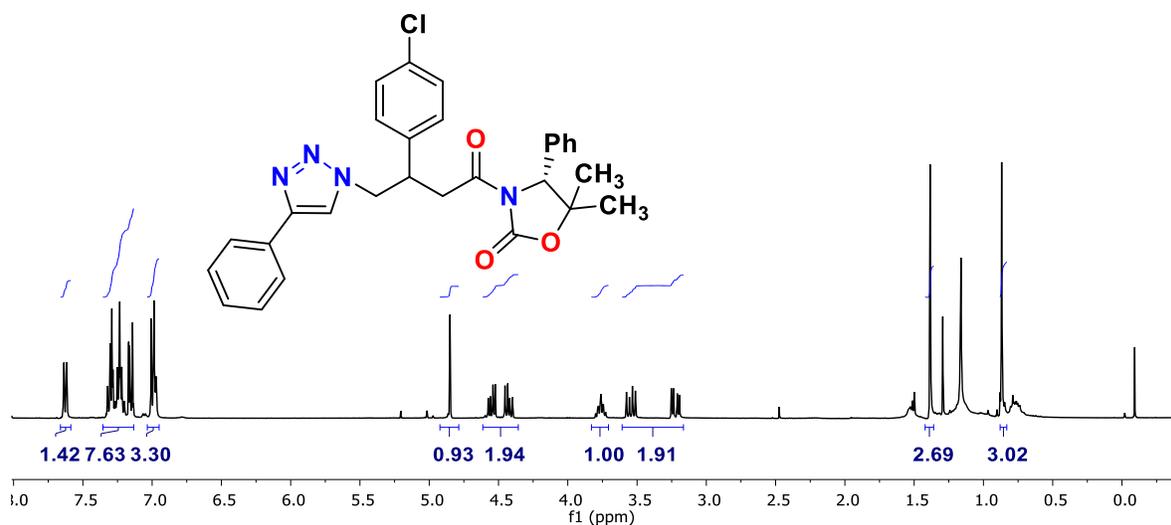
• \*c, 1.0, CHCl<sub>3</sub>

De igual manera, se intentó llevar a cabo el proceso de cristalización, para obtener la estructura por medio de difracción de rayos X y así determinar la configuración absoluta de cada diastereoisómero. Desafortunadamente, después de muchos intentos y mezclas de disolventes, hasta el momento no se ha podido cristalizar ninguno de los cuatro compuestos. Por otro lado, las técnicas de RMN, principalmente los experimentos bidimensionales como el NOESY son de gran utilidad para observar correlaciones entre los hidrógenos a través del espacio, en este caso en ninguno de los espectros 2D NOESY de los cuatro diastereoisómeros se pudo observar alguna correlación que nos fuera de utilidad. Los espectros de <sup>1</sup>H de cada par de diastereoisómeros son prácticamente iguales, con ligeras diferencias en algunas señales en relación al desplazamiento químico, pero para asignar de manera correcta cada una de ellas se obtuvieron tanto experimentos en 1D como en 2D (ver anexos).

En la figura 48 se muestra el espectro de <sup>1</sup>H de **F1-82**, las señales desplazadas a frecuencias altas en el espectro corresponden a los hidrógenos de los anillos aromáticos de fenilo, tiofeno y triazol (A), la señal simple alrededor de 5.0 ppm al metino del anillo de oxazolidinona (B), los dobles de dobles en 4.5 y 3.5 ppm pertenecen a los -CH<sub>2</sub> diastereotópicos de la molécula (C), la señal quintuple al centro estereogénico en 3.8 ppm (D) y los dos singuletes en la zona más protegida del espectro a los dos metilos del auxiliar quiral (E). La figura 49 corresponde al espectro de <sup>1</sup>H de **F1-80** y como se alcanza a apreciar es muy similar, solo se diferencia en el sustituyente del heterociclo de triazol que en este caso se trata de un anillo aromático de fenilo.



**Figura 48.** Espectro de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de F1-82.



**Figura 49.** Espectro de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de F1-80.

Una vez caracterizados los diastereoisómeros de los análogos de GABA **80** y **82** y a pesar de los intentos fallidos de cristalización de los compuestos, se decidió llevar a cabo la remoción del auxiliar quiral para la obtención de los análogos correspondientes, enantioméricamente puros. Otro de los beneficios de utilizar este tipo de auxiliar quiral es la facilidad para eliminarlo al hacerlo reaccionar con LiOH en una mezcla THF:agua y un posterior tratamiento con HCl<sub>(ac)</sub> donde se recupera el auxiliar.

En la tabla 10 se muestran los resultados y las condiciones de reacción; además posterior a esto, se determinó la rotación óptica específica como se hizo anteriormente.

**Tabla 10.** Remoción del auxiliar quiral y obtención de los enantiómeros.

R= fenilo y tiofeno			
R= fenilo y tiofeno			
Compuestos	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	Rotación óptica específica $\lambda= 589 \text{ nm}, 20^\circ\text{C}$ (c, 1.02, CH <sub>3</sub> OH)
<b>F1-80e</b>	1 h	97%	+70.7 <sup>b</sup>
<b>F2-80e</b>	1 h	75%	-67.1
<b>F1-82e</b>	1.25 h	79%	+76.2
<b>F2-82e</b>	1.5 h	81%	-82.6 <sup>a</sup>

- <sup>a</sup> 1.03, CH<sub>3</sub>OH
- <sup>b</sup> 1.0, CH<sub>3</sub>OH

Como puede observarse en la tabla los datos de rotación óptica específica son muy importantes ya que con ellos podemos establecer que enantiómero gira el plano de la luz polarizada a la derecha (+) y cual a la izquierda (-) además es un dato muy importante para su caracterización y será crucial para en experimentos posteriores determinar la configuración absoluta. De igual manera los experimentos de RMN nos ayudaron a asignar de manera correcta todas las demás señales (ver anexos).

#### 4.3 Análogos de GABA y análogos $\beta$ -sustituidos con estructura de triazol 1,5-disustituidos.

Así como los triazoles 1,4-disustituidos y las reacciones CuAAC trajeron consigo una revolución de nuevas aplicaciones sintéticas en cuanto a las condiciones de reacción, reactivos, y diversas actividades biológicas con la evaluación de estos compuestos heterocíclicos, la síntesis de triazoles 1,5-disustituidos fue el otro blanco que se colocó como un objetivo de síntesis rápidamente. En este proyecto se decidió llevar a cabo la síntesis de análogos de GABA con triazoles 1,5-disustituidos, lo que implicó el uso de un nuevo catalizador. Así, como las sales de Cu(I) catalizan la reacción de cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida para generar triazoles 1,4-disustituidos de manera regioselectiva, los catalizadores de Ru lo hacen para los triazoles 1,5-disustituidos. Por ser un metal poco

común y escaso estos catalizadores son de costos muy elevados, razón por la cual se probaron diversas metodologías reportadas en la literatura para obtener este tipo de triazoles sin tener que utilizar los catalizadores de rutenio.

Croatt en 2011<sup>148</sup> reportó la síntesis de triazoles 1,5-disustituidos a partir de azidas orgánicas y alquinos terminales utilizando *n*-BuLi como base, THF como disolvente a -78°C y un posterior tratamiento con NH<sub>4</sub>Cl, al momento de extrapolar las condiciones de reacción a nuestras materias primas, se observó que tanto el éster **114** como la azida **115** eran centros electrofílicos susceptibles a un ataque nucleofílico por parte de la base *n*-BuLi y la reacción generaría otro tipo de productos. Se propuso hidrolizar el éster al ácido carboxílico y probar las condiciones de reacción con el sustrato **114a**, lo cual tendría la ventaja de ahorrar un paso en la síntesis al llevar a cabo la hidrólisis antes de la reacción de cicloadición. En la tabla 11 se resumen los resultados obtenidos.

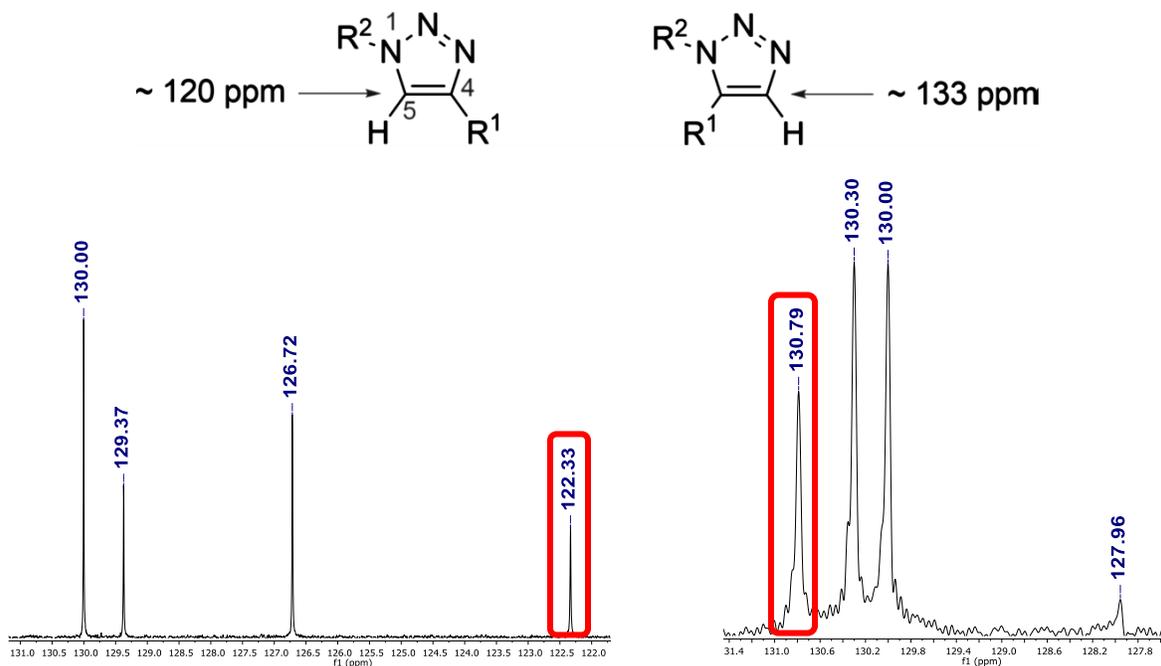
**Tabla 11.** Síntesis de triazoles 1,5-disustituidos con *n*-BuLi.

Ensayo	Compuesto	R	Equiv. de alquino	Equiv. de <i>n</i> -BuLi	Rendimiento (%)
1	<b>146</b>	Fenilo	1.2	2	MP
2			2.5	2.5	54%
3			2.5	3.5	MP
4	<b>147</b>	Ciclopropilo	2.5	2.5	MP
5	<b>148</b>	Tiofeno	2.5	2.5	MP

A pesar de que para el compuesto **146** se realizaron ensayos variando el número de equivalente de los alquinos y de la base, solo en el ensayo 2 se obtuvo el compuesto con un 54% utilizando 1.0 equivalentes de azida, 2.5 de alquino y 2.5 de base. Se intentó incrementar el número de equivalentes de base con el propósito de aumentar el rendimiento de la reacción, sin embargo, esto no ocurrió. Se aplicó la optimización de la reacción a los demás ensayos con diferentes tipos de alquinos y la reacción no procedió, en todos los casos se recuperó materia prima (MP).

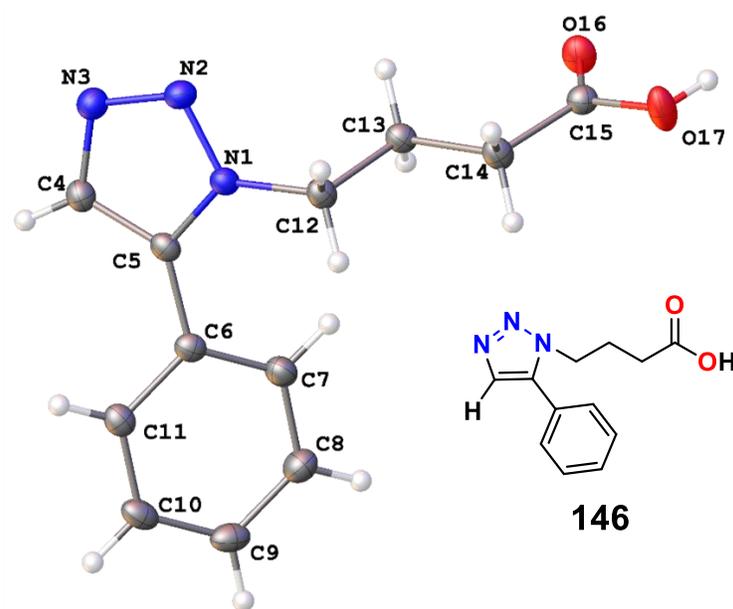
El triazol **146** se caracterizó por técnicas de RMN, los espectros son prácticamente los mismos que el isómero 1,4. Creary *et al*<sup>149</sup> reportaron que los triazoles 1,4-disustituidos pueden ser fácilmente distinguibles de sus isómeros 1,5 utilizando los espectros de <sup>13</sup>C desacoplados. La señal que corresponde al C-5 del heterociclo de triazol 1,4 aparece alrededor de 120 ppm, mientras que el C-4 de los 1,5 se desplaza alrededor de 133 ppm.

Estudios computacionales respaldaron los resultados experimentales de este grupo de investigación. En la figura 50 se muestra un comparativo del compuesto **146** con su isómero 1,4.



**Figura 50.** Método para señalar la estructura de los 1,2,3-triazoles.

Para nuestra fortuna se logró cristalizar el triazol **146** y se determinó la estructura mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal y en la cual se observa el patrón de sustitución 1,5 (figura 51). Los datos cristalográficos se encuentran en la parte de anexos.

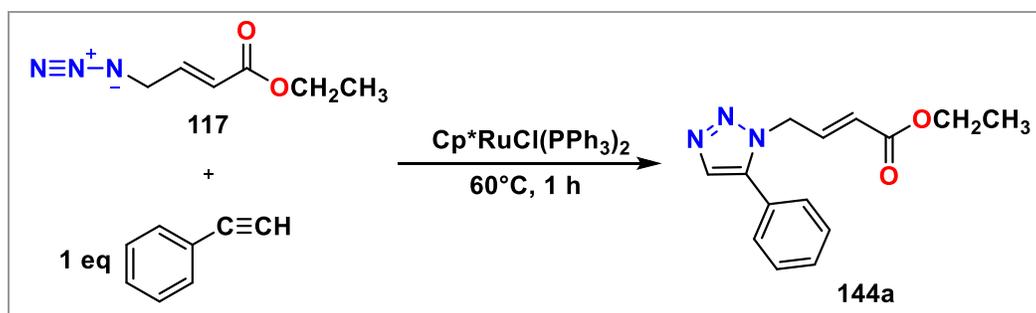


**Figura 51.** Estructura de rayos X del triazol 1,5-disustituido **146**.

#### 4.3.1 Síntesis inicial de los triazoles 1,5-disustituidos (RuAAC + adición de (*p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CuMgBr).

Ya que no se tuvo éxito en la síntesis de triazoles 1,5-disustituidos utilizando metodologías prescindiendo el uso de catalizadores de Ru, se procedió a evaluar diferentes catalizadores de Ru reportados en la literatura, por las características de nuestros sustratos se decidió adquirir el cloruro de pentametilciclopentadienilbis(trifenilfosfina) de rutenio(II) (Cp\**RuCl*(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). En primer lugar, se llevó a cabo la optimización de la reacción, la metodología seguida fue la descrita por Boren *et al*<sup>135</sup> donde se elige el 1,4-dioxano sobre otros disolventes y 1.0 equivalentes de alquino. En la tabla 12 se muestran los ensayos realizados con la azida orgánica **117** y el fenilacetileno.

**Tabla 12.** Optimización de la RuAAC.



Ensayo	Equiv. 116	Disolvente	Rendimiento (%)
1	1.5	1,4-dioxano	43%
2	1.5	1,4-dioxano <sup>a</sup>	32%
3	2.0	1,4-dioxano	46%
4	3.0	1,4-dioxano	45%
5	1.0 <sup>b</sup>	1,4-dioxano	43%
<b>6</b>	<b>2.0</b>	<b>1,4-dioxano</b>	<b>52%</b>
7	2.0	THF	26%
8	2.5	1,4-dioxano	51%

- <sup>a</sup> 1,4-dioxano secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- <sup>b</sup> Azida purificada

Con 2.0 equiv de azida **117** sin purificar y las condiciones expuestas en el ensayo 6 se obtuvo el mejor rendimiento, cabe resaltar que al utilizar THF como disolvente el rendimiento bajó considerablemente. Una vez encontradas las condiciones ideales para nuestros sustratos se procedió a la síntesis de los triazoles 1,5-disustituidos que derivan

a los análogos de GABA directos, el compuesto con sustituyente fenilo ya no se sintetizó por esta metodología debido a que ya se había obtenido anteriormente. La tabla 13 muestra los resultados. En este caso los rendimientos fueron de buenos a excelentes y gran parte de esto se debe a la naturaleza y pureza de la azida **115**, también se observa una reacción más limpia a la hora de purificar los compuestos. La caracterización se llevó a cabo por RMN y siguiendo los mismos criterios anteriores (caracterización por  $^{13}\text{C}$  de Creary) (ver anexos).

**Tabla 13.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos **143a-f**.

Compuesto	R	Equiv. 110	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>143a</b>	-Ciclopropilo	2.5	1.5 h	95%
<b>143b</b>	-Tiofeno	2.5	2 h	96%
<b>143c</b>	-Propilo	2.5	2 h	82%
<b>143d</b>	4-trifluorometilbenceno	2.5	1.5 h	90%
<b>143e</b>	4-metoxibenceno	2.5	1.5 h	81%
<b>143f</b>	4-clorobenceno	2.5	1.5 h	60%

Se procedió a la síntesis de los precursores  $\alpha,\beta$ -insaturados triazólicos 1,5, los rendimientos y condiciones se muestran en la tabla 14.

**Tabla 14.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos **144b-g**.

Compuesto	R	Equiv. 116	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>144b</b>	Ciclopropilo	2.0	1.5 h	83%
<b>144c</b>	Tiofenilo	2.0	1 h	84%

<b>144d</b>	Propilo	2.5	1.5 h	44%
<b>144e</b>	4-trifluorometilbenceno	2.5	1.5 h	50%
<b>144f</b>	4-metoxibenceno	2.5	1.5 h	53%
<b>144g</b>	4-clorobenceno	2.5	1.5 h	19%

Como puede observarse en la tabla anterior, fue necesario variar ligeramente las condiciones en algunos casos, los cambios en el rendimiento fueron considerablemente buenos y en otros como en el caso de **144g** no fue así. La sustitución del anillo de fenilo juega cierto papel en el transcurso de la reacción. La azida **117** es más inestable y sufre cierta descomposición con el tiempo y exposición a la luz aunado a que proviene de una materia prima con un 70% de pureza, lo cual fue un punto clave en los resultados. Los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia de RMN (ver anexos); particularmente el espectro de  $^{13}\text{C}$  fue de gran utilidad ya que gracias al método creado por Creary y colaboradores y que se explicó anteriormente la señal de los C-5 y C-4 de los heterociclos de triazol logra diferenciar entre los 1,4 y 1,5-disustituídos. Para nuestros compuestos esta técnica fue de gran utilidad ya que la mayoría de los productos son líquidos y no tenemos posibilidad de obtener la estructura cristalina.

El paso siguiente fue realizar la reacción de adición conjugada 1,4 de cuprato de *p*-Clfenilo sobre los precursores de triazol 1,5  $\alpha,\beta$ -insaturados. La tabla 15 muestra los resultados obtenidos después de los ensayos realizados.

**Tabla 15.** Adición conjugada 1,4 de *p*-Cl-fenilo sobre **144a-g**.

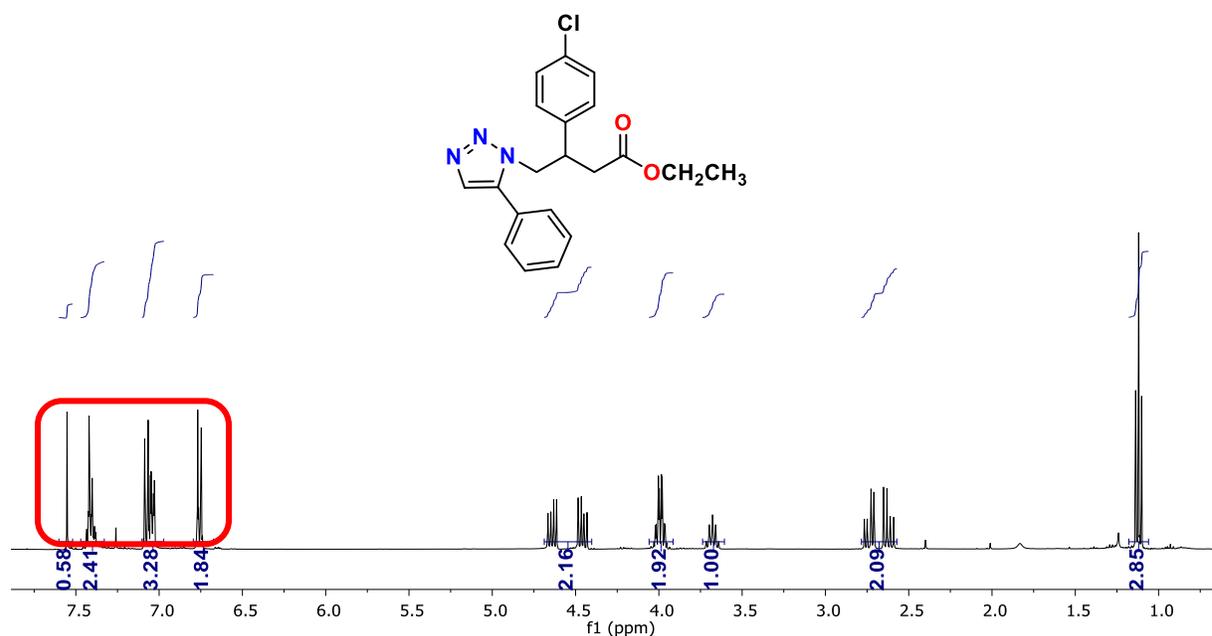
Ensayo	Compuesto	R	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)
1	<b>145a</b>	Fenilo	a	26%
2	<b>145b</b>	Ciclopropilo	a	20%
3	<b>145c</b>	Tiofeno	a	MP
4			b	Descomposición
5	<b>145d</b>	Propilo	a	MP

6	<b>145e</b>	4-trifluorometilbenceno	a	MP
7	<b>145f</b>	4-metoxibenceno	a	MP
8	<b>145g</b>	4-clorobenceno	a	MP

- a) 4 eq de CuI, 8 eq de Mg<sup>0</sup>, 8 eq de 4-bromoclorobenceno, 0°C 30 min, 25°C 24 h.  
 b) 6 eq de CuI, 16 eq de Mg<sup>0</sup>, 16 eq de 4-bromoclorobenceno, 0°C 30 min, 25°C 24 h.

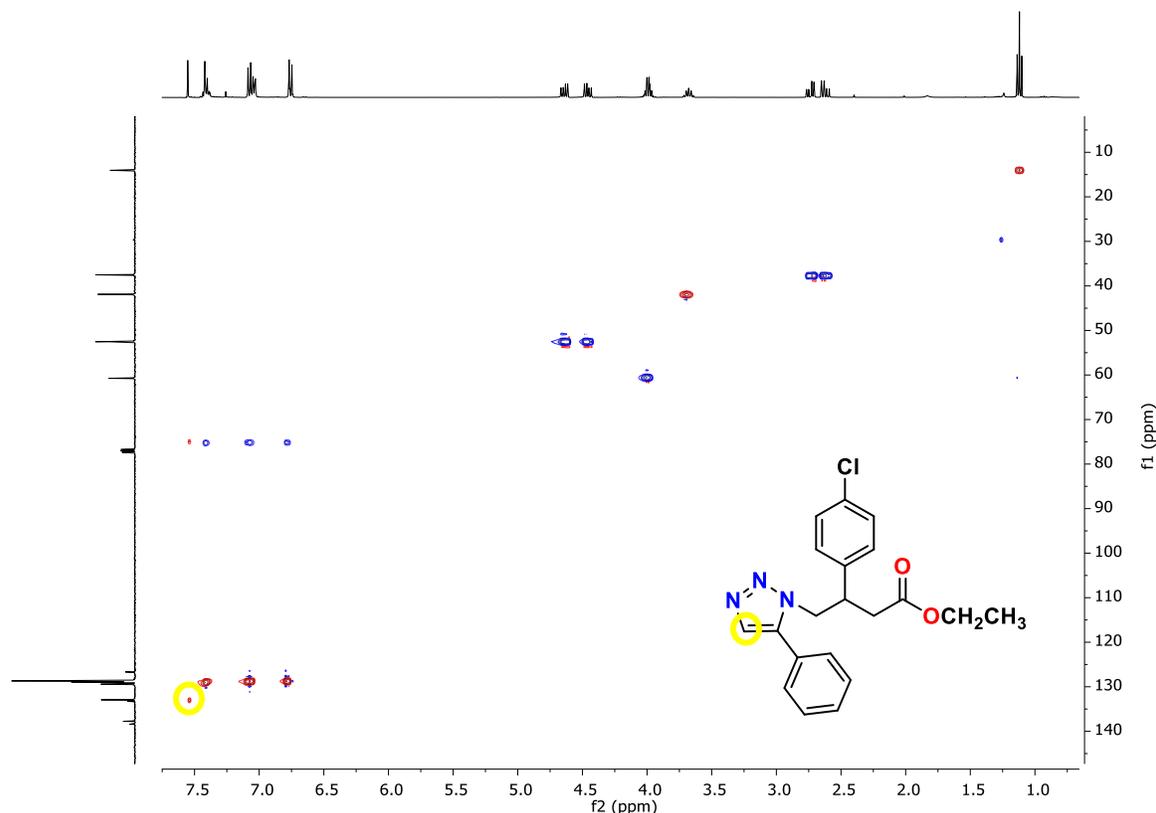
Como puede observarse en la tabla 15 únicamente hubo reacción con los sustratos **144a-b**, con el compuesto **144c** la reacción se probó varias veces intercalando las condiciones de reacción a y b y en ningún caso se tuvo éxito, en todos y cada uno de ellos se recuperaba materia prima. En las condiciones de reacción “b” los equivalentes de los reactivos utilizados se duplicaron y al parecer el exceso terminó por descomponer la materia prima. Después de analizar el comportamiento de la reacción se llegó a la conclusión que el problema recaía en la formación del cuprato, ya que en los dos casos en que se tuvo éxito, el cuprato forma una suspensión de color oscuro mientras que, en los otros casos, siempre se observó una suspensión blanca o amarilla. A pesar de haber identificado el problema, y tratar de mantener las condiciones de reacción adecuadas, el cuprato siempre se comportó de la misma manera y los resultados fueron los mismos.

Para confirmar la formación de los productos antes descritos, se llevó a cabo la caracterización por RMN 1D y 2D; como ejemplo se muestran los espectros del compuesto **145a** (figura 52 y 53). Además de asignar todas las señales del compuesto, un punto clave es observar la desaparición de las señales vinílicas y en este caso tener un aumento de señales en la parte aromática del espectro que se verá reflejada en las integrales.



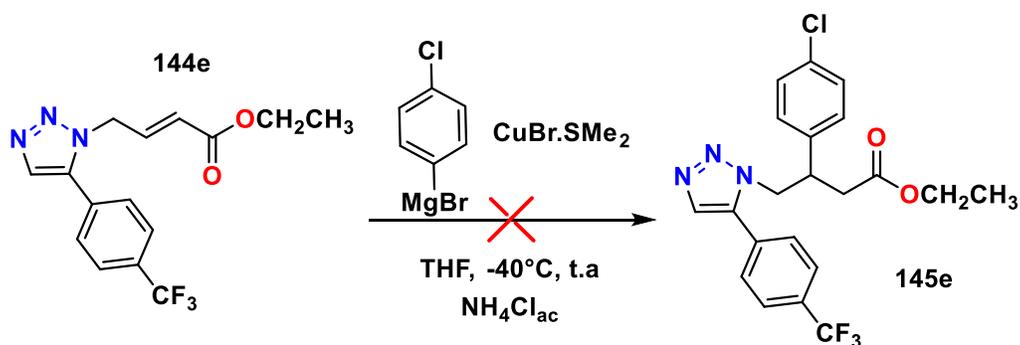
**Figura 52.** Espectro de  $^1\text{H}$  de **145a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

En los experimentos 2D HSQC mostrado abajo y HMBC (ver anexos), se encontraron correlaciones que fueron de mucha utilidad, sobre todo en el segundo caso que son a más de un enlace para asignar de manera correcta las señales aromáticas; en el HSQC pudimos asignar el C-4 del heterociclo de triazol que efectivamente cae en un desplazamiento de 132.93 ppm (amarillo) y que concuerda con el método de diferenciación de triazoles 1,4 y 1,5 reportado por Creary.



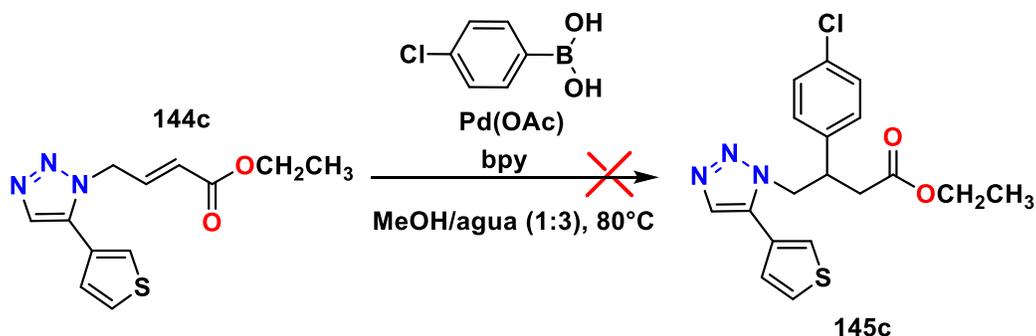
**Figura 53.** Espectro 2D HSQC de **145a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Utilizando como sustrato el compuesto **144e** se cambió la fuente de Cu de CuI por un complejo de  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ ,<sup>150</sup> el disolvente utilizado fue THF y la reacción se llevó a cabo de  $-40^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente (esquema 30). Al analizar el posible producto de reacción por RMN se observa que se recuperó la materia prima.



**Esquema 30.** Adición conjugada 1,4 utilizando el complejo  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  sobre **144e**.

Wu *et al*<sup>51</sup> reportaron la reacción de adición conjugada 1,4 entre sistemas  $\alpha$ - $\beta$  insaturados con ácidos borónicos catalizadas por Pd. Particularmente reproducimos esta metodología sobre el compuesto **144c** y no hubo formación de producto ni tampoco se recuperó MP, se analizó lo obtenido en RMN y solo se observan señales de disolvente (esquema 31).



**Esquema 31.** Adición conjugada 1,4 catalizada por Pd sobre **139c**.

Al persistir los resultados negativos con los cinco sustratos restantes, se procedió a realizar la hidrólisis básica de los ésteres **143b-g** y **145a-b**, utilizando LiOH como base en THF o  $\text{CH}_3\text{OH}$  y agua y un posterior tratamiento con HCl 1M. A continuación, se muestran los resultados en la tabla 16.

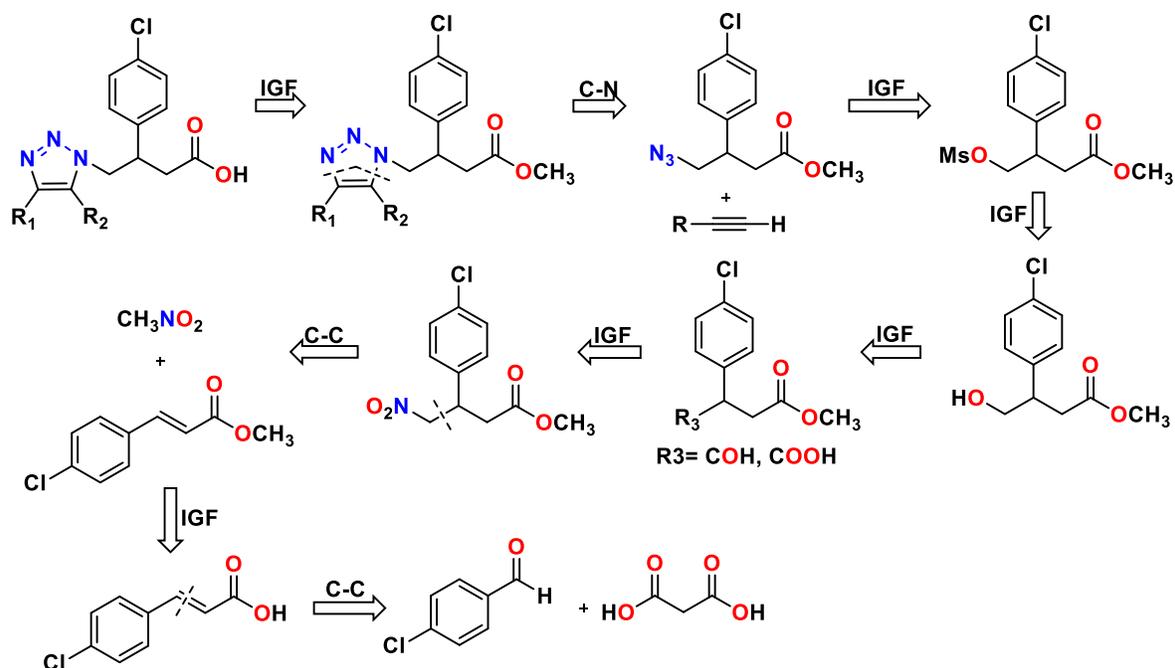
**Tabla 16.** Hidrólisis básica de los ésteres **143b-g** y **145a-b**.

Compuesto	R	Equiv. LiOH	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>147</b>	-Ciclopropilo	6.0	24 h	78%
<b>148</b>	-Tiofeno	6.0	24 h	84%
<b>149</b>	-Propilo	4.0	24 h	66%
<b>150</b>	4-trifluorometilbenceno	2.0	2 h	85%
<b>151</b>	4-metoxibenceno	2.0	12 h	67%
<b>152</b>	4-clorobenceno	2.0	2 h	91%
<b>153</b>	-Fenilo	2.0	12 h	79%
<b>154</b>	-Ciclopropilo	2.0	12 h	84%

La caracterización de los análogos finales de GABA y GABA  $\beta$ -sustituidos 1,5 se realizó utilizando las técnicas de RMN y espectrometría de masas de alta resolución (ver anexos y sección experimental).

#### 4.3.2 Cambio de estrategia de síntesis.

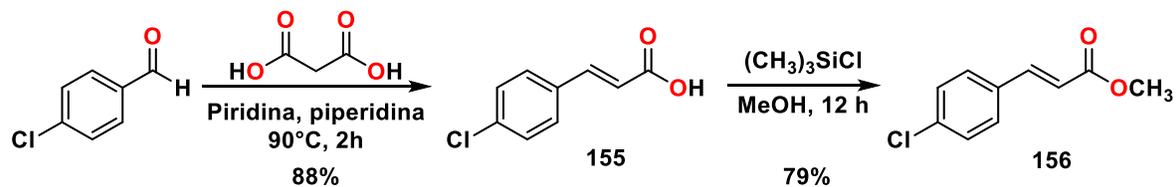
Como consecuencia de los resultados que se tuvieron y al no haber podido sintetizar los cinco compuestos restantes, nos dimos a la tarea de realizar el diseño de una nueva ruta de síntesis que nos permitiera obtenerlos por otra vía, en ella se hizo una extensa exploración de reacciones químicas y a continuación se muestra el análisis retrosintético con los materiales de partida y las principales desconexiones e IGF (esquema 32).



Esquema 32. Análisis retrosintético de la nueva ruta de síntesis.

### 4.3.3 Síntesis de un precursor común de los análogos de triazol 1,5-disubstituidos (“azido-baclofen”).

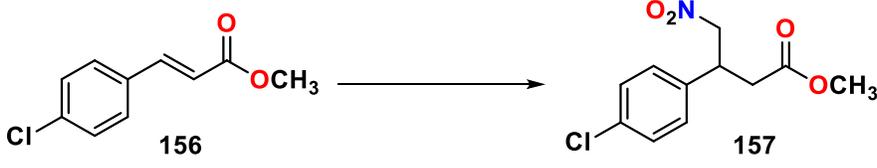
De acuerdo al análisis retrosintético propuesto, se diseñó la ruta de síntesis que involucraba partir de materiales de fácil acceso. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de Knoevenagel entre el 4-clorobenzaldehído y el ácido malónico para formar el ácido **155**; una reacción de esterificación condujo al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **156** que en un paso posterior fue el sustrato de la adición conjugada 1,4 del nitrometano (esquema 33).



Esquema 33. Síntesis del éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **156**.

Una vez obtenido el éster **156** se procedió a la síntesis del nitrocompuesto **157**, en la tabla 17 se muestran los experimentos y condiciones utilizadas para optimizar el rendimiento.

Tabla 17. Optimización de la reacción de adición de nitrometano sobre **156**.

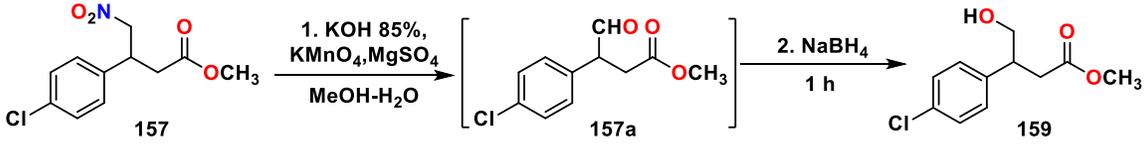
					
Ensayo	Equiv. de CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	Base y equiv.	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	5.0	TMG (0.2)	-	48 h	77%
2	5.0	DBU (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h	MP
<b>3</b>	<b>5.0</b>	<b>DBU (1.7)</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>12 h</b>	<b>83%</b>

Las condiciones óptimas se encontraron en el ensayo 3, la base elegida fue DBU, regularmente utilizada para adiciones 1,4 de este tipo. El compuesto **156** es un sólido cristalino incoloro, mientras que **157** es un líquido viscoso ligeramente amarillo, la caracterización por RMN y física se encuentra en la sección experimental y anexos.

El siguiente paso en la ruta de síntesis fue crucial en el éxito total de esta nueva estrategia de síntesis. Este implicaba la conversión del grupo nitro a un aldehído o ácido carboxílico por medio de la reacción de Nef<sup>152</sup>, el grupo carbonilo permitiría la síntesis de la azida orgánica y así ensamblar los anillos de triazol.

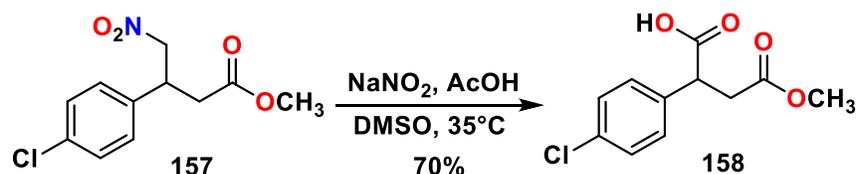
En un principio se probaron varias condiciones para la obtención del grupo aldehído, compuestos que se caracterizan por ser inestables por lo que se decidió hacer de manera *in situ* la reducción con NaBH<sub>4</sub> para obtener el alcohol correspondiente (ver tabla 18).

Tabla 18. Condiciones de la Reacción de Nef para producir aldehídos.

			
Entrada	Disolvente (Reducción)	Tiempo (h) Aldehído	Rendimiento (%) alcohol
1	2-propanol	1.5 h	27% <sup>153</sup>
2	2-propanol	1 h	MP
3	MeOH	0.5 h	27% <sup>154</sup>

Se probaron dos metodologías ligeramente distintas reportadas en la literatura y el resultado prácticamente fue el mismo.

Otra variante de la reacción de Nef es efectuarla bajo condiciones ligeramente oxidativas, en la cual, el grupo nitro es transformado a un ácido carboxílico<sup>155</sup>, con la ventaja de que este último, es más estable que un aldehído. Bajo este concepto, se llevó a cabo la reacción de Nef sobre el compuesto **157**. Las condiciones y resultados obtenidos se describen a continuación en el esquema 34.



**Esquema 34.** Síntesis del ácido carboxílico **158**.

El compuesto **158** es un sólido ligeramente blanco, los rendimientos mejoraron considerablemente.

El siguiente reto en esta estrategia de síntesis era efectuar la reducción selectiva del grupo carboxílico al alcohol correspondiente sin alterar la función éster presente en la molécula. Para ello, se encontraron reportes en la literatura de este tipo de reducciones “quimioselectivas” por lo que nos dimos a la tarea de extrapolarlas en nuestros sustratos. McGearry<sup>156</sup> reportó la reducción en donde utiliza un agente acoplante como lo es el PyBOP (benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate) y NaBH<sub>4</sub> (tabla 19).

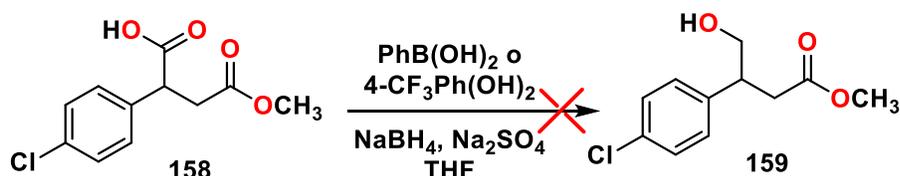
**Tabla 19.** Síntesis del alcohol **159**.

Entrada	Equiv. de pyBOP	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1.1	1 h	Descomposición
2	2.2	3 h	Descomposición
3	2.2	5 h	Descomposición

En estos ensayos estuvieron involucrados varios factores, en primer lugar, la reacción original es con el BOP que al igual que el PyBOP es un agente acoplante de la misma familia de amino fosforanos pero de menor tamaño, en el reporte se sugiere que el PyBOP conduce a los mismos resultados. En segundo lugar: la calidad de nuestro reactivo, se utilizó PyBOP de tres lotes diferentes y se obtuvo el mismo resultado, se concluyó que ya presentaba descomposición. En la tercera entrada se invirtió el orden de adición de los

reactivos primero la DIPEA y luego el PyBOP pero no tuvo influencia alguna en los resultados.

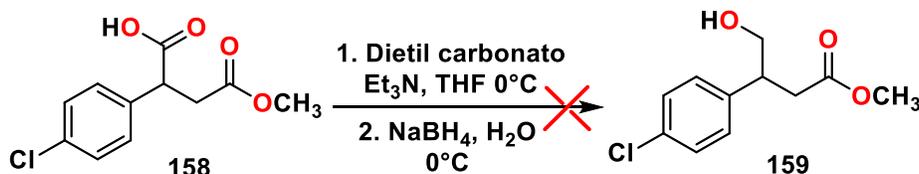
Tale *et al*<sup>157</sup> reportaron el uso de un ácido borónico, específicamente el ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico en presencia de NaBH<sub>4</sub>. En nuestro caso no se disponía de ese reactivo por lo que el método se exploró con un ácido similar, el ácido fenilborónico y el 4-trifluorometilfenilborónico (esquema 35).



**Esquema 35.** Síntesis fallida del alcohol **159** con ácidos borónicos.

En ninguno de los casos se tuvo éxito, la materia prima no reacciona y se recupera.

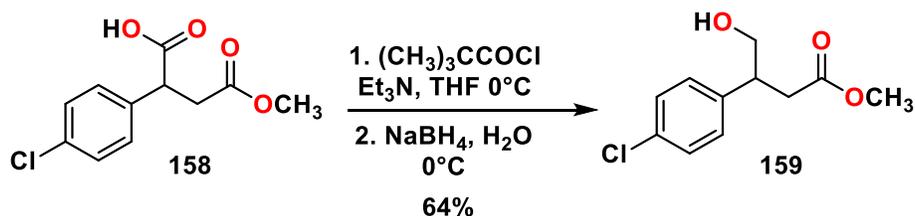
La generación de anhídridos mixtos a partir de ácidos carboxílicos y su posterior tratamiento con NaBH<sub>4</sub> para la reducción selectiva de un ácido carboxílico en presencia de un éster son metodologías reportadas en la literatura. Particularmente, se trabajó con cloruro de trimetilacetilo y dietil carbonato en reemplazo del cloroformiato de etilo que en este caso sería lo ideal<sup>158</sup> (esquemas 36 y 37).



**Esquema 36.** Reducción de anhídrido mixto con dietil carbonato.

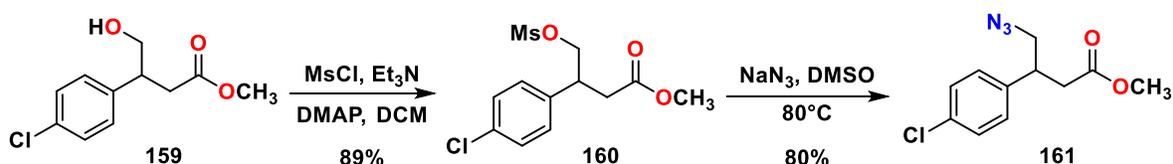
Cuando se utilizó el dietil carbonato para formar el anhídrido mixto se tuvo que elevar la temperatura y aumentar el tiempo de reacción ya que es menos reactivo, a pesar de ello no hubo reacción.

Finalmente, cuando se utilizó el cloruro de trimetilacetilo para generar el anhídrido mixto y el posterior tratamiento con el agente reductor se obtuvo en alcohol en un 64% de rendimiento, como un líquido ligeramente viscoso amarillo.



**Esquema 37.** Obtención del alcohol **159**.

Ya con el alcohol **159** disponible, se procedió a la síntesis del mesilato **160** tal y como lo marca el análisis retrosintético del esquema 32. Las condiciones utilizadas ya se habían explorado en trabajos anteriores con otros sustratos y al momento de aplicarlas a **159** también se tuvo éxito. El único inconveniente que se tuvo es que los mesilatos son bastante inestables y se descomponen a altas temperaturas, por lo que se utilizó como crudo para la siguiente reacción. La síntesis de la azida orgánica **161** se llevó a cabo a 80°C lo que generó una ligera descomposición de la materia prima. Esto, aunado a la fotosensibilidad de **161** contribuyeron a que este compuesto no se obtuviera en forma pura. Se intentaron procesos de purificación cromatográfica pero la azida se descompuso en la columna (esquema 38).



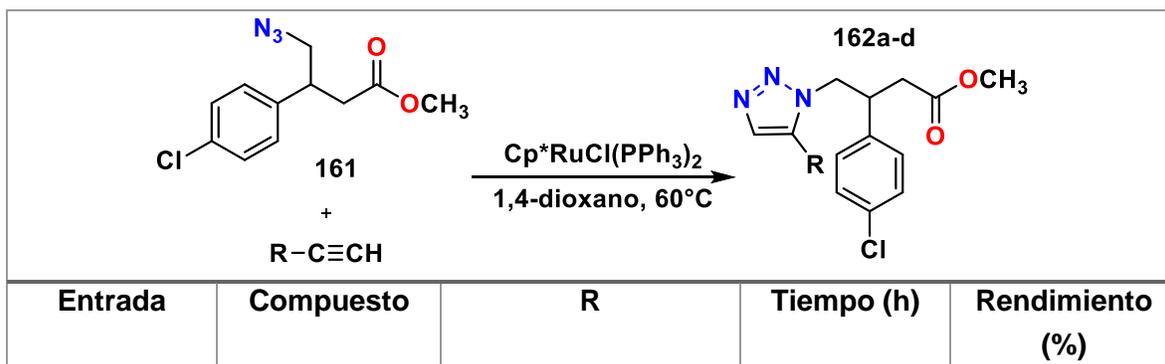
**Esquema 38.** Síntesis del mesilato **160** y la posterior azida orgánica **161**.

La caracterización de cada uno de los productos de la nueva estrategia de síntesis se llevó a cabo por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas de alta resolución además de la determinación de propiedades físicas y químicas (ver sección experimental y anexos).

**4.3.4 Cicloadición 1,3-dipolar (RuAAC) en la síntesis de análogos con estructura de 1,5-triazol.**

Teniendo la azida orgánica **161** se llevó a cabo la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con rutenio para completar la serie de los triazoles 1,5-disustituidos faltantes (tabla 20).

**Tabla 20.** Síntesis de los triazoles 1,5-disustituidos **162a-d**.

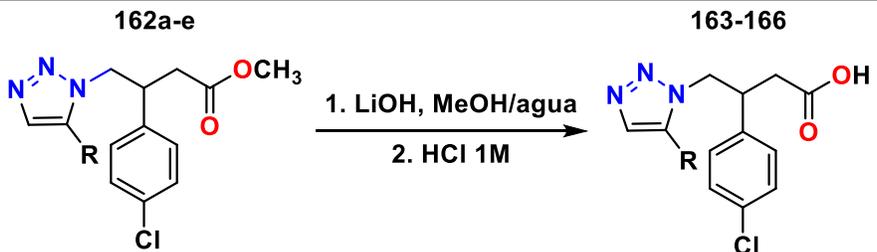


1	<b>162a</b>	-Tiofeno	3 h	15%
2			24 h	31%
4	<b>162b</b>	-Propilo	22 h	35%
5	<b>162c</b>	-4- trifluorometilbenceno	24 h	25%
7	<b>162d</b>	-4-metoxibenceno	24 h	20%

Como puede observarse en la tabla anterior y a diferencia de los sustratos anteriores, aumentar el tiempo de reacción propicio un incremento en el rendimiento, a pesar de ello se observa materia prima (azida y alquino) remanente.

Habiendo obtenido los triazoles 1,5 faltantes utilizando esta nueva ruta de síntesis, se procedió a realizar la hidrólisis básica de los aductos **162a-d**. A continuación, se muestran los resultados en la tabla 21.

**Tabla 21.** Hidrólisis básica de los ésteres **162a-d**.

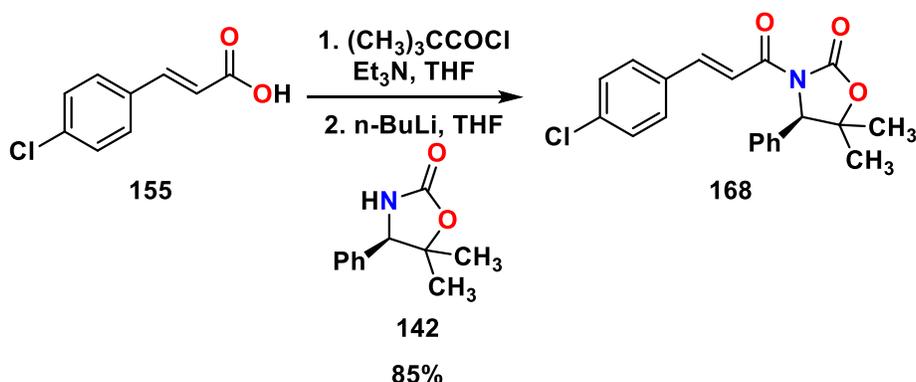
				
Compuesto	R	Equiv. LiOH	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>163</b>	-Tiofeno	2.5	12 h	91%
<b>164</b>	-Propilo	2.5	12 h	92%
<b>165</b>	4- trifluorometilbenceno	2.0	12 h	94%
<b>166</b>	4-metoxibenceno	2.5	12 h	86%

La caracterización de los análogos de GABA β-sustituidos 1,5 se realizó utilizando las técnicas de RMN y espectrometría de masas de alta resolución (ver anexos y sección experimental).

#### 4.3.5 Asignación de la estereoquímica de los análogos activos.

Debido a los intentos fallidos de cristalización de los diastereoisómeros **F1-80**, **F2-80**, **F1-82** y **F2-82**, se decidió establecer la asignación de la estereoquímica del centro estereogénico en  $\beta$  mediante correlación química, por comparación de las rotaciones ópticas específicas de nuestros compuestos con las lactamas **169a** y **169b**, de configuración conocida reportadas en la literatura como precursores de (*R*) y (*S*)-Baclofen.

La ruta sintética dio inicio con la obtención del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **155** sintetizado anteriormente, y el posterior acoplamiento de este con el auxiliar quirral **142** para generar **168** (esquema 39). El compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **168** fue un sólido cristalino que se caracterizó por RMN de 1D y 2D (ver sección experimental y anexos).



**Esquema 39.** Síntesis del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **168**.

Posteriormente se llevó a cabo la adición 1,4 tipo Michael de nitrometano al compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **168** para la obtención de los diastereoisómeros (*R,R*)-**169** y (*S,R*)-**169**. Como hasta ese momento no se sabía la estereoquímica de los diastereoisómeros se les denominó como **F1-169** y **F2-169**, siendo **F1-169** el compuesto que sale primero de la columna. La optimización de las condiciones de reacción se muestra en la tabla 22.

**Tabla 22.** Adición 1,4 de nitrometano a **168**.

<p style="text-align: center;"><b>168</b> <math>\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CH}_3\text{NO}_2, \text{DBU}}</math> <b>(R,R) y (S,R)-169</b> 74%</p>						
<b>Entrada</b>	<b>Equiv. CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub></b>	<b>Base (equiv)</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>	<b>rd (F1, F2)</b>	<b>Rotación óptica específica</b> [ $\alpha$ ] <sub>Na/Hal</sub> <sup>20</sup>

1	2.5	DBU (0.2)	0.5 h	50	35:65	F1= -60.2 (1.0, CHCl <sub>3</sub> ) F2= -27.9 (1.02, CHCl <sub>3</sub> )
2	3	TMG (0.2)	0.5 h	30		
3	2.5	DBU (0.2)	12 h	74		
4	2.5	DBU (0.3)	12 h	60		

Como podemos observar en el valor de la relación diastereomérica (*rd*), el auxiliar quiral no produce una reacción diastereoselectiva, pero por otra parte se logra una separación completa de los diastereoisómeros por técnicas de cromatografía en columna. Los diastereoisómeros se caracterizaron por RMN 1D y 2D y espectrometría de masas de alta resolución (ver sección experimental y anexos).

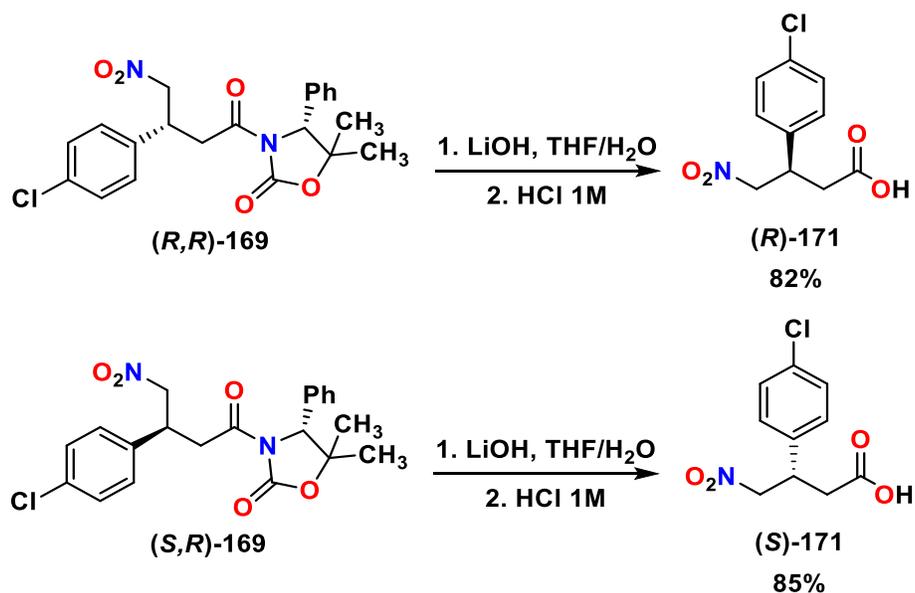
Posteriormente los diastereoisómeros se someten a una reacción de reducción con Niquel y NaBH<sub>4</sub> para dar las lactamas **170a** y **170b** que ya se encuentran reportadas en la literatura como precursores de (*R*) y (*S*) Baclofen de configuración y rotación óptica conocida (tabla 23).

**Tabla 23.** Asignación de configuración de las lactamas por correlación de rotación óptica específica.

Compuesto	Rendimiento (%)	Rotación óptica específica y configuración absoluta (Literatura) $[\alpha]_{Na/Hal}^{20}$	Rotación óptica específica experimental $[\alpha]_{Na/Hal}^{20}$	Asignación de configuración
<b>170a</b>	60	-38 (1.02, EtOH) ( <i>R</i> ) <sup>159</sup>	-36.8 (1.02, EtOH)	<i>R</i>

<b>170b</b>	63	+21.8 (0.5, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (S) <sup>160</sup>	+20.6 (0.5, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	S
-------------	----	--	--	---

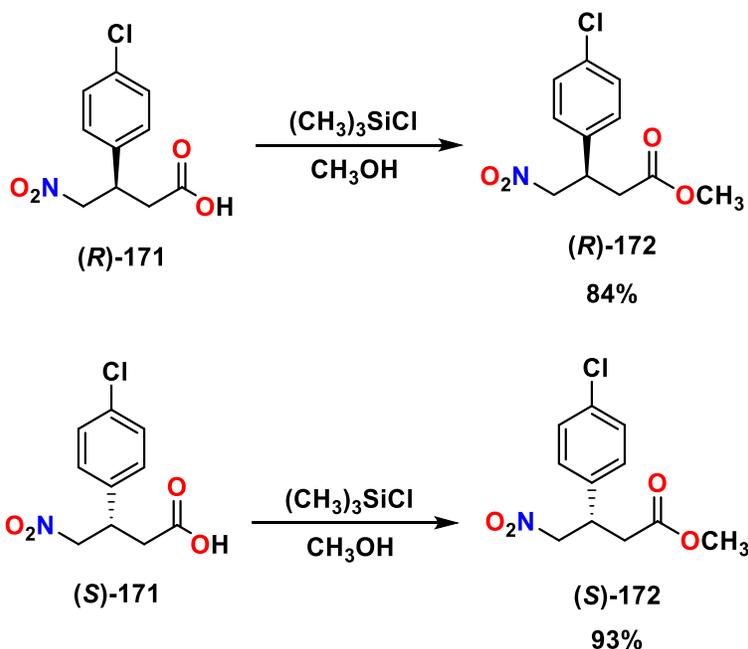
A partir de la síntesis de lactamas enantioméricamente puras sintetizadas en el laboratorio y por correlación química de las rotaciones ópticas de nuestros compuestos obtenidos con los reportados en la literatura, se logró determinar que el diasteroisómero **F1-169** origina la lactama (*R*) es decir **170a** y el **F2-169** la de configuración (*S*) que corresponde al compuesto **170b**. Determinado lo anterior, pudimos asignar la configuración de los diasteroisómeros como: (*R,R*)-**169** y (*S,R*)-**169**. Una vez separados, se procedió a la remoción del auxiliar quiral **142** (esquema 40) esto, antes de continuar con la reacción de Nef ya que las condiciones utilizadas en esta reacción mostraron una descomposición de los compuestos.



**Esquema 40.** Remoción del auxiliar quiral de los diasteroisómeros.

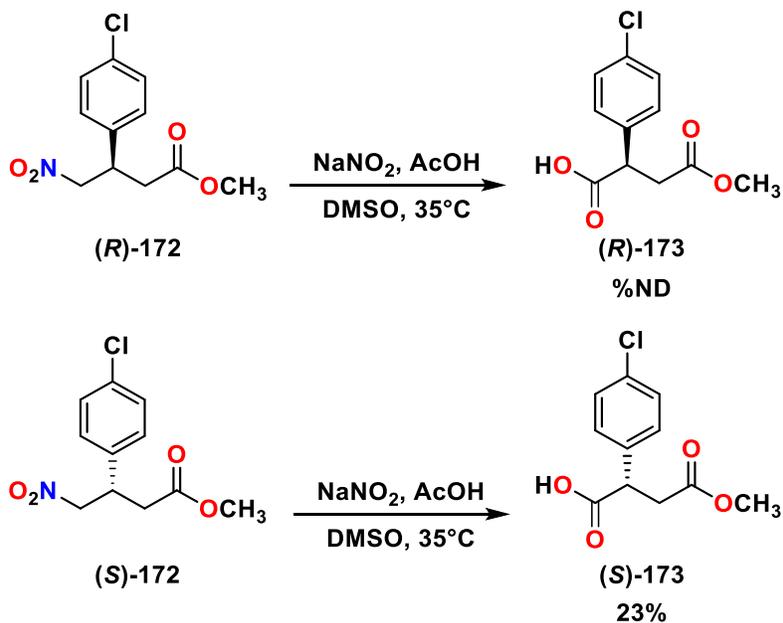
Los compuestos son sólidos ligeramente amarillos, recuperándose el auxiliar quiral; como estos ácidos carboxílicos ya se encuentran reportados en la literatura solo se determinó la rotación óptica y se comparó con la reportada.

Posteriormente se llevó a cabo la esterificación de los ácidos carboxílicos para producir (*R*) y (*S*)-**172** respectivamente. Los dos esteres son líquidos viscosos e incoloros que al igual que los ácidos ya se encuentran reportados en la literatura (esquema 41).



**Esquema 41.** Esterificación metílica de los ácidos carboxílicos (*R*) y (*S*)-171.

La reacción de Nef que a continuación se describe, tuvo algunos inconvenientes y como puede observarse en el esquema 42 los rendimientos de la reacción con respecto a los resultados anteriores bajaron considerablemente.

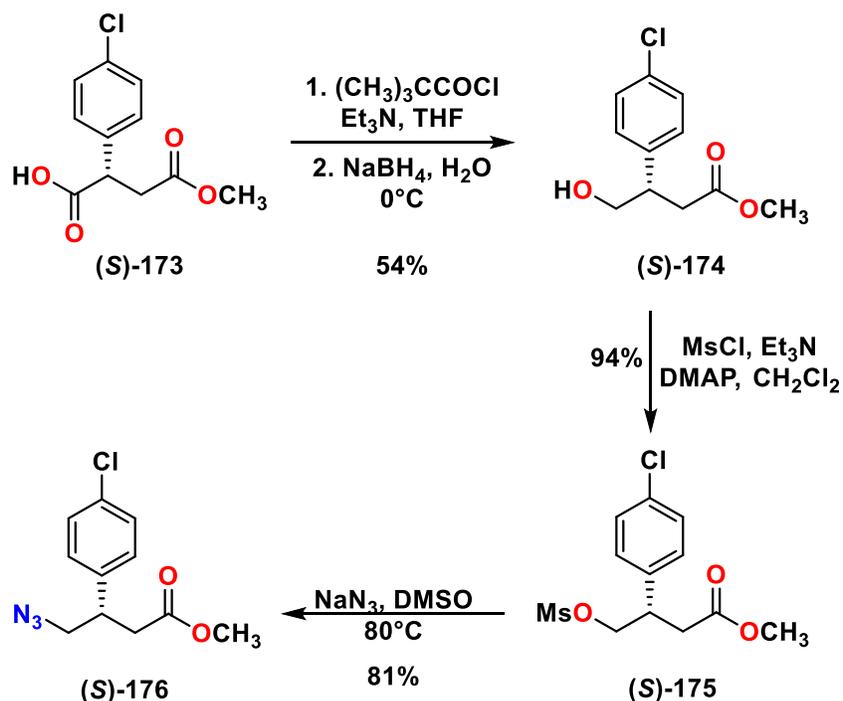


**Esquema 42.** Reacción de Nef.

Particularmente, el compuesto (*R*)-173 se obtuvo en poca cantidad, al momento de purificarlo en columna cromatográfica generó dificultad, es decir, tanto el producto de

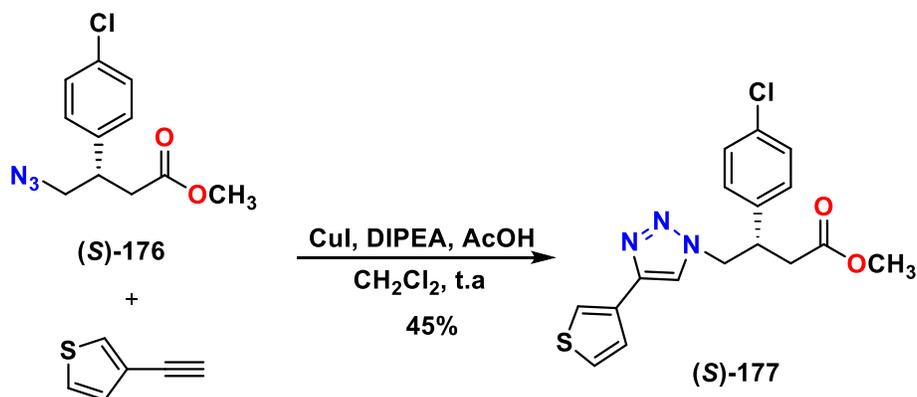
reacción como impurezas son de carácter polar por lo que no se logró determinar correctamente el rendimiento.

Se continuó la ruta de síntesis únicamente con el ácido **(S)-173** que se sometió a la reacción de reducción para la obtención del alcohol **(S)-174**, posteriormente la síntesis del mesilato **(S)-175** y de la azida orgánica **(S)-176** (esquema 43).



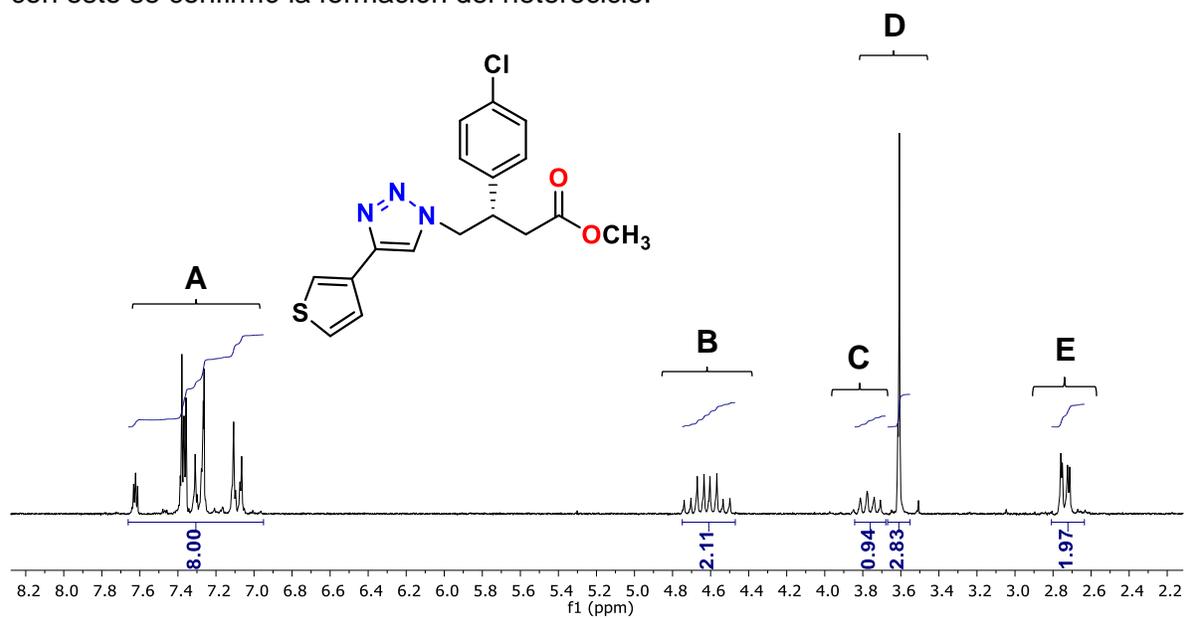
**Esquema 43.** Ruta de síntesis para la obtención de la azida orgánica **(S)-176**.

Debido a la poca cantidad con la que se vino explorando la ruta de síntesis, se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada con cobre (CuAAC) con el 3-*etinitiofeno*, alquino que conduce al análogo más activo, para la obtención del 1,2,3-triazol **(S)-177** (esquema 44).



**Esquema 44.** CuAAC para la obtención de **(S)-177**.

Se obtuvo en una sola fracción como un sólido ligeramente amarillo, en la figura 54 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  donde se observa una serie de señales desplazadas a mayor frecuencia entre 7.6-7.0 ppm que integran para 8 hidrógenos de carácter aromático (A), dos señales dd que integra para 1H cada una, que corresponden al  $-\text{CH}_2$  directamente unido al heterociclo en 4.6 ppm (B), una señal quintuple del  $-\text{CH}^*$  en 3.8 ppm (C), seguida una señal simple que integra para 3H del  $-\text{OCH}_3$  en 3.6 ppm (D) y por último un dd que integra para 2H correspondiente al  $-\text{CH}_2$  que se encuentra junto al carbonilo en 2.7 ppm (E); con esto se confirmó la formación del heterociclo.

**Figura 54.** Espectro de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) del compuesto **(S)-177**.

#### 4.4 Aplicación de programas predictores de propiedades farmacológicas y toxicológicas sobre los análogos de GABA.

Durante los últimos años, los procesos de diseño y optimización de fármacos han permitido establecer, de modo empírico, que la mayor parte de los fármacos activos por vía oral presentan ciertas similitudes en determinados parámetros fisicoquímicos y estructurales. Este es el origen de las denominadas “Reglas de Lipinski”<sup>161</sup> en las cuales una molécula activa debe cumplir con las siguientes características:

- Menos de 5 donadores de puentes de hidrógeno (expresado como la suma de OH y NH)
- Un peso molecular menor a 500 u.m.a
- Un ClogP (solubilidad en lípidos) menor de 5
- Menos de 10 aceptores de puentes de hidrógeno (expresado como la suma de N y O)

En la actualidad, se cuenta con herramientas que permiten **predecir** propiedades moleculares, bioactividad, toxicidad entre otras de compuestos nuevos y compararlos con bases de datos de fármacos.

Para cada uno de los análogos se determinaron los parámetros de Lipinski y se realizó una predicción de absorción a través de la BHE utilizando el predictor online “admetSAR”<sup>162</sup> (tabla 24).

**Tabla 24.** Cálculo de propiedades y predicción de bioactividad.

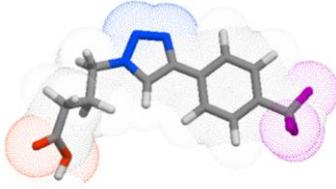
Análogo	Donadores de puente de H	Aceptores de puente de H	Peso molecular (g/mol)	ClogP	Probabilidad de atravesar BHE
131	1	4	299.25	2.83	0.9769
132	1	5	261.28	1.82	0.9724
133	1	4	265.70	2.46	0.9729
134	1	4	155.16	0.14	0.9780
135	1	4	409.80	4.88	0.9745
136	1	5	371.82	3.87	0.9720
137	1	4	376.24	4.51	0.9715
138	1	4	265.70	2.19	0.9735
146	1	4	231.25	1.81	0.9763
147	1	4	195.22	1.02	0.9763

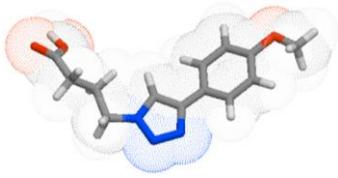
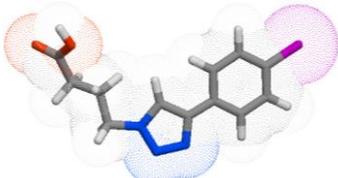
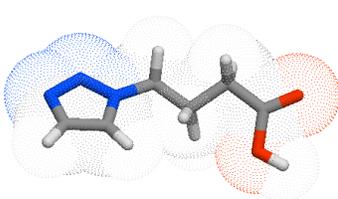
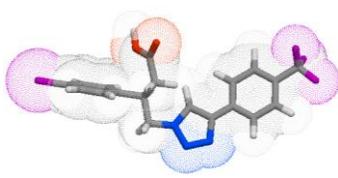
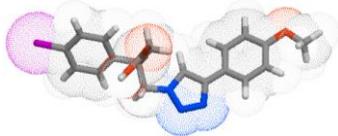
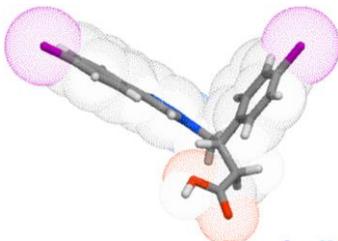
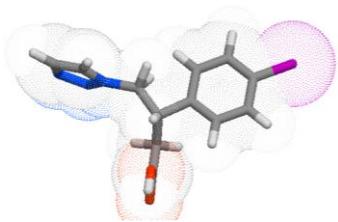
148	1	5	237.28	1.87	0.9764
149	1	4	197.24	1.10	0.9744
150	1	4	299.25	2.83	0.9763
151	1	5	261.28	1.82	0.9727
152	1	4	265.70	2.46	0.9689
153	1	4	341.80	3.86	0.9657
154	1	4	305.76	3.07	0.9695
163	1	5	347.83	3.92	0.9729
164	1	4	307.78	3.14	0.9643
165	1	4	409.80	4.88	0.9726
166	1	5	371.82	3.87	0.9707
167	1	4	376.24	4.51	0.9657

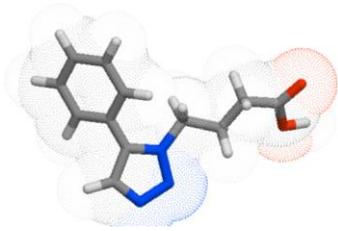
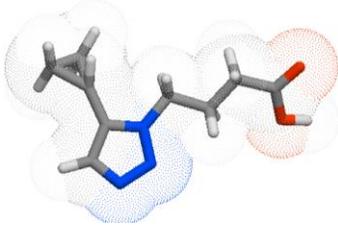
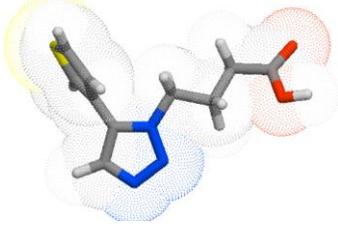
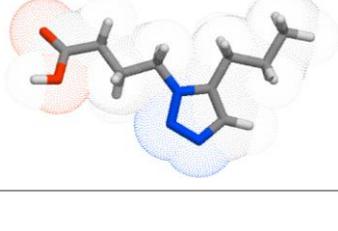
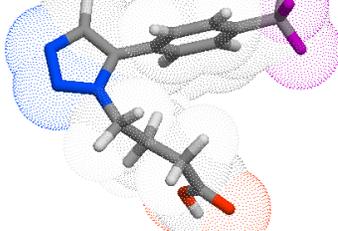
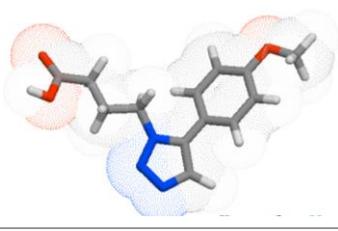
En general todas las moléculas cumplieron con los parámetros de Lipinski, además de muy buenas predicciones de permear BHE.

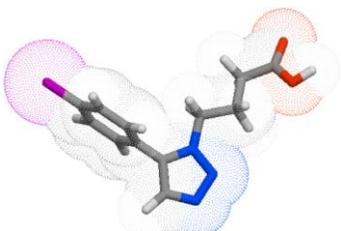
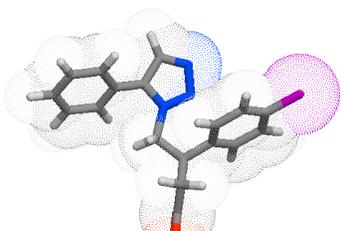
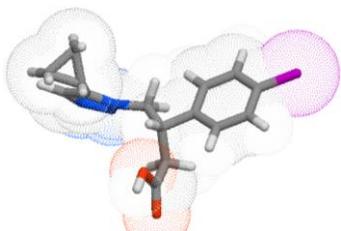
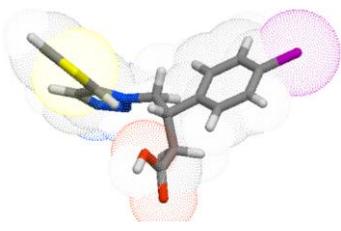
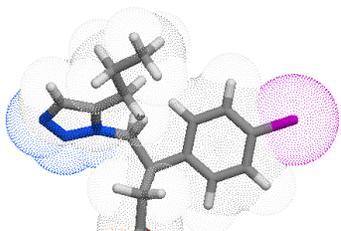
El espectro de actividad biológica de un compuesto químico es el conjunto de diferentes tipos de actividad que reflejan los resultados de la interacción del compuesto con diversas entidades biológicas, esta puede definirse cualitativamente ("existe" / "no existe") sugiriendo que representa la propiedad "intrínseca" de una sustancia dependiendo únicamente de su estructura y características fisicoquímicas. El predictor online "PASS"<sup>163</sup> es un software diseñado como herramienta para evaluar el potencial biológico general de una molécula orgánica parecida a un fármaco, proporciona predicciones simultáneas de muchos tipos de actividad biológica basadas en la estructura de compuestos orgánicos. El término "Pa" (probabilidad de "ser activo") estima la probabilidad de que el compuesto estudiado pertenezca a la subclase de compuestos activos. En la tabla 25 se muestran las predicciones de PASS de los análogos de GABA para algunos padecimientos o determinada actividad.

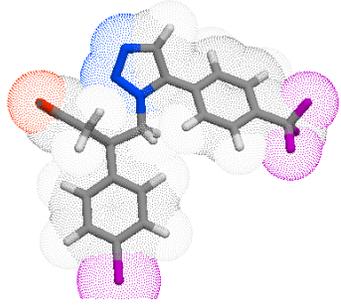
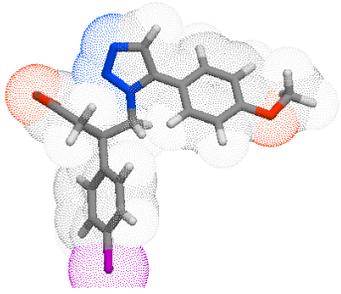
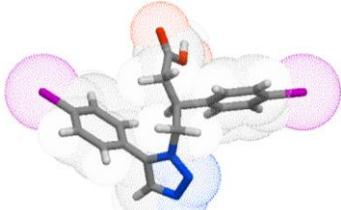
**Tabla 25.** Predicciones de actividad biológica de los análogos de GABA.

Molécula	Actividad biológica	Pa
	Trastornos de fobia <b><i>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</i></b>	0.836 <b>0.323</b>

	Inhibidor de gluconato 2-deshidrogenasa <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b>	0.785 <b>0.368</b>
	Trastornos de fobia <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Agonista del receptor GABA <sub>B</sub>	0.833 <b>0.312</b> 0.260
	Trastornos de fobia Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Agonista del receptor GABA <sub>C</sub>	0.790 0.545 <b>0.486</b> 0.384
	Trastornos de fobia Antineurótico Antineoplásico Agonista del receptor GABA <sub>B</sub>	0.867 0.434 0.289 0.264
	Inhibidor de gluconato 2-deshidrogenasa Trastornos de fobia Antineurótico Antineoplásico	0.774 0.647 0.432 0.388
	Trastornos de fobia Antineurótico Antineoplásico Agonista del receptor GABA <sub>B</sub>	0.801 0.348 0.365 0.327
	Trastornos de fobia Agonista del receptor GABA <sub>B</sub> Antineoplásico <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b>	0.835 0.377 0.343 <b>0.291</b>

	Trastornos de fobia Antineoplásico Tratamiento para el Alzheimer Agonista del receptor GABA <sub>B</sub>	0.741 0.471 0.246 0.210
	Trastornos de fobia <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa Agonista del receptor GABA <sub>B</sub> Antineurótico	0.800 <b>0.410</b> 0.387 0.243 0.322
	Antineoplásico Trastornos de fobia Tratamiento para el Alzheimer Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b>	0.427 0.419 0.335 0.307 <b>0.269</b>
	Tratamiento para trastornos pancreáticos Trastornos de fobia <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa	0.941 0.627 <b>0.412</b> 0.404
	Trastornos de fobia Antineoplásico Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Tratamiento para el Alzheimer	0.836 0.393 0.337 <b>0.323</b> 0.284
	Inhibidor de gluconato 2-deshidrogenasa Trastornos de fobia Antineoplásico <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa	0.785 0.556 0.437 <b>0.368</b> 0.315

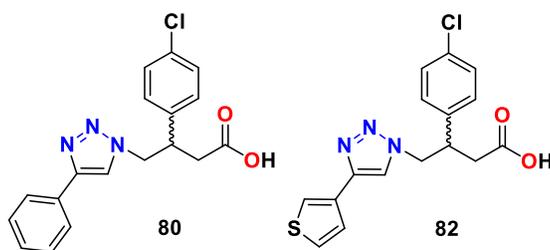
	<p>Trastornos de fobia 0.833                      Antineoplásico 0.430                      Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa 0.332  <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa 0.312</b>                      Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> 0.260</p>	
	<p>Trastornos de fobia 0.795                      Antineoplásico 0.395                      Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> 0.315  <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa 0.226</b>                      Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa 0.212</p>	
	<p>Trastornos de fobia 0.832                      Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> 0.346                      Antineurótico 0.334  <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa 0.237</b>                      Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa 0.202</p>	
	<p>Trastornos de fobia 0.519                      Antineoplásico 0.398                      Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> 0.243</p>	
	<p>Tratamiento para trastornos pancreáticos 0.825                      Trastornos de fobia 0.709                      Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> 0.282                      Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa 0.195</p>	

	<p>Trastornos de fobia Antineurótico Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> Inhibidor de proteasa similar a 3C (coronavirus humano)</p>	<p>0.867 0.334 0.264 0.233</p>
	<p>Inhibidor de gluconato 2-deshidrogenasa Trastornos de fobia Antineoplásico Antineurótico Agonista del receptor GABA<sub>B</sub></p>	<p>0.774 0.647 0.425 0.333 0.284</p>
	<p>Trastornos de fobia Agonista del receptor GABA<sub>B</sub> <b>Inhibidor de la GABA-aminotransferasa</b> Inhibidor de la succínico-semialdehído deshidrogenasa</p>	<p>0.801 0.327 <b>0.243</b> 0.229</p>

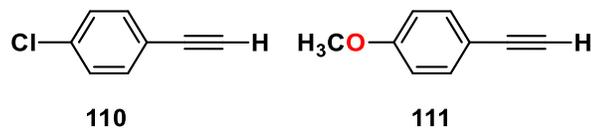
Como puede observarse en la tabla anterior, se sugiere que la mayoría de las moléculas podrían utilizarse como tratamiento para trastornos o enfermedades relacionadas con el SNC, particularmente 14 de ellas son “*probablemente activas*” como inhibidores de la enzima GABA-aminotransferasa y, de manera interesante gran parte de ellas “*probablemente activas*” en el tratamiento contra el cáncer. Cabe destacar que estos datos e información son predicciones arrojados de un software disponible online y no se puede afirmar nada hasta tener evidencia experimental.

## 5. Conclusiones

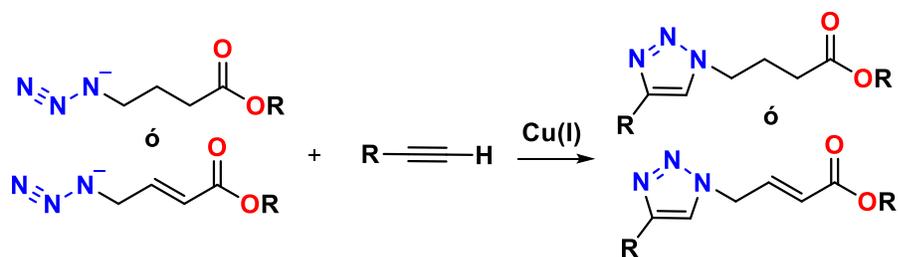
- Los estudios computacionales realizados a los doce análogos de GABA previamente sintetizados mostraron una relación estrecha con los resultados *in vitro* de inhibición enzimática, el modelo QSAR correlacionó a través de las propiedades electrónicas, particularmente los descriptores relacionados con el anillo de triazol y sus sustituyentes.
- El acoplamiento molecular confirmó la importancia del anillo de triazol para la interacción con la enzima GABA-AT, ya que su ubicación entre los residuos Gln81 y Arg143, forma fuertes enlaces de hidrógeno, haciendo que las moléculas adopten una conformación estable. La interacción de estos análogos con la enzima GABA-AT de humano mostró una unión similar a la GABA-AT de *P. fluorescens*.
- La energía de interacción de los compuestos con mayor % de inhibición en las pruebas *in vitro* **80** y **82** poseen el valor energético más alto, mejorando nuestra confianza para enviar estos compuestos a futuras pruebas *in vivo*.



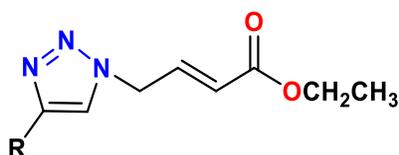
- La reacción de Corey-Fuchs resultó eficiente para la síntesis de alquinos aromáticos monosustituídos, destacando los excelentes rendimientos en los dos pasos de reacción para la obtención de los alquinos terminales **110-111**.



- La cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre arrojó como resultado cuatro precursores análogos de GABA y cuatro aductos de adición conjugada 1,4, todos ellos conteniendo en su estructura el heterociclo 1,2,3 triazol con regioisomería 1,4 por la acción del metal en el ciclo catalítico. Estas reacciones procedieron con buenos rendimientos y se atendieron los requerimientos estructurales basados en estudios *in silico* previos.

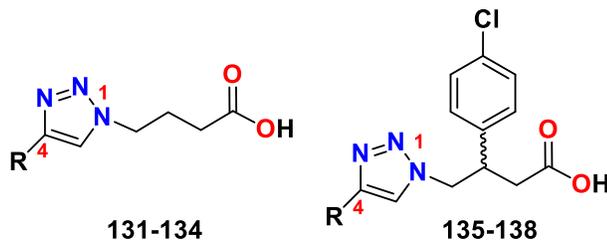


- La síntesis de los precursores de análogos de GABA  $\beta$ -sustituidos procedió con rendimientos moderados a bajos, particularmente la reacción de adición conjugada 1,4 de cupratos de *p*-Clfenilo se ve afectada por la insuficiente solubilidad de los compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados **122-125** en el disolvente de reacción.

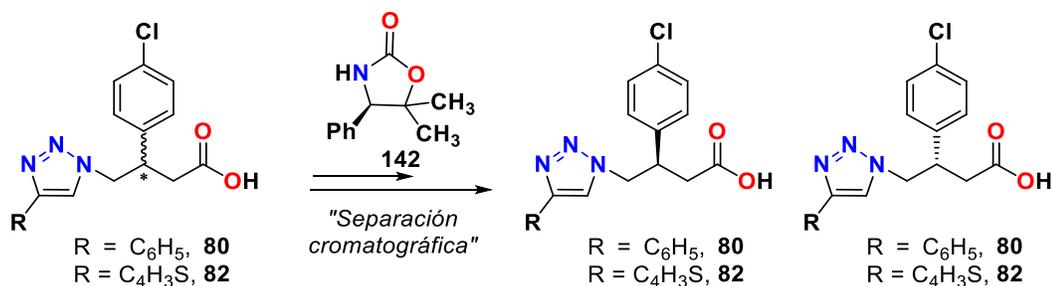


- R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 4-CF<sub>3</sub>, **122**
- R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 4-OCH<sub>3</sub>, **123**
- R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 4-Cl, **124**
- R = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **125**

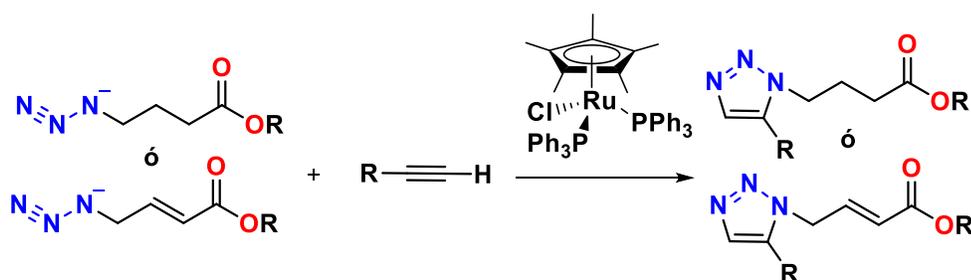
- La hidrólisis básica de los ésteres precursores **118-121** y aductos **127-130** generó los ocho nuevos análogos de GABA de triazol 1,4-disustituidos **131-138** con buenos rendimientos como posibles inhibidores de GABA-AT con propiedades anticonvulsivas.



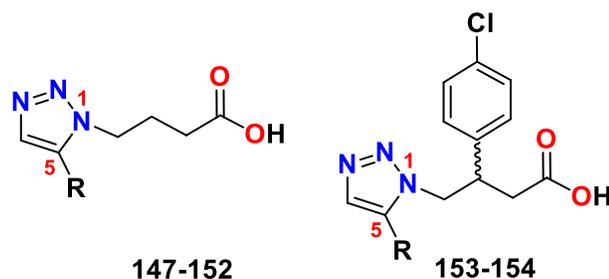
- La síntesis del agente de resolución "SuperQuats" **142**, nos permitió utilizarlo como agente de resolución de los análogos de GABA activos **80** y **82**; a pesar de no inducir diastereoselectividad en la reacción, se lograron obtener los diastereoisómeros, separarlos por cromatografía en columna y obtener después de su remoción los enantiómeros puros de los inhibidores de GABA-AT.



- La síntesis de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos dio como primer resultado el análogo **146** el cual se analizó por difracción de rayos X y mostró claramente la sustitución 1,5 en su estructura. El catalizador de rutenio ( $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ ) se utilizó para la optimización y síntesis de triazoles mediante la RuAAC de seis precursores de análogos de GABA y siete aductos de adición, los cuales se obtuvieron con rendimientos moderados a buenos.



- La reacción de adición conjugada 1,4 de cupratos de *p*-Cl-fenilo sobre los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados **144a-g** tuvo verdaderas dificultades al punto de sólo tener éxito en la obtención de dos compuestos **145a-b**, se probaron algunas modificaciones a la reacción pero sin resultado. La hidrólisis básica generó los análogos de GABA 1,5 **147-152** y los  $\beta$ -sustituidos 1,5 **153-154**.



- Un cambio de estrategia de síntesis a partir de materias primas de fácil acceso y bajo costo nos permitió la síntesis de los cuatro análogos de GABA  $\beta$ -sustituidos restantes **163-166**. De igual manera esta misma ruta sintética nos ayudó a asignar la estereoquímica por correlación química de los enantiómeros del análogo **82** previamente obtenido y considerado el mejor inhibidor obtenido con estructura de

triazol. Cabe destacar que estos mismos pasos de reacción permiten la síntesis enantioselectiva de más análogos de GABA con diversidad estructural.

- Los programas predictores de actividad biológica y propiedades moleculares disponibles en línea son una herramienta útil para el diseño de compuestos, ya que son un tipo de “*screening*” virtual que nos ayudaría al generar prioridad al momento de hacer síntesis química.
- Este trabajo aporta la síntesis de una nueva serie de análogos de GABA con estructuras de 1,2,3-triazoles 1,4- y 1,5-disustituidos de estructura novedosa. Compuestos de este tipo no han sido previamente reportados en la literatura como análogos de GABA. Con estudios adicionales *in vivo* y de toxicidad, se abre la posibilidad de identificar entre esta serie de compuestos, un candidato potencial a fármaco, como el compuesto **82** para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como la epilepsia.

## 6. Perspectivas

### Síntesis química

- Determinación de la rotación óptica específica de **(S)-178** para asignar la estereoquímica de los enantiómeros del análogo activo **82**.
- Obtención del ácido **(R)-173** para continuar con la ruta de síntesis que derive en la asignación de configuración absoluta de los enantiómeros del análogo activo **80**.

### Actividad biológica

- Llevar a cabo la cinética enzimática de los análogos para determinar el tipo de inhibición sobre la enzima GABA-AT.
- Realizar estudios *in vivo* en modelos anticonvulsivos.
- Por las características estructurales de los análogos  $\beta$ -sustituidos y la similitud con el fármaco baclofen, estudiarlos como agonistas del receptor GABA<sub>B</sub>.
- De los compuestos **72-83** se llevaron a cabo estudios preliminares de citotoxicidad y sobre una línea celular de cáncer (Siha, cáncer de cérvix) y de los doce compuestos, cinco mostraron resultados interesantes. Particularmente, de las predicciones de actividad (PASS online) obtenidas de los nuevos compuestos, sugerimos realizar un estudio más amplio sobre líneas celulares para estudiar a las moléculas como posibles anticancerígenos.

## 7. Sección experimental

### 7.1 Información general

- Los reactivos utilizados fueron adquiridos por el proveedor Sigma-Aldrich.
- El material de vidrio se secó en una estufa a 100°C.
- Los disolventes utilizados fueron previamente destilados. En el caso de tetrahidrofurano y éter etílico, la eliminación de la humedad, se realizó empleando sodio metálico y benzofenona como indicador, bajo atmosfera de nitrógeno.
- El curso de las reacciones fue monitoreado con placas cromatográficas de silica gel 60 F<sub>254</sub>, empleando como revelador luz UV, vapores de yodo, KMnO<sub>4</sub>, y vainillina. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna “tradicional” o “flash” con silica gel Merk 60 (0.04-0.06 mm).
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-temp Electrothermal utilizando tubos capilares abiertos y en un aparato Fisher Jonhs, estos no están corregidos.
- Las rotaciones ópticas fueron obtenidas en un polarímetro Perkin- Elmer Modelo 341, utilizando celdas de 10 cm de longitud y la línea D del Hal/Na (589 nm) a 25 °C. la concentración de las muestras esta descrita en g/mL y los disolventes utilizados son grado analítico.
- Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se obtuvieron en los equipos Varian Gemini 200 MHz, Varian Oxford 400 MHz, Bruker 500 MHz y JEOL 600 MHz. Los espectros de <sup>13</sup>C fueron registrados con los mismos equipos a 50, 100 125 y 150 MHz. Los disolventes empleados fueron CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, DMSO<sub>d6</sub>, y acetona<sub>d6</sub>, tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) en Hz y la multiplicidad de las señales está indicado por medio de las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuarteto, (q) quintuple, (dd) doble de doble, (dt) doble de triple, (dc) doble de cuarteto y (m) múltiple.

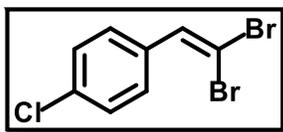
- Los análisis cristalográficos se obtuvieron en un difractor APEX-Brucker.
- Los espectros de Masas se obtuvieron de un espectrómetro de masas de alta resolución JMS700-JEOL.

## 7.2 Síntesis de los análogos de GABA.

### 7.2.1 Procedimiento general para la síntesis de los dibromoalquenos (107-108).

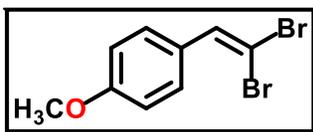
En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se pesó el aldehído **105-106** (1.0 equiv) y tetrabromuro de carbono (2.0 equiv) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionó en porciones sobre 15 minutos trifenílfosfina (4.0 equiv) y se mantuvo en agitación por 5 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción se agregó éter etílico, se filtró y se lavó con hexano, el filtrado se concentró a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica en hexano.

#### 1-cloro-4-(2,2-dibromovinil)-benceno (107).



Se obtuvieron 5.79 g (92% rendimiento) de un sólido amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.47 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.43 (s, 1H, Br<sub>2</sub>CH), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, CH<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 135.86 (Br<sub>2</sub>CH), 134.57 (C<sub>arom</sub>), 133.89 (C<sub>arom</sub>), 129.86 (2C, CH<sub>arom</sub>), 128.87 (2C, CH<sub>arom</sub>), 90.66 (CBr<sub>2</sub>) ppm.

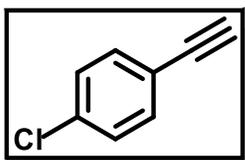
#### 1-(2,2-dibromovinil)-4-metoxibenceno (108).



Se obtuvieron 4.55 g (80% rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.53 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.41 (s, 1H, Br<sub>2</sub>CH), 6.9 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, CH<sub>arom</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 159.83 (C<sub>arom</sub>), 136.48 (Br<sub>2</sub>CH), 130.07 (2C, CH<sub>arom</sub>), 127.97 (C<sub>arom</sub>), 113.96 (2C, CH<sub>arom</sub>), 87.45 (CBr<sub>2</sub>), 55.48 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

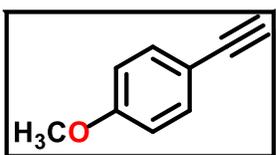
### 7.2.2 Procedimiento general para la síntesis de los alquinos terminales (110-111).

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se pesó el dibromoalqueno correspondiente **107-108** (1.0 equiv), se disolvió en THF anhidro a -78°C y se adiciono lentamente una solución de *n*-butil litio 2.5 M en hexano (2.0 equiv). Se mantuvo en agitación a esa temperatura por 1 h y posteriormente 2 h a temperatura ambiente. Al final de la reacción, se agregó solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica en hexano.

**1-cloro-4-etinilbenceno (110).**

Se obtuvieron 2.28 g (86% rendimiento) de un sólido cristalino incoloro. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.42 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.3 (s, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 3.12 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  135.10 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.55 ( $2\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.84 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 120.77 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 82.71 ( $\text{C}_{\text{alquino}}$ ), 78.39 ( $\text{CH}_{\text{alquino}}$ )

ppm.

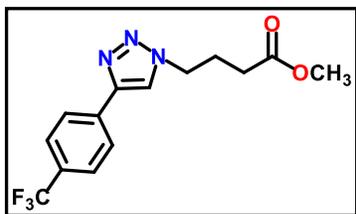
**1-etinil-4-metoxibenceno (111).**

Se obtuvieron 1.64 g (80% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso amarillo. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.44 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.85 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.01 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  160.11 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.77 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 114.36 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 114.11 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ),

83.85 ( $\text{C}_{\text{alquino}}$ ), 75.98 ( $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ), 55.46 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

### 7.2.3 Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (118-121 y 122-125).

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se colocó una mezcla de CuI (0.02 equiv), DIPEA (0.04 equiv) y AcOH (0.04 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a este se añadió una mezcla del alquino correspondiente (1.0 equiv) y las azidas orgánicas **115** y **117**<sup>79</sup> (1.05 equiv) a temperatura ambiente por un tiempo de 3-4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica en hexano-AcOEt (1:1). Los triazoles **121** y **125** se sintetizaron utilizando CuI (0.1 equiv), DIPEA (0.1 equiv) y THF anhidro en agitación por 24 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y se lavó con 1:4  $\text{NH}_4\text{OH}$ /saturada,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 30 mL) y solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica en un sistema de disolventes hexano-AcOEt (1:1).

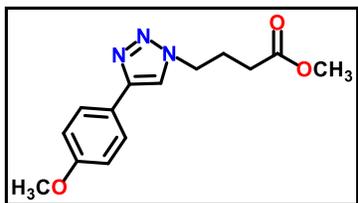
**4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-butanoato de metilo (118).**

Se obtuvieron 0.57 g (50% rendimiento) de un sólido blanco. p.f. 102-103°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.95 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.88 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.68 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.52 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.42 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  172.94 (CO),

146.69 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 134.18 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.34, 130.02 ( $\text{CF}_3$ ), 126.09 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.06 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ),

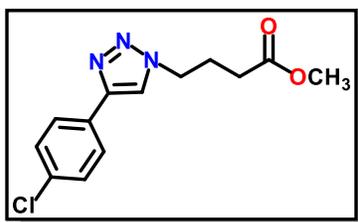
126.01 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.98 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.93 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 120.73 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 52.08 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.59 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.58 ( $\text{CH}_2$ ), 25.64 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 313.1038; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 314.1119.

**4-(4-(4-(metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-butanoato de metilo (119).**



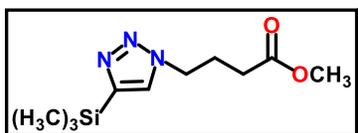
Se obtuvieron 0.140 g (45% rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo. p.f. 86-87°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.68 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.45 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_{3\text{arom}}$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  172.98 ( $\text{CO}$ ), 159.75 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 147.89 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 127.15 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.14 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 119.09 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 114.39 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 55.47 ( $\text{OCH}_{3\text{arom}}$ ), 51.99 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.35 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.59 ( $\text{CH}_2$ ), 25.63 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ : 275.1270; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ : 276.1335.

**4-(4-(4-(clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-butanoato de metilo (120).**

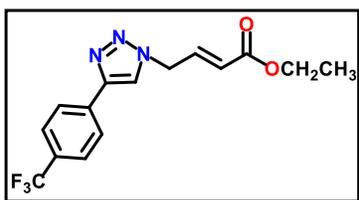


Se obtuvieron 0.1104 g (38% rendimiento) de un sólido blanco. p.f. 106-107°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.79 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.76 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.39 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.45 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_{3\text{arom}}$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  172.93 ( $\text{CO}$ ), 146.98 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 134.04 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.21 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.10 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 120.01 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 52.03 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.48 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.57 ( $\text{CH}_2$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 279.0775; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 280.0870.

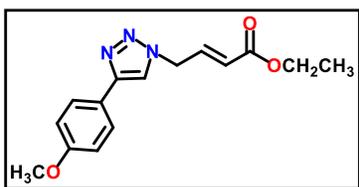
**4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-butanoato de metilo (121).**



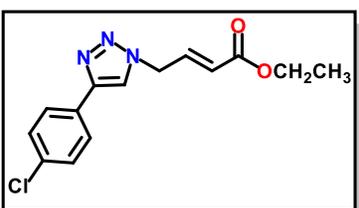
Se obtuvieron 0.37 g (31% rendimiento) de un líquido azul ligeramente viscoso. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.68 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 4.45 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  173.05 ( $\text{CO}$ ), 150.70 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 129.23 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 51.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.75 ( $\text{NCH}_2$ ), 39.71 ( $\text{CH}_2$ ), 25.74 ( $\text{CH}_2$ ), -0.96 (3C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ : 241.1247; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ : 242.1381.

**(E)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-but-2-enoato de etilo (122).**

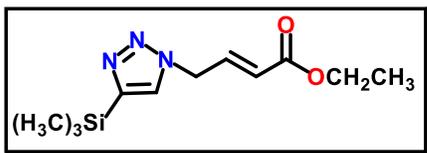
Se obtuvieron 0.52 g (60% rendimiento) de un sólido café. p.f. 121-122°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.95 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.72-7.70 (m, 1H **CH<sub>triazol</sub>**), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.08 (dt, 1H, *J* = 15.6, 5.6 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.90 (dt, 1H, *J* = 15.6, 1.7 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.22 (dd, 2H, *J* = 5.6, 1.8 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.21 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 165.23 (**CO**), 147.03 (**C<sub>triazol</sub>**), 139.48 (**CH<sub>vin</sub>**), 133.85 (**C<sub>arom</sub>**), 130.37, 130.05 (**CF<sub>3</sub>**) 126.03 (**CH<sub>arom</sub>**), 125.97 (**CH<sub>arom</sub>**), 125.53 (**CH<sub>arom</sub>**) (125.15 (**NCH<sub>vin</sub>**), 122.83 (**C<sub>arom</sub>**), 120.89 (**CH<sub>triazol</sub>**), 61.10 (**OCH<sub>2</sub>**), 50.79 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.22 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 325.1038; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 326.1128.

**(E)-4-(4-(4-(metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-but-2-enoato de etilo (123).**

Se obtuvieron 0.76 g (46% rendimiento) de un sólido beige. p.f. 69-70°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.75 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.70 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.06 (dt, 1H, *J* = 15.6, 5.5 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 5.86 (dt, 1H, *J* = 15.6, 1.8 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.17 (dd, 2H, *J* = 5.5, 1.8 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.20 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 3.84 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 165.37(**CO**), 159.90 (**C<sub>arom</sub>**), 148.39 (**C<sub>triazol</sub>**), 139.92 (**NCH<sub>vin</sub>**), 127.24 (**CH<sub>arom</sub>**), 124.89 (**CH<sub>vin</sub>**), 123.13, 119.16 (**CH<sub>triazol</sub>**), 114.45 (2C, **CH<sub>arom</sub>**), 61.08 (**OCH<sub>2</sub>**), 55.49 (**OCH<sub>3</sub>**), 50.70 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.31 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 287.1270; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 288.1362.

**(E)-4-(4-(4-(clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-but-2-enoato de etilo (124).**

Se obtuvieron 2.13 g (54% rendimiento) de un líquido naranja viscoso. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 7.78 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.06 (dt, 1H, *J* = 15.7, 5.6 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.88 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.8 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.20 (dd, 2H, *J* = 5.6, 1.8 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.21 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 165.22 (**CO**), 147.45 (**C<sub>triazol</sub>**), 139.49 (**CH<sub>vin</sub>**), 134.24 (**C<sub>arom</sub>**), 129.21 (2C, **CH<sub>arom</sub>**), 128.88 (**C<sub>arom</sub>**), 127.11 (**CH<sub>arom</sub>**), 125.11 (**NCH<sub>vin</sub>**), 119.90 (**CH<sub>triazol</sub>**), 61.07 (**OCH<sub>2</sub>**), 50.72 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.23 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 291.0775; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 292.0816.

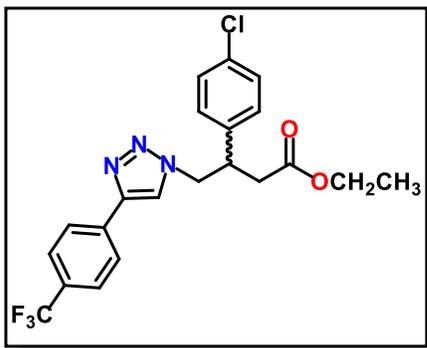
**(E)-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-but-2-enoato de etilo (125).**

Se obtuvieron 0.32 g (34% rendimiento) de un líquido naranja viscoso. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.52 (s, 1H,  $J = \text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.03 (dt, 1H,  $J = 15.9, 5.8$  Hz,  $\text{NCH}_{\text{vin}}$ ), 5.86 (dt, 1H,  $J = 15.9, 1.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{vin}}$ ), 5.17 (dd, 2H,  $J = 5.6, 1.7$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.20 (c, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.33 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  165.25 ( $\text{CO}$ ), 147.27 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 139.95 ( $\text{NCH}_{\text{vin}}$ ), 129.12 ( $\text{CH}_{\text{vin}}$ ), 124.75 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 60.85 ( $\text{OCH}_2$ ), 49.92 ( $\text{NCH}_2$ ), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ), -1.12 ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub> ppm. HRMS  $m/z$ : calculado  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ : 253.1247; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ : 254.1307.

**7.2.4 Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos  $\beta$ -sustituidos (127-130).**

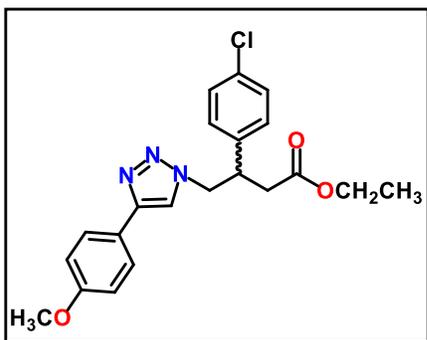
En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó CuI (4.0 equiv), se suspendió en éter anhidro y se mantuvo en agitación continua a 0°C bajo atmósfera de inerte. En otro matraz con las mismas características se pesó Mg metálico (8.0 equiv), se añadió catalíticamente  $\text{I}_2$ , se suspendió en éter anhidro se añadió lentamente 1-bromo-4-clorobenceno (8.0 equiv) disuelto en éter anhidro y se mantuvo en agitación en un rango de 0°C a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Se observó el cambio de coloración de la disolución de ámbar a gris tenue y la desaparición del magnesio metálico. Posteriormente el reactivo de Grignard formado fue agregado a la suspensión de CuI. En un vial se pesó el sustrato  $\alpha\beta$ -insaturado (1.0 equiv) y se disolvió en éter anhidro a temperatura ambiente, seguido fue adicionado lentamente vía cánula a la suspensión del cuprato a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C por 30 min y posteriormente por un periodo de 24 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se adicionó 50 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL), las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con un sistema de disolventes hexano:AcOEt.

### 3-(4-clorofenil)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-butanoato de etilo (127).

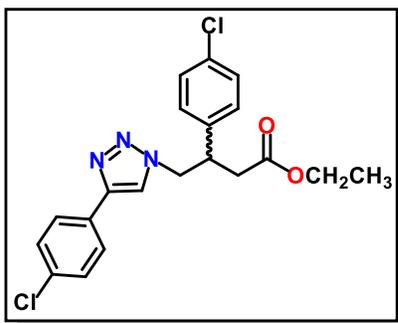


Se obtuvieron 0.25 g (47% rendimiento) de un sólido ligeramente blanquecino. p.f. 127-128°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, *CH*<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, *CH*<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 7.45 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.3, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 4.64 (dd, 1H, *J* = 13.8, 6.8 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.50 (dd, 1H *J* = 13.8, 7.5 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 3.98 (dc, 2H, *J* = 7.1, 1.4 Hz, *OCH*<sub>2</sub>), 3.71 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, *CH*<sup>\*</sup>), 2.70 (dd, 1H, *J* = 16.2, 7.9 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 2.63 (dd, 1H, *J* = 16.2, 7.9 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 1.08 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>3</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 171.07 (*CO*), 146.40 (*C*<sub>triazol</sub>), 138.04 (*C*<sub>arom-Cl</sub>), 133.96 (*C*<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 133.84 (*C*<sub>arom-Cl</sub>), 129.35 (*CH*<sub>arom-Cl</sub>), 129.03 (*CH*<sub>arom-Cl</sub>), 128.72 (*CH*<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 127.00 (*CH*<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 126.04 (*C*<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 125.98 (*CF*<sub>3</sub>), 121.15 (*CH*<sub>triazol</sub>), 61.13 (*OCH*<sub>2</sub>), 55.01 (*NCH*<sub>2</sub>), 42.38 (*CH*<sub>2</sub>), 37.66 (*\*CH*), 14.23 (*CH*<sub>3</sub>) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 437.1118; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 438.1167.

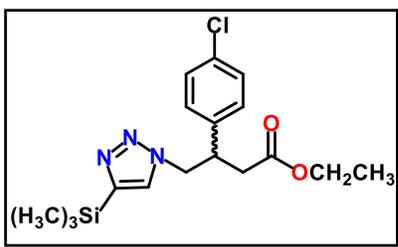
### 3-(4-clorofenil)-4-(4-(4-(metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-butanoato de etilo (128).



Se obtuvieron 0.25 g (24% rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo. p.f. 170-171°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, *CH*<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 7.38 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, *CH*<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 4.66 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.0 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.53 (dd, 1H *J* = 13.8, 7.3 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.04 (dc, 2H, *J* = 7.2, 2.0 Hz, *OCH*<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.76 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz, *CH*<sup>\*</sup>), 2.74 (dd, 1H, *J* = 16.1, 8.0 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 2.69 (dd, 1H, *J* = 16.1, 8.0 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>3</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 171.11 (*CO*), 159.80 (*C*<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 147.66 (*C*<sub>triazol</sub>), 138.22 (*C*<sub>arom-Cl</sub>), 133.68 (*C*<sub>arom-Cl</sub>), 129.26 (*CH*<sub>arom-Cl</sub>), 129.06 (*CH*<sub>arom-Cl</sub>), 127.16 (*CH*<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 123.23 (*C*<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 119.54 (*CH*<sub>triazol</sub>), 114.41 (*CH*<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 61.04 (*OCH*<sub>2</sub>), 55.49 (*OCH*<sub>3</sub>), 54.84 (*NCH*<sub>2</sub>), 42.39 (*CH*<sub>2</sub>), 37.67 (*\*CH*), 14.23 (*CH*<sub>3</sub>) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: 399.1350; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: 400.1443.

**3-(4-clorofenil)-4-(4-(4-(clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (129).**

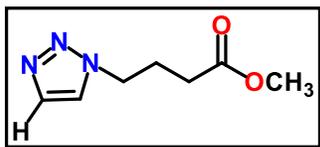
Se obtuvieron 0.55 g (51% rendimiento) de un sólido color marrón. p.f. 113-114°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, *CH*<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 7.44 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, *CH*<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.5, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 4.69 (dd, 1H, *J* = 13.9, 6.9 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.56 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.5 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.05 (dc, 2H, *J* = 7.2, 1.7 Hz, *OCH*<sub>2</sub>), 3.77 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz, *CH*<sup>\*</sup>), 2.74 (dd, 1H, *J* = 16.1, 8.0 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 2.72 (dd, 1H, *J* = 16.1, 8.0 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>3</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 171.04 (CO), 146.82 (C<sub>triazol</sub>), 138.26 (C<sub>arom-Cl</sub>), 134.21 (C<sub>arom-Cl</sub>), 133.89 (2C<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 129.36 (CH<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 129.25 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 129.08 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 127.17 (CH<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 120.41 (CH<sub>triazol</sub>), 61.08 (OCH<sub>2</sub>), 54.98 (NCH<sub>2</sub>), 42.46 (CH<sub>2</sub>), 37.80 (\*CH), 14.26 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 403.0854; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 404.0863.

**3-(4-clorofenil)-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (130).**

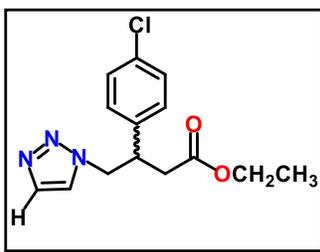
Se obtuvieron 0.25 g (33% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.26 (m, 2H, *CH*<sub>arom-Cl</sub>), 7.15 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.04 (m, 2H, *CH*<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 4.67 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.3 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.49 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.0 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.05 (dc, 2H, *J* = 7.3, 1.4 Hz, *OCH*<sub>2</sub>), 3.73 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, *CH*<sup>\*</sup>), 2.70 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>3</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 171.17 (CO), 146.67 (C<sub>arom-Cl</sub>), 138.40 (C<sub>arom-Cl</sub>), 133.68 (CH<sub>triazol</sub>), 129.86 (C<sub>triazol</sub>), 129.18 (CH<sub>arom-cl</sub>), 129.08 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 61.00 (OCH<sub>2</sub>), 54.35 (NCH<sub>2</sub>), 42.53 (CH<sub>2</sub>), 37.63 (\*CH), 14.26 (CH<sub>3</sub>), 0.98 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClSi: 365.1326; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClSi: 366.1316.

**7.2.5 Procedimiento general para la desprotección del grupo –Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> de los compuestos 121 y 130.**

En un vial provisto de agitación magnética se pesó el éster **121** o **130** (1.0 equiv) posteriormente se selló y purgo con N<sub>2</sub> para mantenerlo bajo atmosfera inerte, se agregó 5 mL de THF anhidro y subsecuente una solución de TBAF 1.0 M en THF (2.0 equiv), se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se terminó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se realizaron lavados con acetato de etilo (3 x 20 mL) y la fase orgánica fue separada, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida.

**4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoato de metilo (121a).**

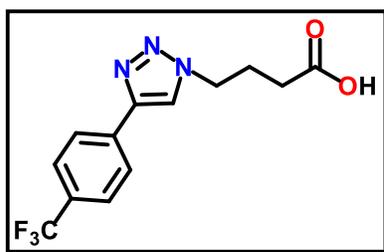
El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica AcOEt:MeOH (1:1). Se obtuvieron 0.21 g (45% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.56 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.47 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, *CH*<sub>triazol</sub>), 4.29 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 3.46 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 2.14 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 2.03 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>) ppm.

**3-(4-clorofenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoato de etilo (130a).**

El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica Hexano:AcOEt (1:1). Se obtuvieron 0.050 g (59% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.59 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.26 (m, 3H, *CH*<sub>triazol</sub> *CH*<sub>arom</sub>), 7.04 (m, 2H, *CH*<sub>arom</sub>), 4.70 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.8 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 4.54 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.5, *NCH*<sub>2</sub>), 4.05 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, *OCH*<sub>2</sub>), 3.75 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz, *CH*), 2.71 (dd, 2H, *J* = 7.4, 2.1 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>3</sub>) ppm.

**7.2.6 Procedimiento general para la hidrólisis básica de los ésteres 118-120, 121a, 127-129 y 130a.**

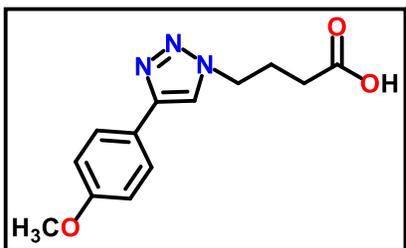
En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó el éster (1.0 equiv), se disolvió en THF o CH<sub>3</sub>OH posteriormente se adicionó gota a gota una disolución de LiOH (2.0 equiv), relación 3:1 disolvente orgánico y disolución de LiOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por un periodo de tiempo el cual fue monitoreado por CCF. Al término de la reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad y se realizaron lavados con AcOEt y agua. La fase acuosa se acidificó con HCl 1M hasta pH 3, se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL), la fase orgánica se separó y secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, finalmente se concentró a presión reducida.

**Ácido 4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (131).**

La reacción se completó en 2 h, en un sistema de disolventes THF/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.52 g (98% rendimiento) de un sólido blanco. p.f. 124-125°C. **RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)** δ 8.57 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 8.12 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, *CH*<sub>arom</sub>), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, *CH*<sub>arom</sub>), 4.58 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 2.94 (s, 1H, *OH*), 2.43 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 2.26 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, *CH*<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 150 MHz)** δ 176.02 (*CO*), 147.37 (*C*<sub>triazol</sub>), 135.57 (*C*<sub>arom</sub>), 131.89, 131.24, 130.60,

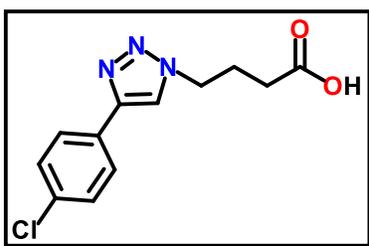
129.95 ( $\text{CF}_3$ ), 128.29 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.00 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.93 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.36 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 50.71 ( $\text{NCH}_2$ ), 31.40 ( $\text{CH}_2$ ), 25.56 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 299.0882; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 300.0943.

**Ácido 4-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (132).**



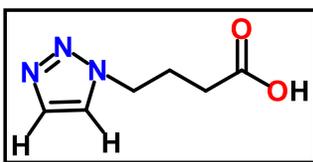
La reacción se completó en 3.5 h, en un sistema de disolventes THF/ $\text{H}_2\text{O}$  3:1. Se obtuvieron 0.023 g (61% rendimiento) de un sólido blanco. p.f. 151-152°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)**  $\delta$  7.77 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.72 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.97 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.48 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_{3\text{arom}}$ ), 3.54 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.39 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (q, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)**  $\delta$  174.88 (CO), 159.80 ( $\text{C}_{\text{arom-OCH}_3}$ ), 147.85 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 127.17 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.03 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 119.47 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 114.43 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 55.43 ( $\text{OCH}_{3\text{arom}}$ ), 49.48 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.53 ( $\text{CH}_2$ ), 25.54 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : 261.1113; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ : 262.1201.

**Ácido 4-(4-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (133).**

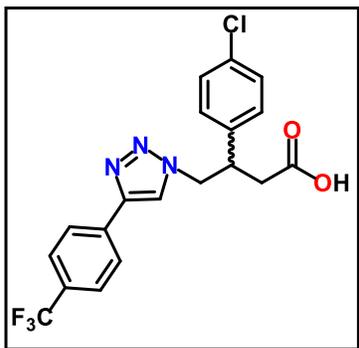


La reacción se completó en 2 h, en un sistema de disolventes THF/ $\text{H}_2\text{O}$  3:1. Se obtuvieron 0.070 g (83% rendimiento) de un sólido blanco. p.f. 143-144°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.90 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.74 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.50 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.99 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.39 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (q, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  172.93 (CO), 146.98 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 134.04 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.21 (2C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.10 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 120.01 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 52.03 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.48 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.57 ( $\text{CH}_2$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 265.0618; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 266.0666.

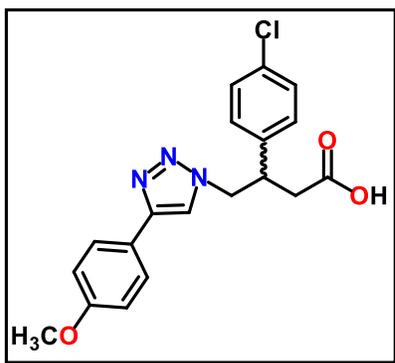
**Ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (134).**



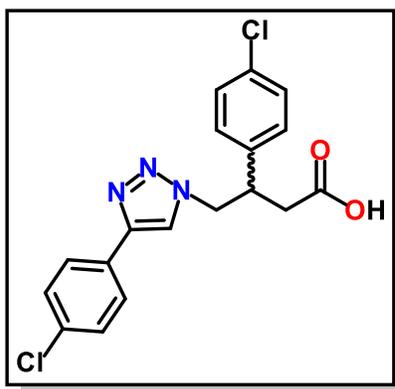
La reacción se completó en 24 h, en un sistema de disolventes THF/ $\text{H}_2\text{O}$  3:1. Se obtuvieron 0.1 g (78% rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo. p. f. 87-88°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz)**  $\delta$  8.0 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.74 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 4.51 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.19 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz)**  $\delta$  176.35 (CO), 134.81 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 126.23 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 50.62 ( $\text{NCH}_2$ ), 31.70 ( $\text{CH}_2$ ), 26.99 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : 155.0695; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ .

**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (135).**

La reacción se completó en 6 h con 4.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes THF/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.13 g (77% rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo. p.f. 154-155°C. **RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 600 MHz)** δ 8.35 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 8.04 (d, 2H, J = 8.1 Hz, CH<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz, CH<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 7.33 (d, 2H, J = 8.6, CH<sub>arom-Cl</sub>), 7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 4.86 (dd, 1H, J = 13.8, 6.6 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.78 (dd, 1H J = 13.8, 8.5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.87 (q, 1H, J = 7.6 Hz, CH\*), 2.89 (dd, 1H, J = 16.5, 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.84 (dd, 1H, J = 16.5, 8.6 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 150 MHz)** δ 172.56 (CO), 146.28 (C<sub>triazol</sub>), 140.35 (C<sub>arom-Cl</sub>), 136.10 (C<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 133.40 (C<sub>arom-Cl</sub>), 130.58 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 129.92, 129.71 (CF<sub>3</sub>), 129.46 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 126.66 (CH<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 126.29 (CH<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 124.50 (C<sub>arom-CF<sub>3</sub></sub>), 123.17 (CH<sub>triazol</sub>), 55.28 (NCH<sub>2</sub>), 43.21 (CH<sub>2</sub>), 37.87 (\*CH) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 409.0805; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 410.0923.

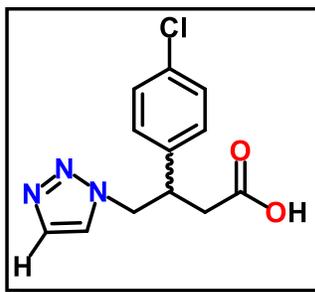
**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (136).**

La reacción se completó en 24 h con 4.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes THF/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.052 g (48% rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo. p.f. = 168-170°C. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>, 500 MHz)** δ 8.29 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.69 (d, 2H, J = 8.8 Hz, CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 7.31 (d, 2H, J = 8.7 Hz, CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 7.27 (d, 2H, J = 8.7, CH<sub>arom-Cl</sub>), 6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 4.63 (dq, 2H, J = 13.8, 7.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (q, 1H, J = 8.4 Hz, CH\*), 2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (DMSO<sub>d6</sub>, 125 MHz)** δ 172.34 (CO), 158.98 (C<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 146.05 (C<sub>triazol</sub>), 139.50 (C<sub>arom-Cl</sub>), 131.56 (C<sub>arom-Cl</sub>), 129.71 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 128.29 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 126.45 (2CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 123.29 (C<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 120.66 (CH<sub>triazol</sub>), 114.30 (2CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 55.17 (OCH<sub>3</sub>), 53.81 (NCH<sub>2</sub>), 41.77 (CH<sub>2</sub>), 37.47 (\*CH) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: 371.1037; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: 372.1043.

**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (137).**

La reacción se completó en 24 h con 4.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes THF/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.42 g (93% rendimiento) de un sólido color blanco. p.f. 204-205°C. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)** δ 8.47 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.79 (d, 2H, J = 8.5 Hz, CH<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 7.48 (d, 2H, J = 8.6 Hz, CH<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 7.30 (d, 2H, J = 8.5, CH<sub>arom-CI</sub>), 7.27 (d, 2H, J = 8.6 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 4.69 (dd, 1H, J = 13.8, 6.6 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.63 (dd, 1H, J = 13.8, 8.8 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.70 (q, 1H, J = 7.6 Hz, CH\*), 2.73 (dd, 1H, J = 16.5, 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.68 (dd, 1H, J = 16.4, 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN**

**<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz)** δ 172.36 (CO), 145.04 (C<sub>triazol</sub>), 139.44 (C<sub>arom-Cl</sub>), 132.25 (C<sub>arom-Cl</sub>), 131.58 (C<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 129.70 (CH<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 129.58 (C<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 128.95 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 128.30 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 126.79 (CH<sub>arom-Cl-triazol</sub>), 121.98 (CH<sub>triazol</sub>), 53.93 (NCH<sub>2</sub>), 41.76 (CH<sub>2</sub>), 37.52 (\*CH) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 375.0541; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 376.0588.

**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (138).**

La reacción se completó en 24 h con 2.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.033 g (70% rendimiento) de un sólido blanco. p.f. 200-201°C. **RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)** δ 7.69 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.59 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.16 (d, 2H, J = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.77 (dd, 1H, J = 13.7, 6.3 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.64 (dd, 1H, J = 13.8, 8.9 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.74 (q, 1H, J = 1.6 Hz, CH\*), 2.34 (dd, 1H, J = 16.3, 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.29 (dd, 1H, J = 16.3, 8.4 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN**

**<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 150 MHz)** δ 174.85 (CO), 140.31 (C<sub>arom</sub>), 134.33 (CH<sub>triazol</sub>), 134.23 (CH<sub>triazol</sub>), 130.64 (CH<sub>arom</sub>), 129.87 (CH<sub>arom</sub>), 126.55 (C<sub>arom</sub>), 55.66 (NCH<sub>2</sub>), 43.95 (CH<sub>2</sub>), 38.63 (\*CH) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 265.0618; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 266.0668.

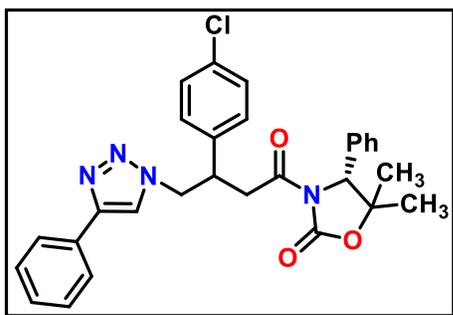
**7.2.7 Procedimiento general para la resolución química de 80 y 82 con el auxiliar quiral (R)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 142.**

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó el ácido carboxílico racémico (1.0 equiv), y se purgo con N<sub>2</sub>, se disolvió en THF anhidro y se colocó en enfriador de inmersión a -78°C. Posteriormente se adiciono gota a gota Et<sub>3</sub>N (1.0 equiv), seguido de (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCl (1.0 equiv) y se agito a esa temperatura por 15 minutos. Pasado el tiempo se

colocó a 0°C y se dejó en agitación por 1 h. En otro matraz con las mismas características se pesó el auxiliar quiral **142** (1.0 equiv) y se disolvió en THF anhidro y se colocó en agitación a -78°C por 45 minutos, pasado el tiempo se adicióno 1.0 equiv. de *n*-BuLi y se dejó en las mismas condiciones por 15 minutos. Al final se transfirió la solución del matraz con el auxiliar quiral al que contiene la mezcla con el ácido carboxílico racémico utilizando una cánula, el matraz con la mezcla de reacción final se dejó en agitación a -78°C por 1 h y después 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adicióno 50 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco con la mezcla de los diastereoisómeros.

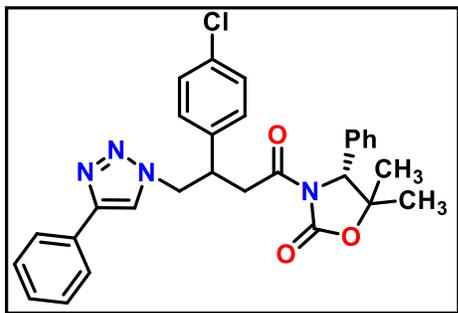
La mezcla de diastereoisómeros (**F1-80**) y (**F2-80**) se purificó y separó en una columna cromatográfica larga convencional con sílice gel utilizando un sistema de disolventes: Hx:AcOEt (3:2) y 10% de CHCl<sub>3</sub>. Se obtuvieron 0.4 g (95% rendimiento) de un sólido blanco.

**(4*R*)-3-(3-(4-clorofenil)-4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (F1-80).**



Sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} = -14.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). p.f. 201-202°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.64 (dd, 2H, *J* = 8.3, 1.3 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.25 (m, 9H, CH<sub>triazol</sub>, CH<sub>arom</sub>), 7.00 (dd, 4H, *J* = 8.0, 6.0 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.87 (s, 1H, CH<sub>ph</sub>), 4.56 (dd, 1H, *J* = 13.8, 6.5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.44 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.9 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.78 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH\*), 3.56 (dd, 1H, *J* = 17.2, 8.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.24 (dd, 1H, *J* = 17.2, 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>),

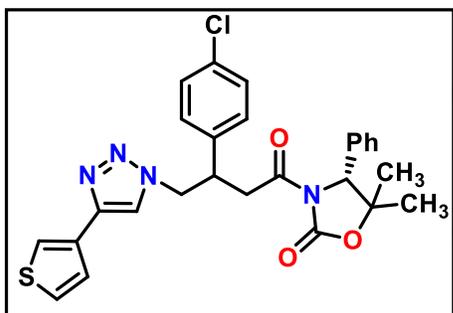
0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 169.23 (CH<sub>2</sub>CO), 152.11 (COO), 146.45 (C<sub>triazol</sub>), 136.98 (C<sub>arom-Cl</sub>), 134.70 (C<sub>arom</sub>), 132.48 (C<sub>arom</sub>), 129.37 (C<sub>arom-Cl</sub>), 128.09 (CH<sub>arom</sub>), 128.07 (CH<sub>arom</sub>), 127.95 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 127.78 (CH<sub>arom</sub>), 127.73 (CH<sub>arom</sub>), 127.12 (CH<sub>arom</sub>), 125.18 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 124.66 (CH<sub>arom</sub>), 119.07 (CH<sub>triazol</sub>), 81.80 (C<sub>CH3</sub>), 65.98 (CH<sub>ph</sub>), 53.79 (NCH<sub>2</sub>), 40.71 (CH\*), 37.42 (CH<sub>2</sub>), 27.77 (CH<sub>3</sub>), 22.65 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl: 514.1772; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl: 515.1832.

**(4R)-3-(3-(4-clorofenil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (F2-80).**

Sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} = -42.7$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ). p.f. 203-204°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.72 (dd, 2H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.38 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.33 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.24 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.08 (dd, 4H,  $J = \text{Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom-cl}}$ ), 4.94, (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ph}}$ ), 4.63 (dd, 1H,  $J = \text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4.51 (dd, 1H,  $J = \text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.85 (q, 1H,  $J = \text{Hz}$ ,  $\text{CH}^*$ ), 3.63 (dd, 1H,  $J = \text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.31 (dd, 1H,  $J = \text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

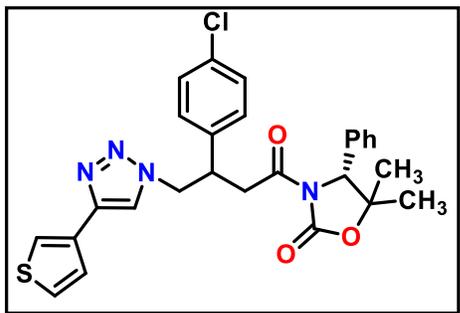
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  169.23 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 152.11 ( $\text{COO}$ ), 146.45 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 136.98 ( $\text{C}_{\text{arom-cl}}$ ), 134.70 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.48 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.37 ( $\text{C}_{\text{arom-cl}}$ ), 128.09 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.07 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.95 ( $\text{CH}_{\text{arom-cl}}$ ), 127.78 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.73 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.12 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.18 ( $\text{CH}_{\text{arom-cl}}$ ), 124.66 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 119.07 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 81.80 ( $\text{C}_{\text{CH}_3}$ ), 65.98 ( $\text{CH}_{\text{ph}}$ ), 53.79 ( $\text{NCH}_2$ ), 40.71 ( $\text{CH}^*$ ), 37.42 ( $\text{CH}_2$ ), 27.77 ( $\text{CH}_3$ ), 22.65 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ : 514.1772; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ : 515.1794.

La mezcla de diastereoisómeros (**F1-82**) y (**F2-82**) se purificó y separó en una columna cromatográfica larga convencional con sílice gel utilizando un sistema de disolventes: Hx:AcOEt (3:2) y 10% de  $\text{CHCl}_3$ . Se obtuvieron 0.6 g (67% rendimiento) de un sólido blanco.

**(4R)-3-(3-(4-clorofenil)-4-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (F1-82).**

Sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} = -25.7$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). p.f. 230-232°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.58 (t, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.30 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.07 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.93, (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ph}}$ ), 4.61 (dd, 1H,  $J = 13.8, 6.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.49 (dd, 1H,  $J = 13.7, 7.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.83 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 3.62 (dd, 1H,  $J = 17.2, 8.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (dd, 1H,  $J = 17.2, 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

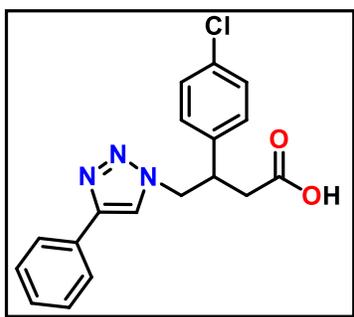
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  169.26 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 152.10 ( $\text{COO}$ ), 142.74 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 137.12 ( $\text{C}_{\text{arom-cl}}$ ), 134.86 ( $\text{C}_{\text{tiofeno}}$ ), 132.60 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.79 ( $\text{C}_{\text{arom-cl}}$ ), 128.15 ( $\text{CH}_{\text{arom-cl}}$ ), 128.11 ( $\text{CH}_{\text{arom-cl}}$ ), 127.95 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.73 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.28 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 125.20 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.85 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 120.11 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 118.88 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 81.74 ( $\text{C}_{\text{CH}_3}$ ), 66.18 ( $\text{CH}_{\text{ph}}$ ), 53.77 ( $\text{NCH}_2$ ), 40.85 ( $\text{CH}^*$ ), 37.51 ( $\text{CH}_2$ ), 27.80 ( $\text{CH}_3$ ), 22.66 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}$ : 520.1336; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}$ : 521.1371.

**(4R)-3-(3-(4-clorofenil)-4-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (F2-82).**

Sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} = -60.7$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ). p.f. 234-236°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.60 (t, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.29 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.87 (a, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) 4.95, (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ph}}$ ), 4.62 (dd, 1H,  $J = 13.7, 6.8$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.54 (dd, 1H,  $J = 13.8, 7.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.84 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 3.65 (dd, 1H,  $J = 16.8, 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (dd, 1H,  $J = 16.8, 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  170.44 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 153.29 ( $\text{COO}$ ), 144.03 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 138.31 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 136.08 ( $\text{C}_{\text{tiofeno}}$ ), 133.80 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.01 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.39 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.34 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.06 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.75 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.74 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 126.45 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 126.07 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 121.33 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 120.19 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 82.91 ( $\text{C}_{\text{CH}_3}$ ), 67.41 ( $\text{CH}_{\text{ph}}$ ), 54.99 ( $\text{NCH}_2$ ), 42.03 ( $\text{CH}^*$ ), 38.43 ( $\text{CH}_2$ ), 29.19 ( $\text{CH}_3$ ), 23.93 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}$ : 520.1336; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}$ : 521.1425.

**7.2.8 Procedimiento general para la remoción del auxiliar quiral 142 de los diastereoisómeros (F1)-80, (F2)-80, (F1)-82 y (F2)-82.**

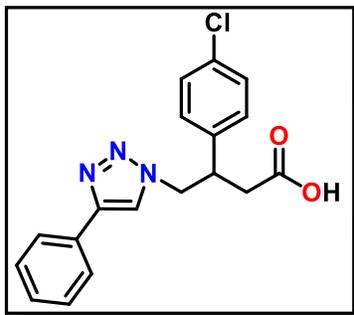
En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó el diastereoisómero correspondiente (1.0 equiv), se disolvió en THF posteriormente se adicionó gota a gota una disolución acuosa de LiOH (2.0 equiv), relación 3:1 disolvente orgánico y disolución de LiOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por un periodo de tiempo el cual fue monitoreado por CCF. Al término de la reacción, se llevaron a cabo extracciones con AcOEt (15 mL) y agua (10 mL), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se trató con HCl 1M (pH = 2), seguido se agregó AcOEt (15 mL) y se realizaron extracciones (2X15 mL), las fases orgánicas se juntaron y secaron  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se concentró a presión reducida y se obtuvo el producto de reacción.

**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoico (F1-80e).**

Sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} = +70.7$  (c 1.0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). p.f. 202-204°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  8.04 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.71 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.31 (m, 7H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.78 (dd, 1H,  $J = 13.7, 6.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.63 (dd, 1H,  $J = 13.7, 8.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J = 17.2, 8.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.74 (dd, 1H,  $J = 17.2, 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  174.63 ( $\text{CO}$ ), 148.67 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 140.19 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.29 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.61 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 130.54 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ),

129.97 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.81 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.37 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.77 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.67 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.75 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 55.89 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.75 ( $\text{CH}^*$ ), 38.47 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 341.0931; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 342.1006.

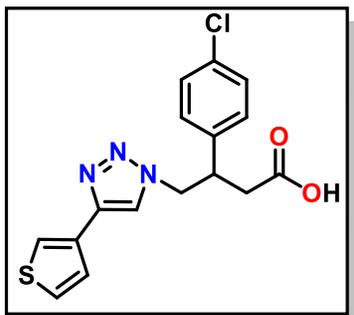
**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) butanoico (F2-80e).**



Sólido blanco.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.1$  (c 1.02,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). p.f. 203-205°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  8.04 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.71 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.31 (m, 7H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.78 (dd, 1H,  $J = 13.7, 6.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.64 (dd, 1H,  $J = 13.7, 8.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J = 17.2, 8.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 (dd, 1H,  $J = 17.2, 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  174.71 ( $\text{CO}$ ), 148.68 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 140.22 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.29 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.62 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 130.56 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ),

129.99 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.81 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.38 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.67 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.76 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 55.91 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.80 ( $\text{CH}^*$ ), 38.54 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 341.0931; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 342.1022.

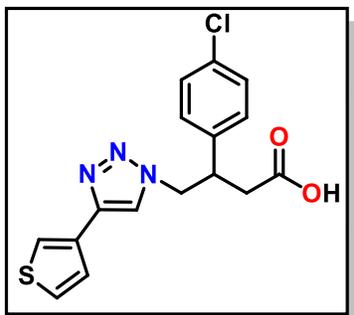
**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-(tiofen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) butanoico (F1-82e).**



Sólido beige.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76.2$  (c 1.02,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). p.f. 217-219°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.96 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.66 (dd, 1H,  $J = 2.9, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.47 (dd, 1H,  $J = 5.1, 2.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.39 (dd, 1H,  $J = 5.1, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.24 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.76 (dd, 1H,  $J = 13.7, 6.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.62 (dd, 1H,  $J = 13.7, 8.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.79 (dd, 1H,  $J = 17.2, 8.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.76 (dd, 1H,  $J = 17.2, 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  174.72

( $\text{CO}$ ), 144.91 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 140.21 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.29 ( $\text{C}_{\text{tiofeno}}$ ), 132.73 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 130.54 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.81 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 127.62 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 126.71 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 122.53 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 122.19 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 55.86 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.79 ( $\text{CH}^*$ ), 38.56 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : 347.0495; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : 348.0568.

**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(4-(tiofen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) butanoico (F2-82e).**



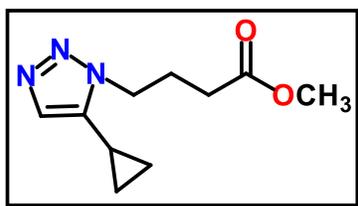
Sólido beige.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82.6$  (c 1.03,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). p.f. 218-220°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.96 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.66 (dd, 1H,  $J = 2.9, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.47 (dd, 1H,  $J = 5.1, 2.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.39 (dd, 1H,  $J = 5.1, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.21 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.76 (dd, 1H,  $J = 13.7, 6.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.62 (dd, 1H,  $J = 13.7, 8.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.78 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.79 (dd, 1H,  $J = 17.2, 8.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.76 (dd, 1H,  $J =$

17.2, 5.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  174.68 (CO), 144.89 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 140.19 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.19 ( $\text{C}_{\text{tiofeno}}$ ), 132.71 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 130.52 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.80 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 127.62 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 126.71 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 122.53 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 122.19 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 55.85 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.76 ( $\text{CH}^*$ ), 38.52 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : 347.0495; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : 348.0551.

### 7.2.9 Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos 143b-g.

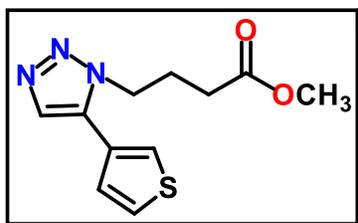
En un matraz redondo provisto de agitación magnética A se pesó el catalizador  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  (20 mol%), se purgo con  $\text{N}_2$  y se disolvió en 1,4-dioxano anhidro. En otro matraz (B) con las mismas características que A se adicione la azida orgánica **115** o **117** (2.0 equiv) y el alquino correspondiente (1.0 equiv); de manera seguida se adicione el contenido del matraz B con ayuda de una cánula al matraz A y se calentó en un baño de aceite a  $60^\circ\text{C}$  por 1 h. La reacción se monitoreo por CCF, al término la mezcla se diluyó con AcOEt (20 mL) y se lavó dos veces con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano y AcOEt (1:1).

#### 4-(5-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (143a).



Se obtuvieron 0.3 g (95% rendimiento) de un líquido viscoso ligeramente amarillo. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.15 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 4.36 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.16 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ciclopropil}}$ ), 0.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 0.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  172.97 (CO), 139.58 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 130.50 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 51.79 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.75 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.55 ( $\text{CH}_2$ ), 24.87 ( $\text{CH}_2$ ), 7.08 ( $2\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 3.77 ( $\text{CH}_{\text{ciclopropil}}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ : 209.1164; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ : 210.1249.

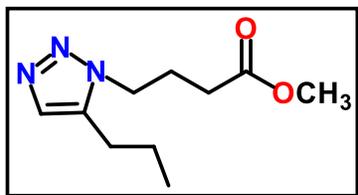
#### 4-(5-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (143b).



Se obtuvieron 0.26 g (96% rendimiento) de un líquido viscoso ligeramente café. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.63 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.43 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.13 (ddd, 1H,  $J = 4.8, 1.5, 0.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 4.40 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.29 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.12 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  172.82 (CO), 133.22 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 133.02 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 127.36 ( $\text{C}_{\text{tiofeno}}$ ), 127.31 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 126.70 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 124.94 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 51.78 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.48 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.50 ( $\text{CH}_2$ ), 25.06 ( $\text{CH}_2$ ), ppm.

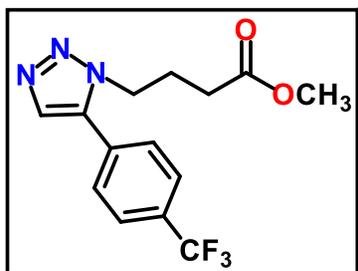
HRMS m/z: calculado  $C_{11}H_{13}N_3O_2S$ : 251.0728; experimental: FAB+  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{14}N_3O_2S$ : 252.0810.

**4-(5-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (143c).**



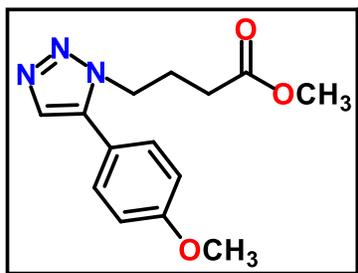
Se obtuvieron 0.25 g (82% rendimiento) de un líquido viscoso ligeramente amarillo. **RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.15 (s, 1H,  $CH_{triazol}$ ), 4.36 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $NCH_2$ ), 3.58 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $CH_2$ ), 2.16 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2$ ), 1.65 (m, 1H,  $CH_{ciclopropil}$ ), 0.98 (m, 2H,  $CH_2$ -ciclopropil), 0.62 (m, 2H,  $CH_2$ -ciclopropil) ppm. **RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  172.97 (CO), 139.58 ( $C_{triazol}$ ), 130.50 ( $CH_{triazol}$ ), 51.79 ( $OCH_3$ ), 46.75 ( $NCH_2$ ), 30.55 ( $CH_2$ ), 24.87 ( $CH_2$ ), 7.08 ( $2CH_2$ -ciclopropil), 3.77 ( $CH_{ciclopropil}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $C_{10}H_{15}N_3O_2$ : 209.1164; experimental: FAB+  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{16}N_3O_2$ : 210.1411.

**4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (143d).**

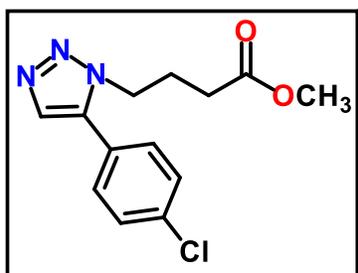


Se obtuvieron 0.43 g (90% rendimiento) de un líquido viscoso color café. **RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.78 (m, 3H,  $CH_{triazol}$ ,  $CH_{arom}$ ), 7.58 (m, 2H,  $CH_{arom}$ ), 4.46 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $NCH_2$ ), 3.60 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.35 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $CH_2$ ), 2.19 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  172.79 (CO), 136.76 ( $C_{triazol}$ ), 133.02 ( $CH_{triazol}$ ), 132.15 ( $C_{arom}$ ), 131.49 ( $C_{arom}$ ), 130.85 ( $CH_{arom}$ ), 129.39 ( $CH_{arom}$ ), 126.46, 126.39, 126.32, 126.25 ( $CF_3$ ), 51.92 ( $OCH_3$ ), 47.60 ( $NCH_2$ ), 30.57 ( $CH_2$ ), 25.32 ( $CH_2$ ), ppm. HRMS m/z: calculado  $C_{14}H_{14}N_3O_2F_3$ : 313.1038; experimental: FAB+  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{15}N_3O_2F_3$ : 314.1141.

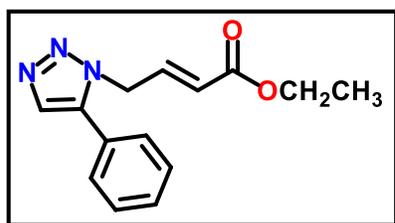
**4-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (143e).**



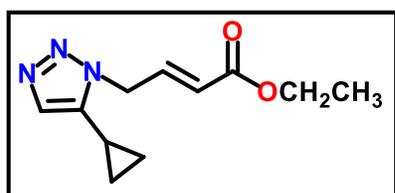
Se obtuvieron 0.17 g (81% rendimiento) de un líquido viscoso color amarillo. **RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.62 (s, 1H,  $CH_{triazol}$ ), 7.30 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $CH_{arom}$ ), 6.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $CH_{arom}$ ), 4.38 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $NCH_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $OCH_3$ -arom), 3.58 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.31 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $CH_2$ ), 2.14 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  172.89 (CO), 160.69 ( $C_{arom-OCH_3}$ ), 137.88 ( $C_{triazol}$ ), 133.07 ( $CH_{triazol}$ ), 130.29 ( $CH_{arom}$ ), 119.20 ( $C_{arom}$ ), 114.77 ( $CH_{arom-OCH_3}$ ), 55.58 ( $OCH_3$ -arom), 51.83 ( $OCH_3$ ), 47.27 ( $NCH_2$ ), 30.73 ( $CH_2CO$ ), 25.30 ( $CH_2$ ), ppm. HRMS m/z: calculado  $C_{14}H_{17}N_3O_3$ : 275.1270; experimental: FAB+  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{18}N_3O_3$ : 276.1366.

**4-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (143f).**

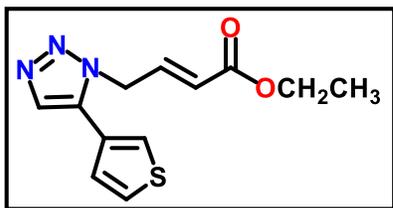
Se obtuvieron 0.11 g (60% rendimiento) de un líquido viscoso color amarillo oscuro. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.64 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 4.37 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 3.56 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.28 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, **CH<sub>2</sub>**), 2.12 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, **CH<sub>2</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 172.78 (**CO**), 136.98 (**C<sub>triazol</sub>**), 136.03 (**C<sub>arom-Cl</sub>**), 133.38 (**CH<sub>triazol</sub>**), 130.26 (**CH<sub>arom-Cl</sub>**), 129.64 (**CH<sub>arom</sub>**), 125.61 (**C<sub>arom</sub>**), 51.89 (**OCH<sub>3</sub>**), 47.44 (**NCH<sub>2</sub>**), 30.62 (**CH<sub>2</sub>CO**), 25.29 (**CH<sub>2</sub>**), ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 279.0775; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 280.0870.

**(E)-4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144a).**

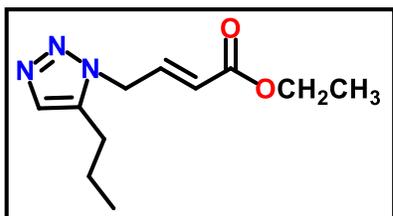
Se obtuvieron 0.12 g (52% rendimiento) de un líquido viscoso color café. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.76 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.50 (m, 3H **CH<sub>arom</sub>**), 7.38 (m, 2H, **CH<sub>arom</sub>**), 7.06 (dt, 1H, *J* = 15.7, 4.9 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.67 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.14 (dd, 2H, *J* = 5.9, 1.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.18 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 165.27 (**CO**), 140.68 (**C<sub>triazol</sub>**), 138.28 (**NCH<sub>vin</sub>**), 133.08 (**CH<sub>triazol</sub>**), 129.83 (**C<sub>arom</sub>**), 129.27 (**CH<sub>arom</sub>**), 128.63 (**CH<sub>arom</sub>**), 126.46 (**CH<sub>vin</sub>**), 124.13 (**CH<sub>arom</sub>**), 60.80 (**OCH<sub>2</sub>**), 48.56 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.16 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 257.1164; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 258.1270.

**(E)-4-(5-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144b).**

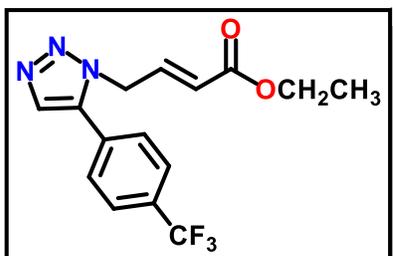
Se obtuvieron 0.28 g (83% rendimiento) de un líquido viscoso color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.31 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.06 (dt, 1H, *J* = 15.7, 5.0 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.67 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.19 (dd, 2H, *J* = 5.0, 1.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.19 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.65 (m, 1H, **CH<sub>ciclopropil</sub>**) 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) 1.05 (m, 2H, **CH<sub>2-ciclopropil</sub>**), 0.72 (m, 2H, **CH<sub>2-ciclopropil</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 165.34 (**CO**), 140.34 (**C<sub>triazol</sub>**), 139.87 (**NCH<sub>vin</sub>**), 130.97 (**CH<sub>triazol</sub>**), 123.93 (**CH<sub>vin</sub>**), 60.85 (**OCH<sub>2</sub>**), 48.28 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.20 (**CH<sub>3</sub>**) 7.00 (**2CH<sub>2-ciclopropil</sub>**), 3.64 (**CH<sub>ciclopropil</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 221.1164; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 222.1233.

**(E)-4-(5-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144c).**

Se obtuvieron 0.20 g (84% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color café. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.79 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.50 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.0 Hz, **CH<sub>tiofeno</sub>**), 7.43 (dd, 1H, *J* = 2.9, 1.3 Hz, **CH<sub>tiofeno</sub>**), 7.18 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, **CH<sub>tiofeno</sub>**), 7.08 (dt, 1H, *J* = 15.7, 4.9 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.64 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.19 (dd, 2H, *J* = 4.7, 2.0 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.18 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 165.32 (**CO**), 140.66 (**C<sub>triazol</sub>**), 133.67 (**NCH<sub>vin</sub>**), 133.13 (**CH<sub>triazol</sub>**), 127.70 (**CH<sub>tiofeno</sub>**), 127.26 (**CH<sub>tiofeno</sub>**), 126.31 (**C<sub>tiofeno</sub>**), 125.18 (**CH<sub>vin</sub>**), 124.16 (**CH<sub>tiofeno</sub>**), 60.96 (**OCH<sub>2</sub>**), 48.83 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.24 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 263.0728; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 264.0792.

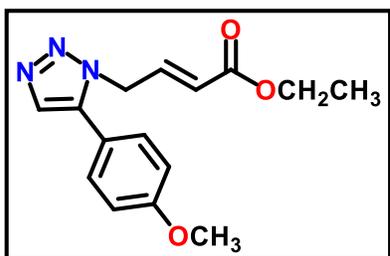
**(E)-4-(5-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144d).**

Se obtuvieron 0.060 g (44% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.48 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 6.97 (dt, 1H, *J* = 15.7, 5.0 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.67 (dt, 1H, *J* = 15.3, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.04 (dd, 2H, *J* = 4.9, 1.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.15 (c, 2H, *J* = 7.3 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 2.52 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>2-propil</sub>**) 1.67 (h, 2H, *J* = 7.3 Hz, **CH<sub>2-propil</sub>**), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3-etil</sub>**) 0.97 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, **CH<sub>3-propil</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 165.39 (**CO**), 140.38 (**C<sub>triazol</sub>**), 137.49 (**NCH<sub>vin</sub>**), 132.61 (**CH<sub>triazol</sub>**), 123.95 (**CH<sub>vin</sub>**), 60.85 (**OCH<sub>2</sub>**), 48.21 (**NCH<sub>2</sub>**), 25.11 (**CH<sub>2-propil</sub>**), 21.52 (**CH<sub>2-propil</sub>**), 14.28 (**CH<sub>3</sub>**), 13.85 (**CH<sub>3-propil</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 223.1321; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 224.1376.

**(E)-4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144e).**

Se obtuvieron 0.06 g (50% rendimiento) de un sólido color café. p.f = 68-69°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.83 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.06 (dt, 1H, *J* = 15.7, 4.9 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.66 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.15 (dd, 2H, *J* = 4.9, 1.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.19 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 165.27 (**CO**), 150.43 (**C<sub>triazol</sub>**), 140.32 (**NCH<sub>vin</sub>**), 137.07 (**C<sub>arom</sub>**), 133.70 (**CH<sub>triazol</sub>**), 130.31 (**C<sub>arom-CF3</sub>**), 129.27 (**CH<sub>arom</sub>**), 129.21 (**CH<sub>arom</sub>**), 126.56, 126.49, 126.42, 126.34 (**CF<sub>3</sub>**), 124.56 (**CH<sub>vin</sub>**), 61.10 (**OCH<sub>2</sub>**), 48.88 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.28 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: 325.1038; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: 326.1134.

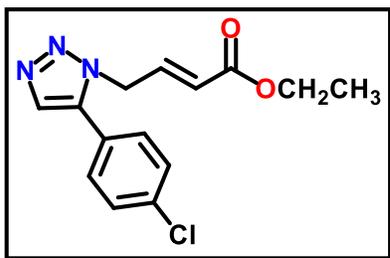
**(E)-4-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144f).**



Se obtuvieron 0.11 g (53% rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo oscuro. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.72 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.30 (m, 2H, **CH<sub>arom</sub>**), 7.02 (m, 3H, **CH<sub>arom</sub>**, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.66 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.10 (dd, 2H, *J* = 4.8, 1.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.18 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 3.87 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

δ 165.48 (**CO**), 160.91 (**C<sub>arom</sub>-OCH<sub>3</sub>**), 140.93 (**NCH<sub>vin</sub>**), 138.25 (**C<sub>triazol</sub>**), 133.00 (**CH<sub>triazol</sub>**), 130.16 (**CH<sub>arom</sub>**), 124.23 (**C<sub>arom</sub>**), 118.63 (**CH<sub>vin</sub>**), 114.88 (**CH<sub>arom</sub>-OCH<sub>3</sub>**), 60.97 (**OCH<sub>2</sub>**), 55.60 (**OCH<sub>3</sub>**), 48.57 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.31 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 287.1270; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 288.1339.

**(E)-4-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-enoato de etilo (144g).**



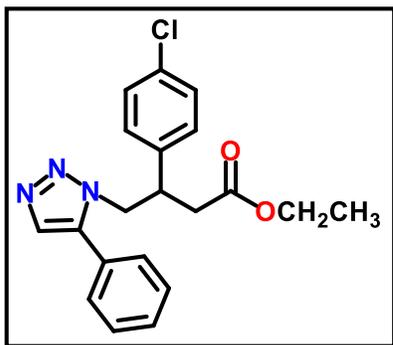
Se obtuvieron 0.04 g (19% rendimiento) de un sólido color amarillo. p.f = 50-52 °C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.77 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **CH<sub>arom</sub>**), 7.04 (dt, 1H, *J* = 15.7, 4.9 Hz, **NCH<sub>vin</sub>**), 5.65 (dt, 1H, *J* = 15.7, 1.9 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 5.12 (dd, 2H, *J* = 4.9, 1.9 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.19 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, **OCH<sub>2</sub>**), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 165.29 (**CO**), 140.51 (**NCH<sub>vin</sub>**), 137.31 (**C<sub>triazol</sub>**), 136.31 (**C<sub>arom</sub>-Cl**), 133.35 (**CH<sub>triazol</sub>**), 130.03 (**CH<sub>arom</sub>**), 129.72 (**CH<sub>arom</sub>**), 124.99 (**CH<sub>vin</sub>**), 124.38 (**CH<sub>arom</sub>**), 61.02 (**OCH<sub>2</sub>**), 48.71 (**NCH<sub>2</sub>**), 14.27 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 291.0775; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 292.0848.

**7.2.10 Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos β-sustituidos (145a-b).**

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó CuI (4.0 equiv), se suspendió en éter anhidro y se mantuvo en agitación continua a 0°C bajo atmósfera de inerte. En otro matraz con las mismas características se pesó Mg metálico (8.0 equiv), se añadió catalíticamente I<sub>2</sub>, se suspendió en éter anhidro se añadió lentamente 1-bromo-4-clorobenceno (8.0 equiv) disuelto en éter anhidro y se mantuvo en agitación en un rango de 0°C a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Posteriormente el reactivo de Grignard formado fue agregado a la suspensión de CuI. En un vial se pesó el sustrato α,β-insaturado (1.0 equiv) y se disolvió en éter anhidro a temperatura ambiente, seguido fue adicionado lentamente vía cánula a la suspensión del cuprato a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C por 30 min y posteriormente por un periodo de 24 h a

temperatura ambiente. Al término de la reacción, se adicionó 50 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL), las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con un sistema de disolventes hexano:AcOEt.

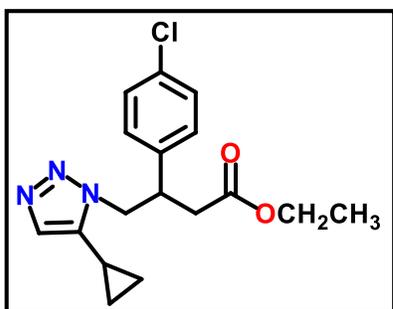
**3-(4-clorofenil)-4-(5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de etilo (145a).**



Se obtuvieron 0.07 g (26% rendimiento) de un sólido color ligeramente amarillo. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.57 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.43 (m, 3H  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.07 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.77 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.65 (dd, 1H,  $J = 13.8$ , 6.9 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.47 (dd, 1H,  $J = 13.7$ , 7.6 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.01 (dc, 2H,  $J = 7.1$ , 1.8 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.69 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.75 (dd, 1H,  $J = 16.0$ , 6.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.64 (dd, 1H,  $J = 16.0$ , 8.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.13 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  170.99

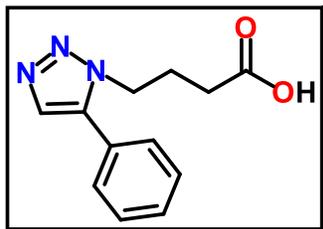
(CO), 138.58 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 137.93 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.43 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.10 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 129.58 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.09 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.95 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 128.86 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 126.84 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 60.92 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.70 ( $\text{NCH}_2$ ), 42.06 ( $\text{CH}^*$ ), 37.68 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 14.22 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**3-(4-clorofenil)-4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de etilo (145b).**



Se obtuvieron 0.04 g (20% rendimiento) de un sólido color beige. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.25 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 7.17 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.62 (dd, 1H,  $J = 13.8$ , 7.3 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.49 (dd, 1H,  $J = 13.8$ , 7.1 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.04 (dc, 2H,  $J = 7.1$ , 1.9 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.85 (dd, 1H,  $J = 16.2$ , 6.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.76 (dd, 1H,  $J = 16.2$ , 8.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.34 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ciclopropil}}$ ), 1.16 (t, 3H,  $J$

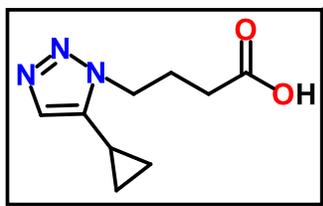
$= 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 0.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  171.22 (CO), 140.19 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 138.45 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 133.53 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 130.51 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.14 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.06 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 60.94 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.38 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.81 ( $\text{CH}^*$ ), 37.65 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 14.23 ( $\text{CH}_3$ ), 7.26 ( $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 7.09 ( $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 3.70 ( $\text{CH}_{\text{ciclopropil}}$ ) ppm.

**Ácido 4-(5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (146).**

A una solución de fenilacetileno (1.2 equiv) en THF anhidro a -78°C, se agregó una solución de *n*-BuLi en hexano (2.5 M, 2.0 equiv). La mezcla se agitó por 10 minutos, lentamente se agregó una solución de azida 110a (1.0 equiv) en THF y la temperatura se mantuvo a -78°C por 2 horas y 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se terminó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se realizaron extracciones con AcOEt (2X15 mL). La fase acuosa se trató con HCl 1M y se lavó con AcOEt. Las fases orgánicas se combinan, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (1:1 Hx-AcOEt). Se obtuvieron 0.2 g (54% de rendimiento) de un sólido blanco. p. f = 106-108°C. **RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz)** δ 7.77 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 7.52 (a, 5H, *CH*<sub>arom</sub>), 5.00 (a, 1H, *OH*), 4.49 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 2.29 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>CO), 2.09 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz)** δ 175.82 (*CO*), 139.78 (*C*<sub>triazol</sub>), 133.77 (*CH*<sub>triazol</sub>), 130.79 (*C*<sub>arom</sub>), 130.30 (*CH*<sub>arom</sub>), 130.00 (*CH*<sub>arom</sub>), 127.96 (*CH*<sub>arom</sub>), 51.71 (*NCH*<sub>2</sub>), 31.28 (*CH*<sub>2</sub>CO), 26.13 (*CH*<sub>2</sub>) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 231.1008; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 232.1078.

**7.2.11 Procedimiento general para la hidrólisis básica de los esteres 143a-f y 145a-b.**

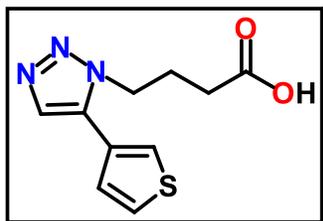
En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó el éster (1.0 equiv), se disolvió en THF o CH<sub>3</sub>OH posteriormente se adicionó gota a gota una disolución de LiOH (2.0 equiv), relación 3:1 disolvente orgánico y disolución de LiOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por un periodo de tiempo el cual fue monitoreado por CCF. Al término de la reacción, la mezcla se evaporó hasta sequedad y se realizaron lavados con AcOEt y agua. La fase acuosa se acidificó con HCl 1M hasta pH 3, se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL), la fase orgánica se separó y secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, finalmente se concentró a presión reducida.

**Ácido 4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (147).**

La reacción se completó en 24 h con 6.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.18 g (78% de rendimiento) de un sólido cristalino ligeramente color amarillo. p. f = 67-68°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.26 (s, 1H, *CH*<sub>triazol</sub>), 4.44 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, *NCH*<sub>2</sub>), 2.42 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>CO), 2.22 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 1.71 (m, 1H, *CH*<sub>ciclopropil</sub>), 1.04 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-ciclopropil), 0.68 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-ciclopropil) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 177.02 (*CO*),

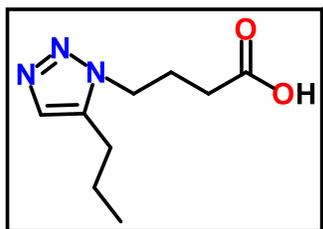
140.16 (**C<sub>triazol</sub>**), 130.05 (**CH<sub>triazol</sub>**), 47.05 (**NCH<sub>2</sub>**), 30.76 (**CH<sub>2</sub>CO**), 24.80 (**CH<sub>2</sub>**), 7.26 (2**CH<sub>2</sub>**-ciclopropil), 3.81 (**CH<sub>ciclopropil</sub>**) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 195.1008; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 196.1101.

**Ácido 4-(5-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (148).**



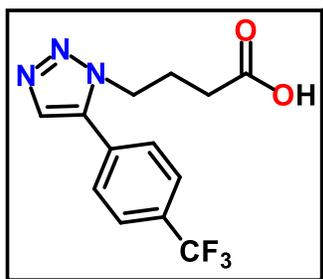
La reacción se completó en 24 h con 6.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.20 g (84% de rendimiento) de un sólido cristalino ligeramente color beige. p.f = 128-130°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.74 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.60 (dd, 1H, *J* = 2.9, 1.4 Hz, **CH<sub>tiofeno</sub>**), 7.53 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.9 Hz, **CH<sub>tiofeno</sub>**), 7.24 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz, **CH<sub>tiofeno</sub>**), 4.51 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 2.39 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CO**), 2.20 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 174.61 (**CO**), 133.55 (**C<sub>triazol</sub>**), 132.64 (**CH<sub>triazol</sub>**), 127.45 (**CH<sub>tiofeno</sub>**), 127.17 (**CH<sub>tiofeno</sub>**), 126.19 (**C<sub>tiofeno</sub>**), 125.22 (**CH<sub>tiofeno</sub>**), 47.71 (**NCH<sub>2</sub>**), 30.50 (**CH<sub>2</sub>CO**), 24.99 (**CH<sub>2</sub>**) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 237.0572; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 238.0659.

**Ácido 4-(5-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (149).**



La reacción se completó en 24 h con 4.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.14 g (66% de rendimiento) de un sólido cristalino ligeramente color café. p. f = 66-68°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 10.18 (a, 1H, **OH**), 7.50 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 4.36 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 2.63 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, **CH<sub>2</sub>-propil**), 2.46 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CO**), 2.22 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.71 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>-propil**), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, **CH<sub>3</sub>-propil**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 176.78 (**CO**), 137.62 (**C<sub>triazol</sub>**), 131.80 (**CH<sub>triazol</sub>**), 46.85 (**NCH<sub>2</sub>**), 30.77 (**CH<sub>2</sub>CO**), 25.11 (**CH<sub>2</sub>-propil**), 25.04 (**CH<sub>2</sub>**), 21.63 (**CH<sub>2</sub>-propil**), 13.85 (**CH<sub>3</sub>-propil**) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 197.1164; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 198.1232.

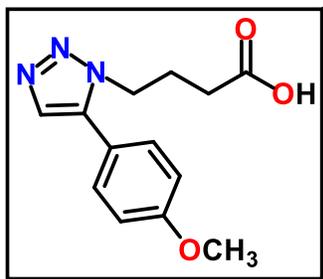
**Ácido 4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico(150).**



La reacción se completó en 2 h con 2.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.32 g (85% de rendimiento) de un sólido color café. p.f = 126-128°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.79 (m, 3H, **CH<sub>triazol</sub>**, **CH<sub>arom-CF3</sub>**), 7.61 (m, 2H, **CH<sub>arom-CF3</sub>**), 4.48 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 2.35 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CO**), 2.18 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 174.48 (**CO**), 136.91 (**C<sub>triazol</sub>**), 133.19 (**CH<sub>triazol</sub>**), 131.38 (**C<sub>arom-CF3</sub>**), 130.32 (**C<sub>arom-CF3</sub>**), 129.28 (**CH<sub>arom-CF3</sub>**), 126.29, 126.22, 126.15, 126.07 (**CF<sub>3</sub>**), 121.00 (**CH<sub>arom-CF3</sub>**), 47.69 (**NCH<sub>2</sub>**), 30.44 (**CH<sub>2</sub>CO**), 25.11

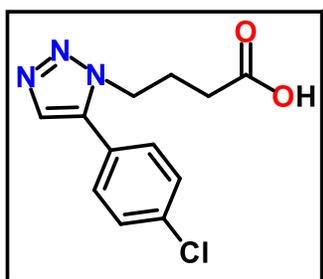
(CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: 299.0882; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: .

**Ácido 4-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (151).**



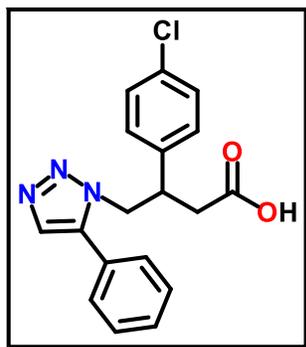
La reacción se completó en 12 h con 2.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.09 g (67% de rendimiento) de un sólido ligeramente color amarillo. p.f = 117-119°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.67 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.49 (d, 1H, J = 8.9 Hz, CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 7.09 (d, 1H, J = 8.9 Hz, CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 4.48 (t, 2H, J = 7.1 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 173.82 (CO), 161.44 (C<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 138.40 (C<sub>triazol</sub>), 133.08 (CH<sub>triazol</sub>), 131.02 (CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 120.24 (C<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 115.38 (CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 47.93 (NCH<sub>2</sub>), 30.83 (CH<sub>2</sub>CO), 25.92 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 261.1113; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: .

**Ácido 4-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (152).**



La reacción se completó en 2 h con 2.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.07 g (91% de rendimiento) de un sólido cristalino color amarillo. p.f = 123-125°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.70 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.50 (d, 1H, J = 8.8 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 7.37 (d, 1H, J = 8.7 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 4.43 (t, 2H, J = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.12 (a, 1H, OH), 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 174.58 (CO), 137.17 (C<sub>triazol</sub>), 136.07 (C<sub>arom-Cl</sub>), 132.99 (CH<sub>triazol</sub>), 130.19 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 129.57 (C<sub>arom-Cl</sub>), 125.15 (C<sub>arom-Cl</sub>), 47.58 (NCH<sub>2</sub>), 30.55 (CH<sub>2</sub>CO), 25.16 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: 265.0618; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: .

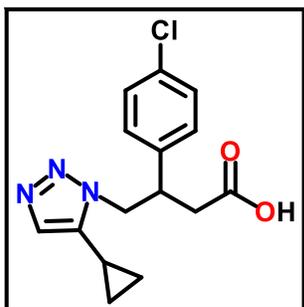
**Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (153).**



La reacción se completó en 12 h con 2.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 3:1. Se obtuvieron 0.04 g (79% rendimiento) de un sólido ligeramente color amarillo. p. f = 202-204°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.63 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.46 (dd, 3H, J = 5.1, 1.9 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.17 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.07 (d, 2H, J = 8.5 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 6.82 (d, 2H, J = 8.5 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 4.68 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.60 (q, 1H, J = 7.4 Hz, CH), 2.79 (dd, 1H, J = 16.4, 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.64 (dd, 1H, J = 16.3, 8.3 Hz, CH<sub>2</sub>CO) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 174.15 (CO), 139.72 (C<sub>triazol</sub>),

133.94 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 130.45 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.14 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.94 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.79 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.44 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.38 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 127.70 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 53.87 ( $\text{NCH}_2$ ), 43.27 ( $\text{CH}^*$ ), 38.15 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 341.0931; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : .

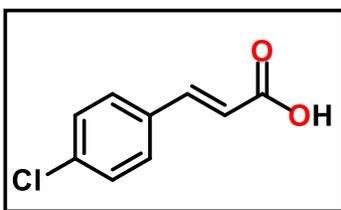
### Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(5-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (154).



La reacción se completó en 12 h con 2.0 equiv. de LiOH, en un sistema de disolventes  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  3:1. Se obtuvieron 0.03 g (84% rendimiento) de un sólido cristalino incoloro. p. f = 115-117°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  9.25 (a, 1H, OH), 7.22 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.03 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.66 (dd, 1H,  $J = 13.8, 7.0$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.49 (dd, 1H,  $J = 13.8, 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.85 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 2.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.31 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ciclopropil}}$ ), 0.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 0.54 (m, 2H,

$\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  174.96 (CO), 140.63 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 138.47 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 133.61 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 130.07 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.21 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.10 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 52.56 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.65 ( $\text{CH}^*$ ), 37.53 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7.36 ( $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 7.21 ( $\text{CH}_2\text{-ciclopropil}$ ), 3.71 ( $\text{CH}_{\text{ciclopropil}}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 305.0931; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : .

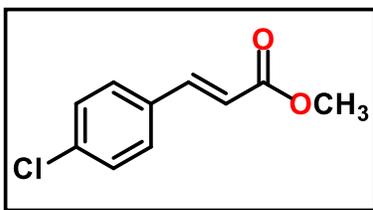
### 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de metilo (155).



Una solución del 4-clorobenzaldehído (5.0 g, 1.0 equiv), ácido malónico (1.25 equiv.) en piridina (5 mL) y piperidina (0.1 equiv) se calentó a reflujo por 2 h. La mezcla resultante se vertió en una solución de HCl 2M (100 mL) y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con agua. Se obtuvieron 5.7 g (88% de rendimiento) de un sólido

blanco. p.f = 242-244°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz)  $\delta$  7.64 (d, 2H,  $J = 13.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.50 (d, 2H,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.58 (s, 1H,  $\text{NCH}_{\text{vin}}$ ), 6.50 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{vin}}$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 50 MHz)  $\delta$  167.50 (CO), 142.59 ( $\text{NCH}_{\text{vin}}$ ), 134.80 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 133.27 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.97 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.00 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 120.14 ( $\text{CH}_{\text{vin}}$ ) ppm.

### (E)-3-(4-clorofenil)acrilato de metilo (156).

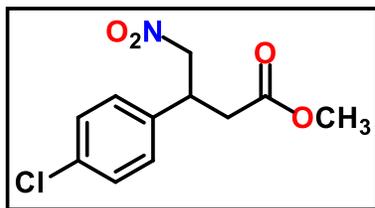


Una solución de **155** (1.0 g, 1.0 equiv) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{OH}$  y se agregó TMSCl (1.39 mL, 2.0 equiv), se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se recristalizó con éter de petróleo. Se obtuvieron 0.85 g (79% de rendimiento) de un sólido blanco cristalino. p.f = 77-79°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

200 MHz)  $\delta$  7.45 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.44 (s, 1H,

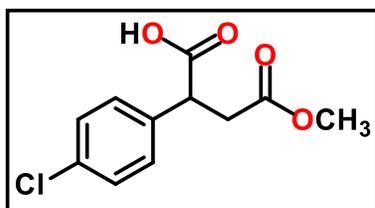
$\text{NCH}_{\text{vin}}$ , 6.36 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{vin}}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  167.30 ( $\text{CO}$ ), 143.56 ( $\text{NCH}_{\text{vin}}$ ), 136.37 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 133.06 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.40 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.34 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 118.58 ( $\text{CH}_{\text{vin}}$ ), 51.94 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

### 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de metilo (157).

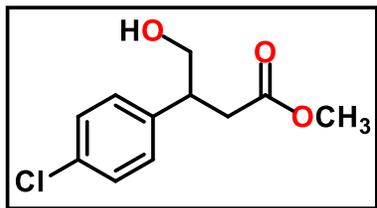


A una solución de **156** (2.0 g, 1.0 equiv) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 mL) fue agregado DBU (2.58 mL, 1.7 equiv) y  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después que la reacción se completó la mezcla fue vertida en agua (30 mL) y se acidificó con HCl 1N hasta  $\text{pH} = 3$ , se estrajo con AcOEt (2X15 mL). Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de NaCl y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía en columna (3:1) Hx-AcOEt. Se obtuvieron 2.63 g (83% de rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso incoloro. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.31 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.17 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.67 (dc, 2H,  $J = 12.9, 7.5$  Hz,  $\text{NO}_2\text{CH}_2$ ), 3.97 (q, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  170.96 ( $\text{CO}$ ), 136.98 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 134.07 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.41 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.90 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 79.26 ( $\text{NO}_2\text{CH}_2$ ), 52.17 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.71 ( $\text{CH}$ ), 37.51 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm.

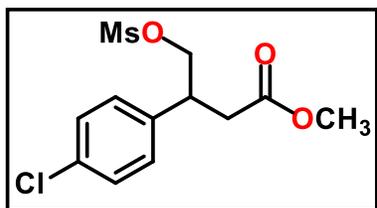
### Ácido 2-(4-clorofenil)-4-metoxi-4-oxobutanoico (158).



Una solución de **157** (0.3 g, 1.0 equiv) en DMSO (2 mL) se agregó  $\text{NaNO}_2$  (0.24 g, 3.0 equiv) y AcOH (0.6 mL, 10 equiv). La mezcla resultante se agitó a  $35^\circ\text{C}$  por 3 h. Después que la reacción se completó se acidificó con una solución acuosa de HCl 1M (3 mL) y el producto se extrajo con éter (3X10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1) Hx-AcOEt. Se obtuvieron 0.19 g (70% de rendimiento) de un sólido cristalino ligeramente amarillo.  $p. f = 116-118^\circ\text{C}$ . **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.58 (a, 1H,  $\text{OH}$ ), 7.31 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.23 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.09 (dd, 1H,  $J = 9.6, 5.7$  Hz,  $\text{CH}$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.15 (dd, 1H,  $J = 17.0, 5.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (dd, 1H,  $J = 17.0, 5.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  178.05 ( $\text{COOH}$ ), 171.81 ( $\text{COOCH}_3$ ), 135.66 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.14 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.49 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.33 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 52.26 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.61 ( $\text{CH}$ ), 37.22 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. HRMS  $m/z$ : calculado  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Cl}$ : 242.0346; experimental:  $\text{FAB}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}$ : .

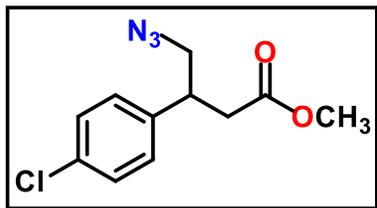
**3-(4-clorofenil)-4-hidroxi-butanoato de metilo (159).**

A una solución de **158** (1.0 g, 1.0 equiv) en THF anhidro (30 mL) a 0°C se agregó Et<sub>3</sub>N (0.74 mL, 1.3 equiv) y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCl (0.6 mL, 1.2 equiv). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 h, posteriormente una solución de NaBH<sub>4</sub> (0.31 g, 2.0 equiv) en agua (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó por 20 minutos a la misma temperatura (0°C). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se neutralizó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, el producto se extrajo con AcOEt (3X10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se concentró y purificó por cromatografía en columna (1:1) Hx-AcOEt. Se obtuvieron 0.60 g (64% de rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso incoloro. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 7.29 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH<sub>arom</sub>), 3.72 (dd, 2H, *J* = 6.4, 4.6 Hz, HOCH<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (m, 1H, CH), 2.82 (dd, 1H, *J* = 15.8, 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.60 (dd, 1H, *J* = 15.8, 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)** δ 172.97 (CO), 139.79 (C<sub>arom</sub>), 132.88 (C<sub>arom-Cl</sub>), 129.23 (CH<sub>arom</sub>), 128.90 (CH<sub>arom</sub>), 66.63 (HOCH<sub>2</sub>), 51.84 (OCH<sub>3</sub>), 43.95 (CH), 37.02 (CH<sub>2</sub>CO) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>Cl: 228.0553; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>Cl: .

**3-(4-clorofenil)-4-((metilsulfonil)oxi)butanoato de metilo (160).**

A una solución de **159** (0.6 g, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) a 0°C se agregó Et<sub>3</sub>N (0.51 mL, 1.4 equiv), MsCl (0.26 mL, 1.3 equiv) y por último DMAP (0.03 g, 0.1 equiv). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 5 minutos y posteriormente a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua (3X10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 0.72 g (89% de rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 7.34 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.66 (dd, 1H, *J* = 9.1, 7.8 Hz, MsOCH<sub>2</sub>), 4.24 (dd, 1H, *J* = 9.1, 7.7 Hz, MsOCH<sub>2</sub>), 3.78 (m, 1H, CH), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.94 (dd, 1H, *J* = 17.5, 8.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.63 (dd, 1H, *J* = 17.5, 8.9 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 176.15 (CO), 138.21 (C<sub>arom</sub>), 133.70 (C<sub>arom-Cl</sub>), 129.44 (CH<sub>arom</sub>), 128.24 (CH<sub>arom</sub>), 73.90 (MsOCH<sub>2</sub>), 52.72 (OCH<sub>3</sub>), 40.66 (MsOCH<sub>3</sub>), 35.77 (CH), 31.73 (CH<sub>2</sub>CO) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>ClS: 306.0329; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>ClS: .

**4-azido-3-(4-clorofenil)butanoato de metilo (161).**



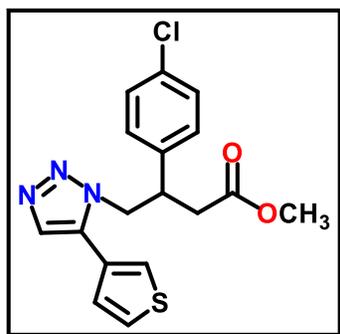
A una solución de **160** (0.7 g, 1.0 equiv) en DMSO (10 mL) se agregó  $\text{NaN}_3$  (0.3 g, 2.0 equiv). La mezcla resultante se agitó a  $80^\circ\text{C}$  por 1 h. La mezcla resultante se extrajo con éter etílico (2X10 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (30 mL). Las fases orgánicas se juntaron y secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo se concentró a presión reducida.

Se obtuvieron 0.5 g (80% de rendimiento) de un líquido ligeramente viscoso color amarillo intenso. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**  $\delta$  7.31 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.17 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (m, 2H,  $\text{N}_3\text{CH}_2$ ), 3.39 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**  $\delta$  171.91 (CO), 139.28 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.41 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.13 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.07 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 56.13 ( $\text{N}_3\text{CH}_2$ ), 51.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.36 ( $\text{CH}$ ), 37.67 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm.

**7.2.12 Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos 162a-e.**

En un matraz redondo provisto de agitación magnética A se pesó el catalizador  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  (20 mol%), se purgó con  $\text{N}_2$  y se disolvió en 1,4-dioxano anhidro. En otro matraz (B) con las mismas características que A se agregó la azida orgánica **161** (1.5 equiv) y el alquino correspondiente (1.0 equiv); de manera seguida se adicionó el contenido del matraz B con ayuda de una cánula al matraz A y se calentó en un baño de aceite a  $60^\circ\text{C}$  por un tiempo determinado. La reacción se monitoreo por CCF al término, la mezcla se diluyó con AcOEt (20 mL) y se lavó dos veces con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano y AcOEt (1:1).

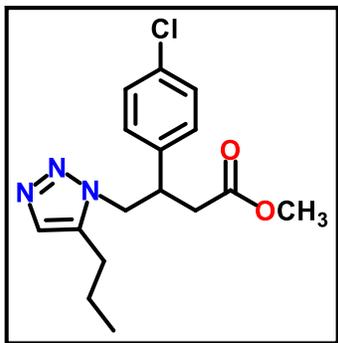
**3-(4-clorofenil)-4-(5-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (162a).**



La reacción se completó en 48 h. Se obtuvieron 0.06 g (31% rendimiento) de un sólido color café. p. f =  $143\text{-}145^\circ\text{C}$ . **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  7.59 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.44 (dd, 1H,  $J = 5.0, 3.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 7.15 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 6.93 (dd, 1H,  $J = 5.0, 1.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 6.85 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.68 (dd, 1H,  $J = 13.8, 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.51 (dd, 1H,  $J = 13.8, 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.70 (q, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.81 (dd, 1H,  $J = 16.2, 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.69 (dd, 1H,  $J = 16.3, 7.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**  $\delta$  171.53 (CO), 137.98 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 133.84 ( $\text{C}_{\text{tiofeno}}$ ), 133.52 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 133.16 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 129.03 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 128.83

( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.34 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 127.30 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 126.58 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 125.23 ( $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$ ), 52.79 ( $\text{NCH}_2$ ), 52.03 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.79 ( $\text{CH}^*$ ), 37.44 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : 361.0652; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : .

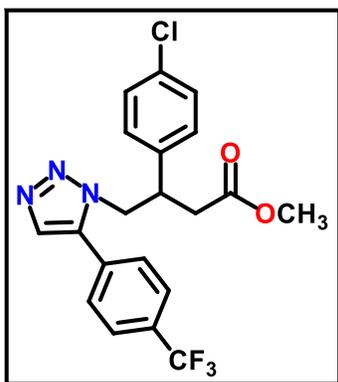
### 3-(4-clorofenil)-4-(5-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (162b).



La reacción se completó en 22 h. Se obtuvieron 0.08 g (35% rendimiento) de un sólido color amarillo. p. f = 55-57°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  7.36 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 7.01 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.50 (dd, 1H,  $J = 13.9, 7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.34 (dd, 1H,  $J = 14.0, 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.77 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.86 (dd, 1H,  $J = 16.4, 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.75 (dd, 1H,  $J = 16.3, 7.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-propil}$ ), 1.55 ( $\text{S}_{\text{ex}}$ , 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-propil}$ ), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-propil}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**

( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  171.71 ( $\text{CO}$ ), 138.39 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 137.85 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 133.70 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 132.02 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 129.23 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.01 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 51.19 ( $\text{NCH}_2$ ), 52.08 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.95 ( $\text{CH}^*$ ), 37.29 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 24.98 ( $\text{CH}_2\text{-propil}$ ), 21.40 ( $\text{CH}_2\text{-propil}$ ), 13.84 ( $\text{CH}_3\text{-propil}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : 321.1244; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : .

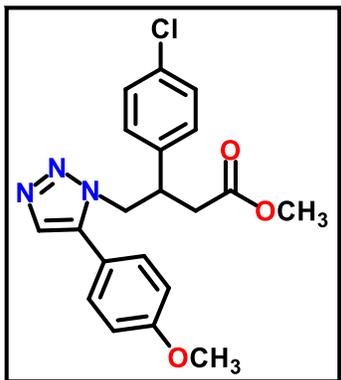
### 3-(4-clorofenil)-4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (162c).



La reacción se completó en 24 h. Se obtuvieron 0.054 g (25% rendimiento) de un sólido cristalino ligeramente amarillo. p. f = 119-121°C. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  7.67 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-CF}_3}$ ), 7.61 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-CF}_3}$ ), 7.07 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 6.73 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 4.72 (dd, 1H,  $J = 13.9, 6.3$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.49 (dd, 1H,  $J = 13.8, 7.7$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.69 (q, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}^*$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.82 (dd, 1H,  $J = 16.3, 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.68 (dd, 1H,  $J = 16.3, 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  171.45 ( $\text{CO}$ ), 137.72 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ),

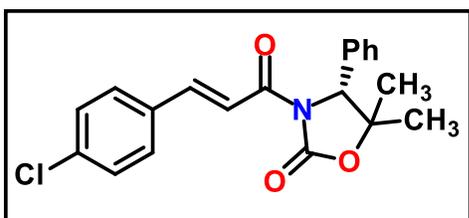
137.41 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 133.78 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.36 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 131.88 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 131.61 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 130.49 ( $\text{C}_{\text{arom-CF}_3}$ ), 129.25 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.11 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 128.81 ( $\text{CH}_{\text{arom-CF}_3}$ ), 126.12, 126.10, 126.07, 126.04 ( $\text{CF}_3$ ), 52.95 ( $\text{NCH}_2$ ), 52.15 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.12 ( $\text{CH}^*$ ), 37.35 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClF}_3$ : 423.0961; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClF}_3$ :

**3-(4-clorofenil)-4-(5-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (162d).**



La reacción se completó en 24 h. Se obtuvieron 0.018 g (20% rendimiento) de un sólido amarillo. p. f = 126-128°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.52 (s, 1H, **CH<sub>triazol</sub>**), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>**), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>**), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **CH<sub>arom-Cl</sub>**), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **CH<sub>arom-Cl</sub>**), 4.62 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.1 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 4.45 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.4 Hz, **NCH<sub>2</sub>**), 3.87 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.70 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz, **CH<sup>\*</sup>**), 3.56 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 2.77 (dd, 1H, *J* = 16.2, 6.9 Hz, **CH<sub>2</sub>CO**), 2.65 (dd, 1H, *J* = 16.2, 8.1 Hz, **CH<sub>2</sub>CO**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 171.54 (**CO**), 160.64 (**C<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>**), 138.42 (**C<sub>arom-Cl</sub>**), 138.09 (**C<sub>triazol</sub>**), 133.49 (**C<sub>arom</sub>**), 133.03 (**CH<sub>triazol</sub>**), 130.25 (**CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>**), 129.03 (**CH<sub>arom-Cl</sub>**), 128.89 (**CH<sub>arom-Cl</sub>**), 118.93 (**C<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>**), 114.57 (**CH<sub>arom-OCH<sub>3</sub></sub>**), (55.62 (**NCH<sub>2</sub>**), 52.59 (**OCH<sub>3-arom</sub>**), 52.05 (**OCH<sub>3</sub>**), 41.99 (**CH<sup>\*</sup>**), 37.51 (**CH<sub>2</sub>CO**) ppm. HRMS *m/z*: calculado C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: 385.1193; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl:

**(*R,E*)-3-(3-(4-clorofenil)acrilóil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (168).**



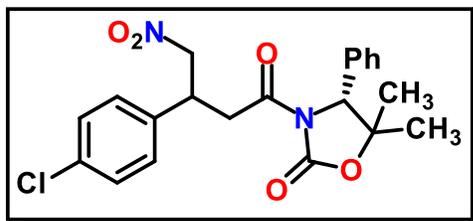
En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó **155** (2.0 g, 1.0 equiv), y se purgo con N<sub>2</sub>; se disolvió en THF anhidro (50 mL) y se colocó en enfriador de inmersión a -78°C. Posteriormente se adiciono gota a gota Et<sub>3</sub>N (1.52 mL, 1.0 equiv), seguido de (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCl (1.34 mL, 1.0 equiv) y se agito a esa temperatura por 15 minutos. Pasado el tiempo se colocó a 0°C y se dejó en agitación por 1 h. En otro matraz con las mismas características se pesó el auxiliar quiral **142** (2.09 g, 1.0 equiv) y se disolvió en THF anhidro (30 mL) y se colocó en agitación a -78°C por 45 minutos, pasado el tiempo se adiciono 1.0 equiv. de *n*-BuLi (4.38 mL, 2.5 M) y se dejó en las mismas condiciones por 15 minutos. Al final se transfirió la solución del matraz con el auxiliar quiral al que contiene la mezcla con el ácido carboxílico racémico utilizando una cánula, el matraz con la mezcla de reacción final se dejó en agitación a -78°C por 1 h y después 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adiciono 50 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 3.3 g (85% rendimiento) de un sólido cristalino color blanco p. f = 131.133°C. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.99 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, **CH<sub>vin</sub>CO**), 7.71 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, **CH<sub>vin</sub>**), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **CH<sub>arom-Cl</sub>**), 7.35 (m, 5H, **CH<sub>arom</sub>**), 7.19 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, **CH<sub>arom-Cl</sub>**), 5.20 (s, 1H, **CH<sup>\*</sup>**), 1.64 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.03 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ

165.02 (CO), 153.49 (NCO), 145.17 (CH<sub>vin</sub>CO), 136.75 (C<sub>arom</sub>), 136.42 (C<sub>arom-Cl</sub>), 133.24 (C<sub>arom-Cl</sub>), 129.97 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 129.35 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 129.11 (CH<sub>arom</sub>), 128.83 (CH<sub>arom</sub>), 126.51 (CH<sub>arom</sub>), 117.89 (CH<sub>vin</sub>), 82.75 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67.48 (PhCH), 29.20 (CH<sub>3</sub>), 23.95 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Cl: 355.0975; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Cl: .

**7.2.13 Procedimiento general para la adición 1,4 de nitrometano al sistema α,β-insaturado 168.**

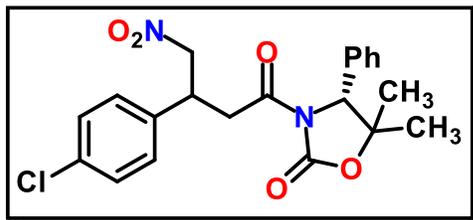
En un matraz redondo provisto de agitación magnética se pesó **168** (1.0 equiv.), y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Posteriormente en otro matraz se colocó CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (2.5 equiv.), DBU (0.2 equiv.) y se agito a temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos, pasado el tiempo se adiciono gota a gota la mezcla de CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> y DBU al matraz con el sistema α,β-insaturado. Se dejo en agitación a temperatura ambiente monitoreándose por CCF. Al finalizar la reacción se agregó HCl 1M y se llevaron a cabo extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua (3X20 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 1.20 g (74% rendimiento). La mezcla de diastereoisómeros obtenida se separó por cromatografía en columna (3:1) Hx:AcOEt.

**(4R)-3-(3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (F1-169).**



Sólido color blanco p. f = 132-134°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.35 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>), 7.27 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 7.09 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH<sub>arom-Cl</sub>), 4.95 (s, 1H, CH<sup>\*</sup>), 4.64 (dd, 1H, J = 12.8, 6.6 Hz, NO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.56 (dd, 1H, J = 12.8, 6.6 Hz, NO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.02 (m, 1H, CH), 3.61 (dd, 1H, J = 17.4, 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 3.30 (dd, 1H, J = 17.4, 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 169.93 (CO), 153.32 (NCO), 137.11 (C<sub>arom</sub>), 135.94 (C<sub>arom-Cl</sub>), 134.03 (C<sub>arom-Cl</sub>), 129.40 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 128.21 (CH<sub>arom-Cl</sub>), 129.04 (CH<sub>arom</sub>), 126.39 (CH<sub>arom</sub>), 83.17 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.35 (NO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 67.18 (PhCH), 39.26 (CH), 38.79 (CH<sub>2</sub>CO), 29.00 (CH<sub>3</sub>), 23.81 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS m/z: calculado C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl: 416.1139; experimental: FAB+ [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl:

**(4R)-3-(3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (F2-169).**



Sólido color blanco p. f = 163-165°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.26 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 6.89 (a, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 5.01 (s, 1H,  $\text{CH}^*$ ), 4.61 (m, 2H,  $\text{NO}_2\text{CH}_2$ ), 4.03 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.71 (dd, 1H,  $J = 16.9, 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.24 (dd, 1H,  $J = 16.8, 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  170.03 (CO), 153.24 (NCO), 136.91 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.75 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 134.01 ( $\text{C}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.38 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.22 ( $\text{CH}_{\text{arom-Cl}}$ ), 129.09 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.83 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.12 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 83.04 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.34 ( $\text{NO}_2\text{CH}_2$ ), 67.23 (PhCH), 39.50 (CH), 38.50 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 29.15 ( $\text{CH}_3$ ), 23.88 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS m/z: calculado  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ : 416.1139; experimental: FAB+  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ : .

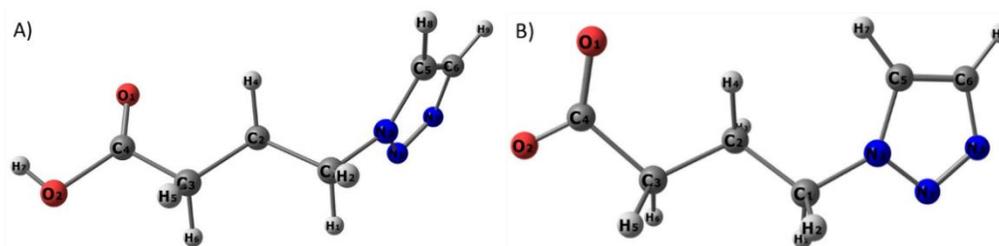
### 7.3 Detalles computacionales.

#### 7.3.1 Análisis conformacional, optimización geométrica y cálculo energético.

Un análisis conformacional de todos los análogos de GABA en su forma neutra y aniónica, incluidos los (*R*) y (*S*), los enantiómeros se realizaron utilizando el campo de fuerza SYBIL.<sup>164</sup> El conformero de mínima energía fue sometido a una optimización de geométrica, sin restricciones de simetría, empleando el método semiempírico PM3.<sup>165</sup> Para asegurar que la estructura corresponda a un mínimo en la superficie de energía potencial, se realizó un análisis de frecuencia armónica. Además, para adquirir un valor energético más preciso y características de densidad electrónica, se aplicó una reoptimización de la geometría, a nivel de precisión de la teoría funcional de densidad, con el funcional híbrido de Becke, Lyn, Yang y Parr (B3LYP),<sup>166</sup> y el conjunto de bases 6-31\*G.<sup>167</sup> Con estos resultados el mapa de potencial electrostático (MPE) fue mostrado en una superficie de isodensidad ( $0,002 e^- / \text{Å}^3$ ) para cada compuesto. El mapa MPE proporciona una percepción del tamaño molecular y la ubicación de las zonas ricas y deficientes de electrones en un compuesto. Además, para evaluar el efecto electrónico causado por los sustituyentes en el anillo de triazol se obtuvo una superficie de potencial electrostático molecular con un valor de -15 kcal/mol. Todos los cálculos y gráficos moleculares se realizaron en el programa SPARTAN'08.<sup>168</sup>

#### 7.3.2 Cálculo de descriptores moleculares.

Para la identificación de las características estructurales y fisicoquímicas de los análogos de GABA, importantes para su actividad inhibitoria sobre la GABA-AT, se realizó un estudio QSAR. Las familias de los descriptores moleculares como los constitucionales, topológicos, geométricos y las propiedades moleculares se calcularon en el software DRAGON 05.<sup>169</sup> La selección de estos descriptores fue según su capacidad para explicar adecuadamente la actividad biológica de los análogos de GABA, y proponer qué enantiómero podría ser el biológicamente activo. Un conjunto de descriptores de mecánica cuántica relacionados con la estructura del triazol se obtuvo con SPARTAN 08. Para este propósito usamos un andamio de triazol como referencia (figura 1S) y evaluamos el efecto de los sustituyentes sobre la distribución electrónica en el anillo de triazol y el grupo carboxilato de cada análogo de GABA.



**Figura 1S.** Geometría optimizada del andamio de triazol A) en su forma neutra y B) aniónica.

Evaluamos el cambio en la distribución electrónica en los átomos del anillo triazol y el grupo carboxílico para las formas neutra (C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, H<sub>8</sub> y H<sub>7</sub>) y aniónica (C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> y H<sub>7</sub>), empleando la estructura optimizada de las moléculas después del cálculo DFT y sus cargas parciales de Mulliken, electrostáticas y naturales.

Para las formas neutras, todos los descriptores fueron empleados para la construcción de los modelos QSAR. Sin embargo, para las formas aniónicas solo se utilizaron los descriptores moleculares de Quantum Mechanicals, ya que el software Dragon no calcula descriptores moleculares para estructuras aniónicas.

### 7.3.3 Construcción y validación de QSAR.

Los modelos matemáticos se construyeron considerando todos los descriptores moleculares como variables independientes y el porcentaje de inhibición de la enzima de GABA-AT de *Pseudomonas* como variable dependiente mediante el algoritmo genético, técnica implementada en MobyDigs 01.<sup>170</sup> Para validar nuestro modelo QSAR, empleamos el coeficiente de determinación ( $R^2$ ), validación cruzada  $R^2$  ( $Q^2$ ), desviación estándar ( $s$ ) y prueba de Fisher ( $F$ ).

$R^2$  es la varianza total de la actividad biológica (en este caso, el porcentaje de inhibición) explicada por un modelo de regresión. Se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (2)$$

donde  $\hat{y}_i$  es el valor estimado de la actividad biológica por el modelo QSAR,  $y_i$  es el valor de la actividad experimental y  $\bar{y}$  corresponde a su promedio. Este parámetro está relacionado con la capacidad de descripción de nuestro modelo QSAR.

$Q^2$  es la varianza explicada en la predicción de nuestro modelo matemático. Se obtiene mediante la ecuación:

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_{i/i})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (3)$$

donde  $\hat{y}_{i/i}$  denota la actividad biológica de la  $i$ -ésima molécula estimada usando un modelo obtenido sin usar la  $i$ -ésima molécula.  $Q^2$  se emplea generalmente para evaluar la capacidad predictiva de los modelos QSAR.  $F$  y  $s$  son parámetros que proporcionan información sobre la probabilidad de que el modelo QSAR ocurra por casualidad (ecuación 4), y cómo la correlación entre la actividad experimental y calculada se ve afectada por el número de moléculas en el estudio (ecuación 5), respectivamente.

$$F = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 / df_M}{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2 / df_E} \quad (4)$$

$$s = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{n - 2} \quad (5)$$

En la ecuación 4  $df_M$  y  $df_E$  son los grados de libertad del modelo (descriptores moleculares en la ecuación) y error, respectivamente. En la ecuación 5,  $n$  representa el número de moléculas en el estudio. El resto de variables en las ecuaciones 4 y 5 se han explicado anteriormente. En el modelo QSAR,  $s$  y  $F$  deben tener el menor y mayor valor posible respectivamente, para garantizar que el modelo QSAR sea fiable. Además, la matriz de correlación de Pearson,  $Q^2_{\text{asintótica}}$ , las reglas de redundancia y sobreajuste se utilizaron, estas han demostrado ser útiles para validar modelos QSAR.

#### 7.3.4 Modelado y refinamiento estructural de homología.

Dado que no está disponible una estructura 3D completa de la enzima GABA-AT de *P. fluorescens*, generamos su modelo estructural de homología. Dado que el sitio catalítico se encuentra en la interfaz del dímero, era necesaria su construcción. Para este propósito, empleamos nuestro método previamente informado para el construcción y refinamiento de este modelo de homología GABA-AT.<sup>80</sup>

#### 7.3.5 Cálculos de acoplamiento molecular.

Se llevaron a cabo los cálculos del acoplamiento molecular de los derivados de triazol con la enzima GABA-AT de *Pseudomonas* utilizando el método empleado en

nuestros trabajos anteriores con el programa Molegro Virtual Docker 6.0.<sup>80</sup> El docking fue realizado sobre el sitio catalítico, utilizando como funciones de búsqueda y puntuación el MolDock Optimizer y MolDock Score [GRID] respectivamente. Los parámetros de las funciones de búsqueda se establecieron como: 20 corridas con un máximo de 4000 iteraciones y 200 individuales (GABA-AT de *Pseudomonas*) por corrida y 400 individuales (para el modelo humano). El método se validó mediante la reproducción del modo de unión experimental del inhibidor de referencia dentro de la estructura cristalina (PDB: 3R4T) con una desviación cuadrática media (RMSD) de 1.7 Å para validar el modelo de *Pseudomonas* (figura 8S, ver anexos) y PDB: **1ohw** con una desviación cuadrática media (RMSD) de 1.3 Å para validar el modelo humano (figura 9S, ver anexos).

## 8. Referencias

- 1) <https://eprints.ucm.es/43893/1/Informe%20NeuroAlianza%20Completo%20v.51.pdf>  
Fecha de consulta: 05/10/2020.
- 2) García-Martín.; G, Serrano-Castro P. J. *Rev Neurol.* **2018**, 67, 249-62.
- 3) Smith, D. B.; Mattson, R. H.; Cramer, J. A.; Collins, J. F.; Novelly, R. A.; Craft, B. *Epilepsia*, **1987**, 28, S50-8.
- 4) Cioffi, C. L.; Guzzo, R. P. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2016**, 34, 3404-3437.
- 5) <https://go.drugbank.com/drugs/DB00313> Fecha de consulta: 05/10/2020.
- 6) Greenfield, L. J.; *Seizure*, **2013**, 22, 589-600.
- 7) Bruton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. Neurotransmisión y sistema nervioso central. *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*, undécima edición; Colombia, **2007**; pp 317.
- 8) Christensen, H. N.; Greene, A. A.; Kakuda, D. K.; MacLeod, C. L. *J. Exp. Biol.* **1994**, 196, 297-305.
- 9) Shelp. B. J.; Bown, A. W.; McLean, M. D. *Trends Plant Sci.* **1999**, 4, 446-452.
- 10) Florez, J.; Armijo, J. A.; Mediavilla, A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. *Farmacología humana*, 3ª edición; Barcelona España, **1998**; pp 409.
- 11) Krnjevic, K. *Physiol. Rev.* **1974**, 54, 418-540.
- 12) (a) Durkin, M. M.; Smith, K. E.; Borden, L. A.; Weinshank, R. L.; Branchek, T. A.; Gustafson, E. L. *Mol. Brain Res.* **1995**, 33, 7-21. (b) Schousboe, A.; Madsen, K. K.; White, H. S. *Future Med. Chem.* **2011**, 3, 183-187.
- 13) (a) Bormann, J. *Trends Neurosci.* **1988**, 11, 112-116. (b) Sigel, E.; Steinmann, M. E. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 40224-40231.
- 14) Bowery, N. G.; Bettler, B.; Froestl, W.; Gallagher, J. P.; Marshall, F.; Raiteri, M.; Bonner, T. I.; Enna, S. J. *Pharmacol. Rev.* **2002**, 54, 247-264.

- 15) Rowley, N. M.; Madsen, K. K.; Schousboe, A.; White, H. S. *Neurochem. Int.* **2012**, *61*, 546-558.
- 16) Walls, A. B.; Eyjolfsson, E. M.; Smeland, O. B.; Nilsen, L. H.; Schousboe, I.; Schousboe, A.; Sonnewald, U.; Waagepetersen, H.S. *J Cereb Blood Flow Metab.* **2011**, *31*, 494–503.
- 17) Walls, A. B.; Nilsen, L. H.; Eyjolfsson, E. M.; Vestergaard, H. T.; Hansen, S. L.; Schousboe, A.; Sonnewald, U.; Waagepetersen, H. S. *J Neurochem.* **2010**, *115*, 1398–1408.
- 18) Kaupmann, K.; Cryan, J. F.; Wellendorph, P.; Mombereau, C.; Sansig, G.; Klebs, K.; Schmutz, M.; Froestl, W.; Van der Putten, H.; Mosbacher, J.; Brauner-Osborne, H.; Waldmeier, P.; Bettler, B. *Eur J Neurosci.* **2003**, *18*, 2722–2730.
- 19) Patrick, G. L. Enzymes as drug targets. An Introduction to Medicinal Chemistry, fourth edition, New York, **2009**; pp 87.
- 20) Silverman, R. B.; Shen, S.; Doubleday, P. F.; Weerawarna, P. M.; Zhu, W.; Kellerher, N. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**.
- 21) Mehta, P. K.; Hale, T. I.; Christen, P. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *214*, 549–561.
- 22) Segel, I. H. *Enzyme Kinetics*; John Wiley & Sons: New York, **1975**.
- 23) (a) Jeremiah, S.; Povey, S. *Ann. Hum. Genet.* **1981**, *45*, 231–236. (b) Durkin, M. M.; Smith, K. E.; Borden, L. A.; Weinshank, R. L.; Branchek, T. A.; Gustafson, E. L. *Mol. Brain Res.* **1995**, *33*, 7–21.
- 24) Salganicoff, L.; DeRobertis, E. *J. Neurochem.* **1965**, *12*, 287–295.
- 25) Silverman, R. B.; Koo, Y. K.; Nandi, D. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *374*, 248-254.
- 26) Kim, Y. T.; Song, Y. H.; Churchich, J. E. *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1997**, *1337*, 248–256.
- 27) Denesyuk, A. I.; Denessiouk, K. A.; Korpela, T.; Johnson, M. S. *J. Mol. Biol.* **2002**, *316*, 155–172.
- 28) Silverman, R. B. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4037–4070.

- 29) Storici, P.; Capitani, G.; De Biase, D.; Moser, M.; John, R. A.; Jansonius, J. N.; Schirmer, T. *Biochemistry* **1999**, *38*, 8628–8634.
- 30) Storici, P.; De Biase, D.; Bossa, F.; Bruno, S.; Mozzarelli, A.; Peneff, C.; Silverman, R. B.; Schirmer, T. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 363–373.
- 31) Yogeeswari, P.; Sriram, D.; Vaigundaragavendran, J. *Curr. Drug Metab.* **2005**, *6*, 127–139.
- 32) Nishino, N.; Fujiwara, H.; Noguchi-Kuno, S. A.; Tanaka, C. *Jpn. J. Pharmacol.* **1988**, *48*, 331–339.
- 33) Aoyagi, T.; Wada, T.; Nagai, M.; Kojima, F.; Harada, S.; Takeuchi, T.; Takahashi, H.; Hirokawa, K.; Tsumita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1748–1749.
- 34) Iversen, L. L.; Bird, E. D.; Mackay, A. V.; Rayner, C. N. *J. Psychiatr. Res.* **1974**, *11*, 255–256.
- 35) Dewey, S. L.; Morgan, A. E.; Ashby, C. R.; Horan, B.; Kushner, S. A.; Logan, J.; Volkow, N. D.; Fowler, J. S.; Gardner, E. L.; Brodie, J. D. *Synapse.* **1998**, *30*, 119–129.
- 36) Gale, K. *Epilepsia* **1989**, *30* (Suppl. 3), S1–S11.
- 37) Van Gelder, N. M.; Elliott, K. A. C. *J. Neurochem.* **1958**, *3*, 139–143.
- 38) Silverman, R. B. *J. Enzyme Inhib.* **1988**, *2*, 73–90.
- 39) Gerlach, A. C.; Krajewski, J. L. *Pharmaceuticals.* **2010**; *3*, 2884–2899.
- 40) Burke, J. R.; Silverman R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9329–9340.
- 41) (a) Silverman, R. B. *Methods Enzymol.* **1995**, *249*, 240–283. (b) Silverman, R. B. *Mechanism-Based Enzyme Inactivation: Chemistry and Enzymology*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1988**; Vols. I and II.
- 42) Silverman, R. B. *The organic chemistry of enzyme-catalyzed reactions*; Academic Press: San Diego, CA, **2000**.
- 43) Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441–445.

- 44) Waterhouse, E. J.; Mims, K. N.; Gowda, S. N. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2009**, *5*, 505–515.
- 45) (a) Tassinari, C. A.; Michelucci, R.; Ambrosetto, G.; Salvi, F. *Arch. Neurol.* **1987**, *44*, 907–910. (b) Browne, T. R.; Mattson, R. H.; Penry, J. K.; Smith, D. B.; Treiman, D. M.; Wilder, B. J.; Ben-Menachem, E.; Miketta, R. M.; Sherry, K. M.; Szabo, G. K. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, *27* (Suppl. 1), 95S–100S. (c) Sivenius, M. R.; Ylinen, A.; Murros, K.; Matilainen, R.; Riekkinen, P. *Epilepsia.* **1987**, *28*, 688–692.
- 46) Sander, J. W.; Hart, Y. M.; Trimble, M. R.; Shorvon, S. D. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1991**, *54*, 435–439.
- 47) Wild, J. M.; Chiron, C.; Ahn, H.; Baulac, M.; Bursztyn, J.; Gandolfo, E.; Goldberg, I.; Goñi, F. J.; Mercier, F.; Nordmann, J.-P.; Safran, A. B.; Schiefer, U.; Perucca, E. *CNS Drugs* **2009**, *23*, 965–982.
- 48) Krauss, G.; Faught, E.; Foroozan, R.; Pellock, J. M.; Sergott, R. C.; Shields, W. D.; Ziemann, A.; Dribinsky, Y.; Lee, D.; Torri, S.; Othman, F.; Isojarvi, J. *Epilepsy Behav.* **2016**, *56*, 15–19.
- 49) Nanavati, S. M.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9341–9349.
- 50) Le, H. V.; Hawker, D. D.; Wu, R.; Doud, E.; Widom, J.; Sanishvili, R.; Liu, D.; Kelleher, N. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4525–4533.
- 51) Silverman, R. B.; Pingsterhaus, J. M.; Qiu, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4725–4728.
- 52) Allan, R. D.; Dickenson, H. W.; Fong, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *122*, 339–348.
- 53) Choi, S.; Storici, P.; Schirmer, T.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1620–1624.
- 54) Choi, S.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4531–4539.
- 55) Pan, Y.; Qiu, J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5292–5293
- 56) (a) Allan, R. D.; Twitchin, B. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 599–604. (b) Allan, R. D., Fong, J. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 855–864. (c) Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1799–1929.

- 57) (a) Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443-470. (b) Ismail, F. M. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27-33.
- 58) Iseki, K. Asymmetric Fluoroalkylation. In *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds*; Soloshonok, V. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **2001**; pp 33-62.
- 59) Lu, H.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7404-7412.
- 60) Yuan, H.; Silverman R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331–1338.
- 61) Clift, M. D.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3122–3125.
- 62) Hawker, D. D.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5763–5773.
- 63) Pan, Y.; Gerasimov, M. R.; Kvist, T.; Wellendorph, P.; Madsen, K. K.; Pera, E.; Lee, H.; Schousboe, A.; Chebib, M.; Brauner-Osborne, H.; Craft, C. M.; Brodie, J. D.; Schiffer, W. K.; Dewey, S. L.; Miller, S. R.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 357–366.
- 64) Lee, H.; Doud, E. H.; Wu, R.; Sanishvili, R.; Juncosa, J. I.; Liu, D.; Kelleher, N. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2628–2640.
- 65) Juncosa, J. I.; Takaya, K.; Le, H. V.; Moschitto, M. J.; Weerawarna, P. M.; Mascarenhas, R.; Liu, D.; Dewey, S. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2151–2164.
- 66) Zigmond, E.; Ya'acov, A. B.; Lee, H.; Lichtenstein, Y.; Shalev, Z.; Smith, Y.; Zolotarov, L.; Ziv, E.; Kalman, R.; Le, H. V.; Lu, H.; Silverman, R. B.; Ilan, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 840–844.
- 67) Hardy, L. W.; Abraham, D. J.; Sapo, M. K. *Structure based drug design. In: Abraham DJ (ed) Burger's medicinal chemistry and drug discovery.* **2003**, Wiley, New Jersey.
- 68) Novikov, F. N.; Chilov, G. G. *Mendeleev Commun*, **2009**, *19*, 237–242.
- 69) Bansal, S. K.; Sinha, B. N.; Khosa, R. L. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 134–146.
- 70) Pinto, A.; Tamborini, L.; Pennacchietti, E.; Coluccia, A.; Silvestri, R.; Cullia, G.; De Micheli, C.; Conti, P.; De Biase, D. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2015**, *31*, 1-7.
- 71) (a) Choi, D.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1907–1916. (b) Tarikogullari, A, H.; Kilic, F. S.; Erol, K.; Pabuccuoglu, V. *Arzneimittelforsch.* **2010**, *60*, 593–598.

- 72) Shakya, A. K.; Kamal, M.; Balaramnavar, V. M.; Bardaweel, S. K.; Naik, R. R.; Saxena, A. K.; Siddiqui, H. H. *Acta Pharm.* **2016**, *66*, 353–372.
- 73) Sahu, M.; Siddiqui, N.; Iqbal, R.; Sharma, V.; Wakode, S. *Bioor. Chem.* **2017**, *74*, 166–178.
- 74) Wang, S.; Deng, X.; Zheng, Y.; Yuan, Y.; Quan, Z.; Guan, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 139.
- 75) (a) Ali, M. R.; Verma, G.; Shaquiquzzaman, M.; Akhter, M.; Alam, M M.; Taibah, J. *Uni. Med. Sci.* **2015**, *10*, 437. (b) Amra, A. E. E.; Sayeda, H. H.; Abdulla, M. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 433. (c) Thakur, D. S.; Rajak, H.; Kumar, P.; Vaishnav, Y. *Acta Pol. Pharm.* **2011**, *68*, 993. (d) Shaquiquzzaman, M.; Khan, S. A.; Amir, M.; Alam, M M. *Saudi Pharm. J.* **2012**, *20*, 149. (e) Alam, O.; Mullick, P.; Verma, S. P.; Gilani, S. J.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2467.
- 76) Sahu, M.; Siddiqui, N.; Sharma, V.; Wakode, S. *Bioor. Chem.* **2018**, *77*, 56–67.
- 77) Gilani, S. J.; Hassan, M. Z.; Imam, S. S.; Kala, C.; Dixit, S. P. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1825–1830.
- 78) (a) Gilani, S. J.; Khan, S. A.; Verma, S. P.; Mullick, P.; Alam, O.; Siddiqui, N. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 332–340. (b) Murtuja, S.; Shaquiquzzaman, M.; Amir, M. *Lett Drug Des Dis.* **2018**, *15*, 398–405. (c) Gagoria, J.; Verma, P. K.; Khatkar, A. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* **2015**, *15*, 11-6.
- 79) (a) Gilani, S. J.; Nagarajan, K.; Dixit, S. P.; Taleuzzaman, M.; Khan, S. A. *Arab J Chem.* **2016**, *9*, S1523–S1531. (b) Hasan, H.; Akhter, M.; Akhter, W. *Med Chem Res.* **2011**, *20*, 1357–1363.
- 80) Tovar-Gudiño E.; Guevara-Salazar J. A.; Bahena-Herrera, J. R.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Martínez, Campos, Z.; Razo-Hernández, R. S.; Santiago, A.; Pastor, N.; Fernández-Zertuche, M. *Molecules.* **2018**, *23*, 1128.
- 81) Wustrow, D. J.; Bryans, J. S. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 149–177.
- 82) Martin, Y. C.; Kofron, J. L.; Traphagen, L. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4350–4358.
- 83) Liu, W.; Peterson, P. E.; Carter, R. J.; Zhou, X.; Langston, J. A.; Fisher, A. J.; Toney, M. D. *Biochemistry*, **2004**, *43*, 10896–10905.

- 84) Rodríguez-Lozada J.; Tovar-Gudiño E.; Guevara-Salazar J. A.; Razo-Hernández, R. S.; Santiago, A.; Pastor, N.; Fernández-Zertuche, M. *Molecules*. **2018**, *23*, 1-31.
- 85) Díaz-Peralta, L.; Razo-Hernández, R. S.; Pastor, N.; Santiago, A.; Guevara-Salazar, J. A.; Fernández-Zertuche, M. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 1071-1079.
- 86) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- 87) Mohammad, A. *Know Res.* **2014**, *1*, 68–78.
- 88) Fokin, V.; Hein, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.
- 89) (a) Bai, X.; Zhou, C. H.; Mi, J. L. *Chem. Res. Appl.*, **2007**, *19*, 721-729. (b) Chang, J. J.; Wang, Y.; Zhang, H. Z.; Zhou, C. H.; Geng, R. X.; Ji, Q. G. *Chem. J. Chinese U.*, **2011**, *32*, 1970-1985.
- 90) (a) Mi, J. L.; Wu, J.; Zhou, C. H. *West China J. Pharm. Sci.*, **2008**, *23*, 84-86. (b) Mi, J. L.; Zhou, C. H.; Bai, X. *Chin. J. Antibiot.*, **2007**, *32*, 587-593. (c) Wang, Y.; Zhou, C. H. *Scientia Sinica Chemica*, **2011**, *41*, 1429- 1456.
- 91) Zech, B., Croetz, H. *J. Indian chem. Soc.* **1981**, *280*, 2923- 2926.
- 92) Siddiqui, N.; Ahsan, W. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 1536-1543.
- 93) Wei, C. X.; Guan, L. P.; Jia, J. H.; Chai, K. Y.; Quan, Z. S. *Arch. Pharmacol. Res.*, **2009**, *32*, 23-31.
- 94) Lankau, H. J.; Unverferth, K.; Grunwald, C.; Hartenhauer, H.; Heinecke, K.; Bernoester, K.; Dost, R.; Egerland, U.; Rundfeldt, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 873-879.
- 95) Siddiqui, N.; Alam, M. S.; Ahsan, W. *Acta Pharm. (Zagreb, Croatia)*, **2008**, *58*, 445-454.
- 96) Zhou, C. H.; Wang, Y. *Curr. Med. Chem.*, **2012**, *19*, 239-280.
- 97) Nair, N.; Kudo, W.; Smith, M. A.; Abrol, R.; Goddard III, W. A.; Reddy, V. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 3957-3961.
- 98) Shi, A.; Huang, L.; Lu, C. J.; He, F.; Li, X. S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 2298-2305.

- 99) Qu, W. C.; Kung, M. P.; Hou, C.; Oya, S.; Kung, H. F. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3380-3387.
- 100) Huber, D.; Hubner, H.; Gmeiner, P. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6860-6870.
- 101) Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. *Bioor. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3511–3531.
- 102) Li, J. C.; Zhang, J.; Rodrigues, M C.; Ding, D. J.; Longo-Figueiró, J. P.; Azevedo-Bentes, R.; Muehlmann, L A.; Jiang, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3881-3885.
- 103) Najafi, Z.; Mahdavi, M.; Saeedi, M.; Karimpour-Razkenari, E.; Edraki, N.; Sharifzadeh, M.; Khanavi, M.; Akbarzadeh, T. *Bioor. Chem.* **2019**, *83*, 303–316.
- 104) Kumari, M. A.; Rao, C. V.; Triloknadh, S. *Res Chem Intermed.* **2018**, *44*, 1989–2008.
- 105) Reddy, C. R.; Tukaram, A. G.; Mohammed, S. Z. *Bioorg Med Chem Lett.* **2018**, *28*, 673–676.
- 106) Giraudó, A.; Krall, J.; Nielsen, B. *Eur J Med Chem.* **2018**, *158*, 311–321.
- 107) (a) Praveena, K. S. S.; Murthy, N. Y. S.; Pal, S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 506–522. (b) Dangroo, N. A.; Dar, A. A.; Shankar, R.; Khuroo, M. A.; Sangwan, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2717–2722. (d) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280–1290.
- 108) (a) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M.H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848–2866. (b) El-Sagheer, A.H.; Brown, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1258–1267.
- 109) (a) Li, H.; Aneja, R.; Chaiken, I. *Molecules*, **2013**, *18*, 9797–9817. (b) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689. (c) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696–2718. (d) Muller, T.; Braese, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11844–11845. (e) Chu, C.; Liu, R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2177–2188. (f) Astruc, D.; Liang, L.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 630–640.
- 110) Ram, V. J.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. *The Chemistry of Heterocycles. Nomenclature and Chemistry of Three-to-Five Membered Heterocycles.* Elsevier, **2017**, pag 360.

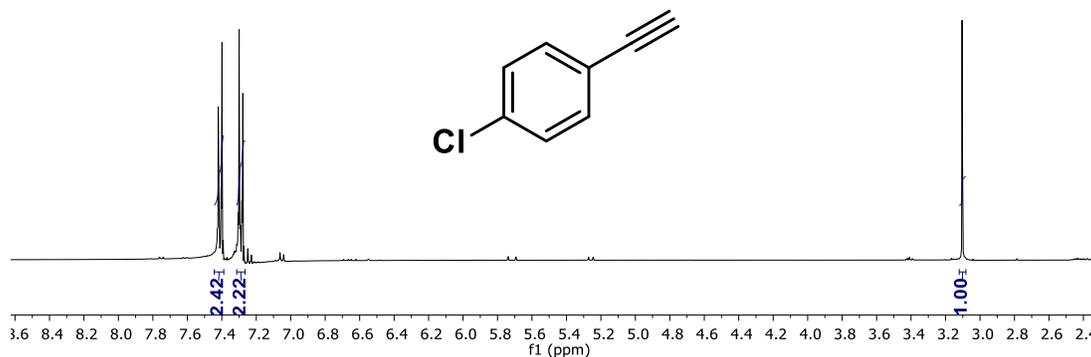
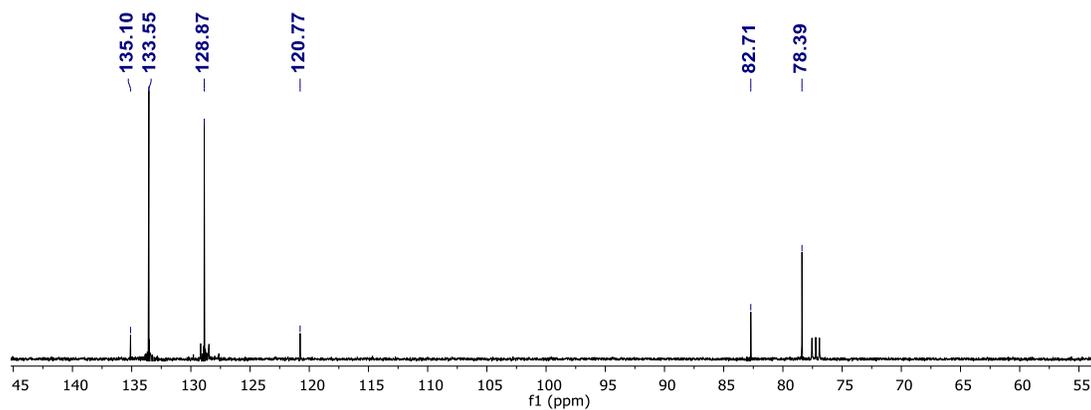
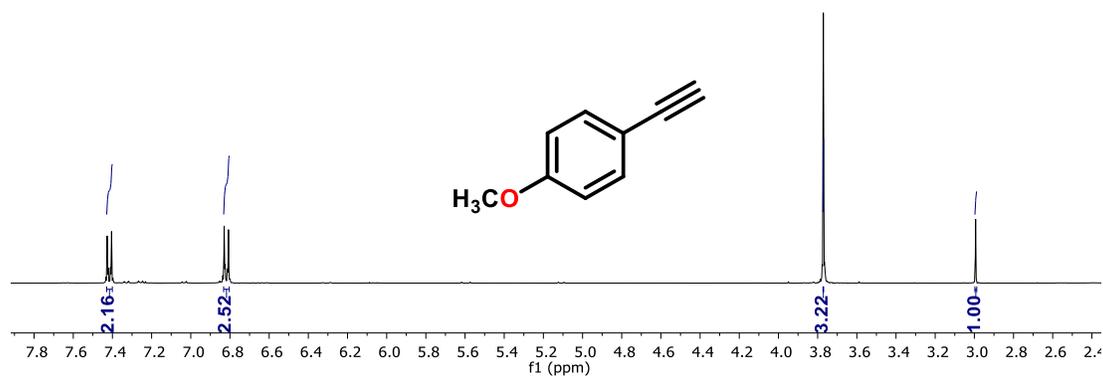
- 111) Dimroth, O.; Fester, G. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 2219.
- 112) Tanaka, Y.; Miller, S. I. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3370.
- 113) Benati, L.; Montecvecchi, P. C.; Spagnolo, P. *Gaz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 249.
- 114) L'abbe, G.; Beenaerts, L. *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 749.
- 115) Mertz, R.; Assche, D. V. *Bull. Soc. Chim. France* **1973**, 3442.
- 116) Khadem, H. E.; Mansour, H. A. R.; Meshreki, M. H. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1329.
- 117) Volkova, N. V.; Tarasov, E. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **2002**, *1*, 1574.
- 118) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- 119) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 565–598.
- 120) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 633–645.
- 121) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1302–1315.
- 122) (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- 123) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.
- 124) Díaz-Díaz, D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Hawker, C. J. *An. Quim.* **2008**, *104(3)*, 173–180.
- 125) Cenini, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Fantauzzi, S.; Piangiolino, C. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 1234–1253.
- 126) (a) Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.*, **2000**, *69*, 957–984. (b) Vrieze, K.; Van Koten, G. *Comprehensive Coordination Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1987**, vol. 2, pp. 189–245.

- 127) (a) Rodionov, V. O.; Presolski, V. I.; Diaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210. (c) Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 4389.
- 128) Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, 3868.
- 129) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- 130) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van-Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
- 131) (a) Mocharla, V. P.; Colasson, B.; Lee, L. V.; Roper, S.; Sharpless, K. B.; Wong, C. W.; Kolb, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 116. (b) Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Massi, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2929. (c) Wroblewski, A. E.; Glowacka, I. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1457. (d) Liu, J.; Numa, M. M. D.; Liu, H.; Huang, S. J.; Sears, P.; Shikhman, A. R.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6273.
- 132) Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.
- 133) Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680-8683.
- 134) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- 135) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.
- 136) Johansson, J. R.; Somfai, T. B.; Stalsmeden, A. S.; Kann, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726–14768.
- 137) Hou, D. R.; Kuan, T. C.; Li, Y. K.; Lee, R.; Huang, K. W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9415-9420.
- 138) (a) Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Schmid, R.; Veiros, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11721. (b) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143.
- 139) Boz, E.; Tüzün, N. S. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2013**, *724*, 167-176.
- 140) Sakar, A.; Middya, T. R.; Jana, A.D. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 2621–2631.
- 141) Corey, E. J.; Fuchs, L. *Tetrahedron Letters*, **1972**, *36*, 3769 – 3772.
- 142) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339–2372.
- 143) <https://en.chem-station.com/reactions-2/2014/03/silyl-protective-groups.html#>.  
Fecha de consulta: 28 de agosto de 2020.
- 144) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

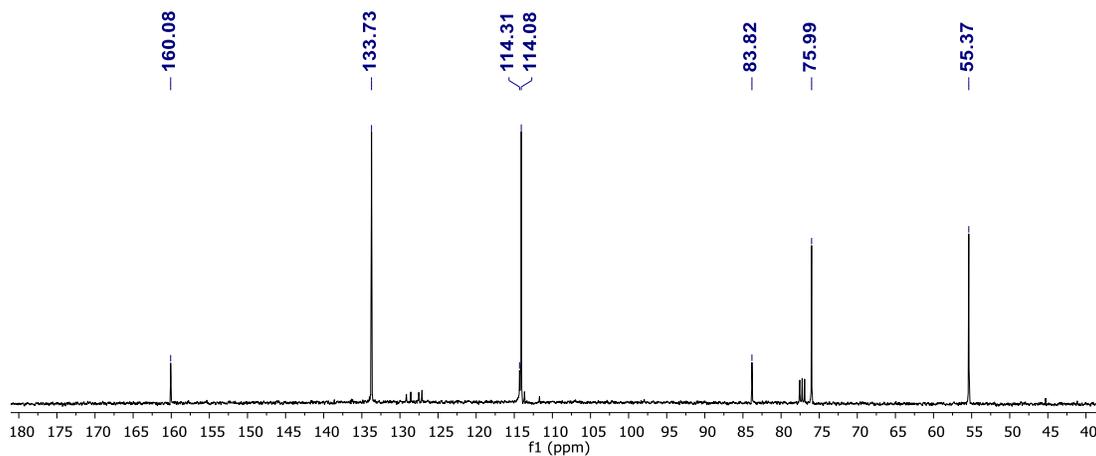
- 145) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6141.
- 146) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Sanganee, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 387–398.
- 147) Davies, S. G.; Sanganee, H. J.; Szolcsanyi, P. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3337-3354.
- 148) Meza-Aviña, M. E.; Patel, M. K.; Lee, C. B.; Dietz, T. J.; Croatt, M. P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2984-2987.
- 149) Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756–8761.
- 150) Bungard, C. J.; Mc Cauley, J. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 702-707.
- 151) Zhi, W.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 537-540.
- 152) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 1017–1047.
- 153) Rajappan, V. P.; Yin, X.; Schneller, S. W. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9889–9895.
- 154) Xingzhong, Z.; Gao, J. J.; Song, J. J.; Ma, S.; Desrosiers, J. N.; Mulder, J. A.; Rodriguez, S.; Herbage, M A.; Haddad, N.; Qu, B.; Fandrick, Q. R.; Grinberg, N.; Lee, H.; Wei, X.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12153 – 12157.
- 155) Reddy, P.; Bandichhor, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3911–3915.
- 156) McGeary, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3319-3322.
- 157) Tale, R. H.; Patil, K. M.; Dapurkar, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3427–3428.
- 158) Kimiyuki Shibuya, Katsumi Kawamine, Chiyoka Ozaki, Tadaaki Ohgiya, Toshiyuki Edano, Yasunobu Yoshinaka, and Yoshihiko Tsunenari. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 10635–10650.
- 159) Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sanchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 2039–2044.
- 160) Jensen, K. L.; Poulsen, P. H.; Donslund, B. S.; Morana, F.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6, 1516-1519.
- 161) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, 23, 3- 25.
- 162) <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/> Fecha de consulta: 15/10/2020.
- 163) <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> Fecha de consulta: 15/10/2020.
- 164) T.A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 490–519.
- 165) J.J.P. Stewart, *J Mol Model* **2007**, 13, 1173-1213.
- 166) Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor Chem Account* **2008**, 120, 215-241.
- 167) G. A. Petterson, T. G. Tensfeldt, J. Montgomery, *J Chem. Phys.* **1991**, 94, 6091-6101.
- 168) Wavefunction, Inc. Spartan'08. Disponible en: [www.wavefun.com](http://www.wavefun.com).
- 169) Talete sri, DRAGON para Windows (Software para cálculo de descriptores moleculares) Version 5.4 -2006 <http://www.talete.mi.it/>

- 170) MobyDigs 01. Todeschini R, Ballabio D, Consonni V, Mauri A, Pavan M. (2004)  
Milano Chemom. QSAR Res.

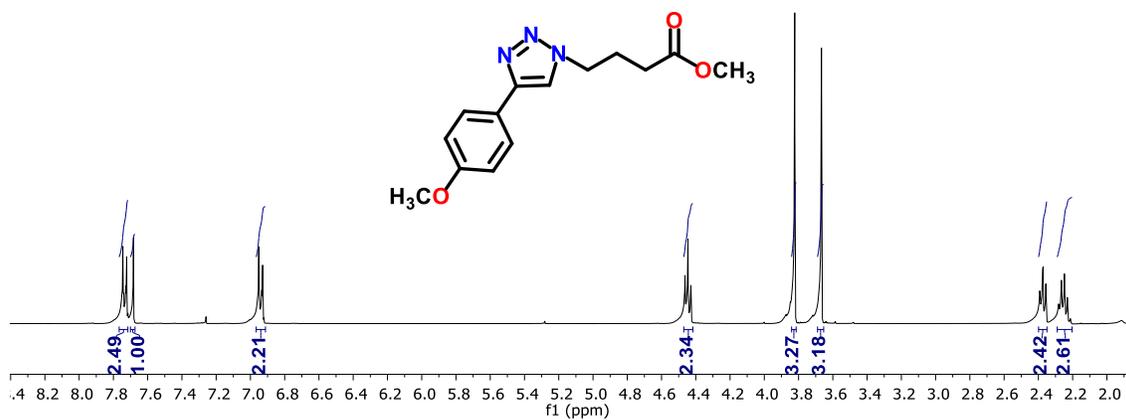
## 9. Anexos

9.1 Espectros de resonancia magnética nuclear:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y 2D de los compuestos sintetizados.RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **110**.RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **110**.

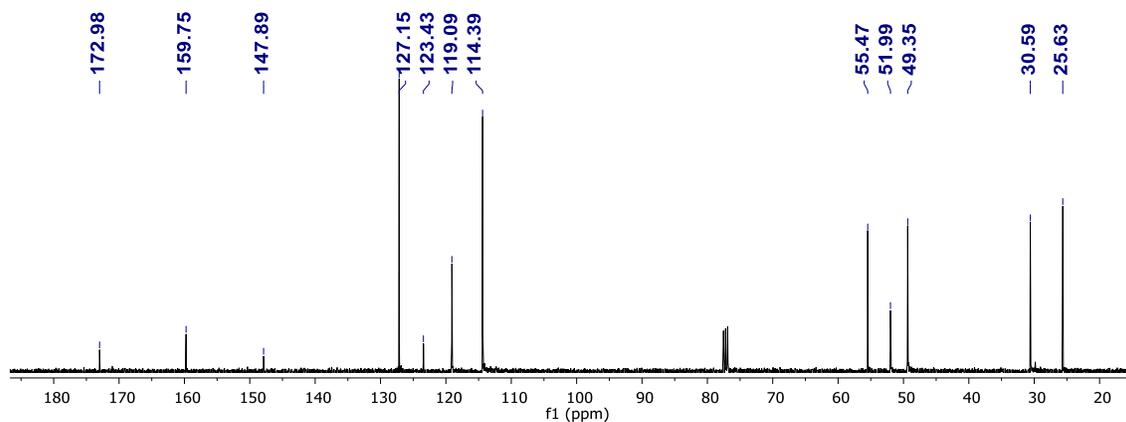
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **111**.



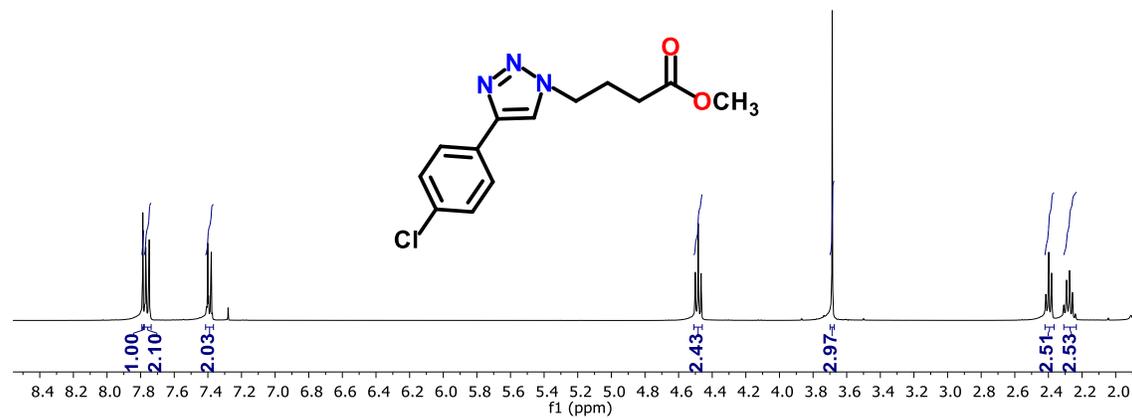
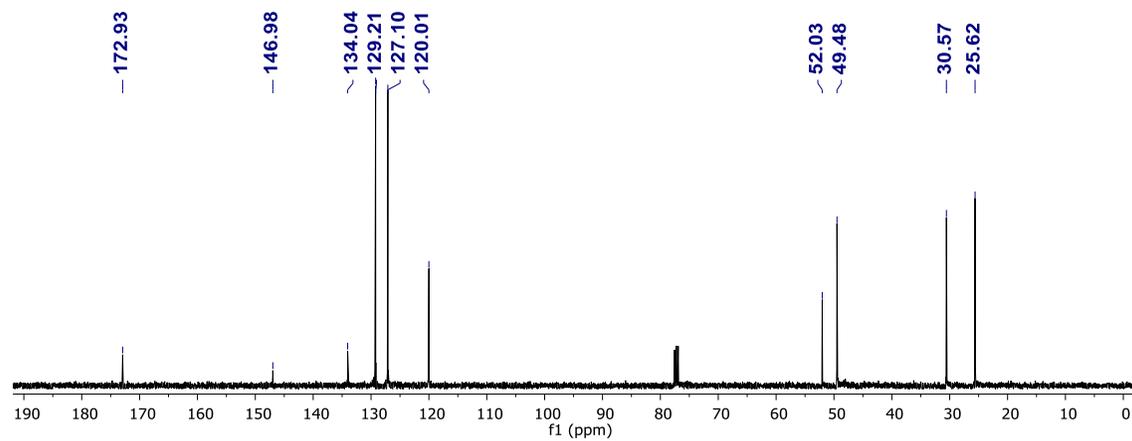
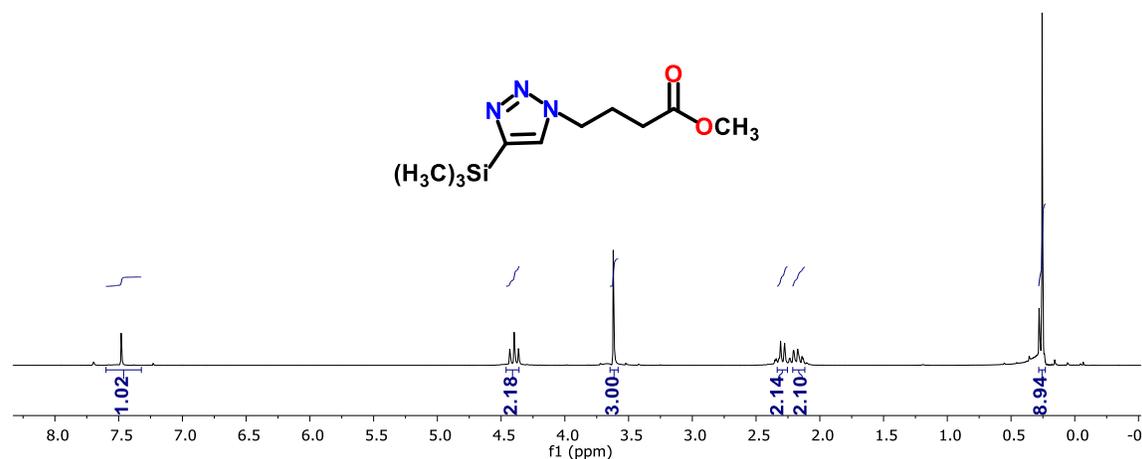
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **111**.

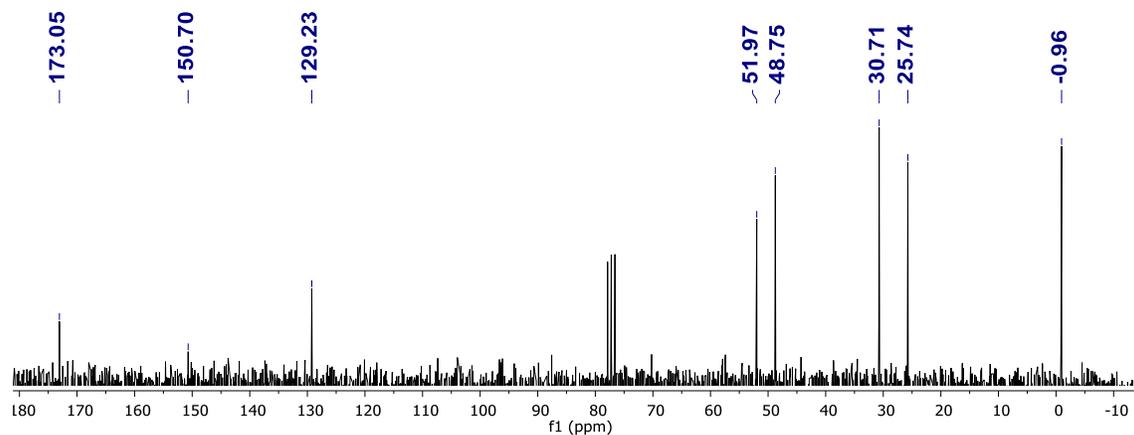
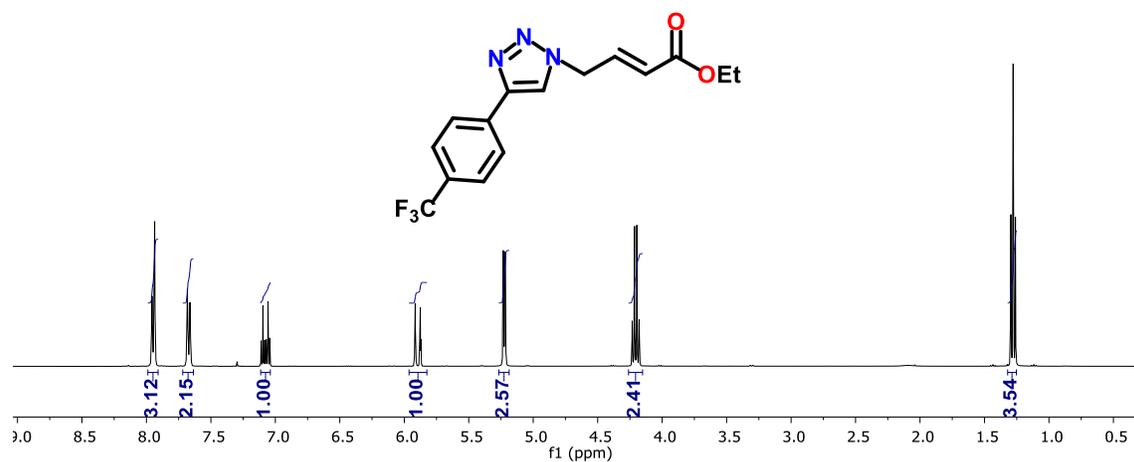
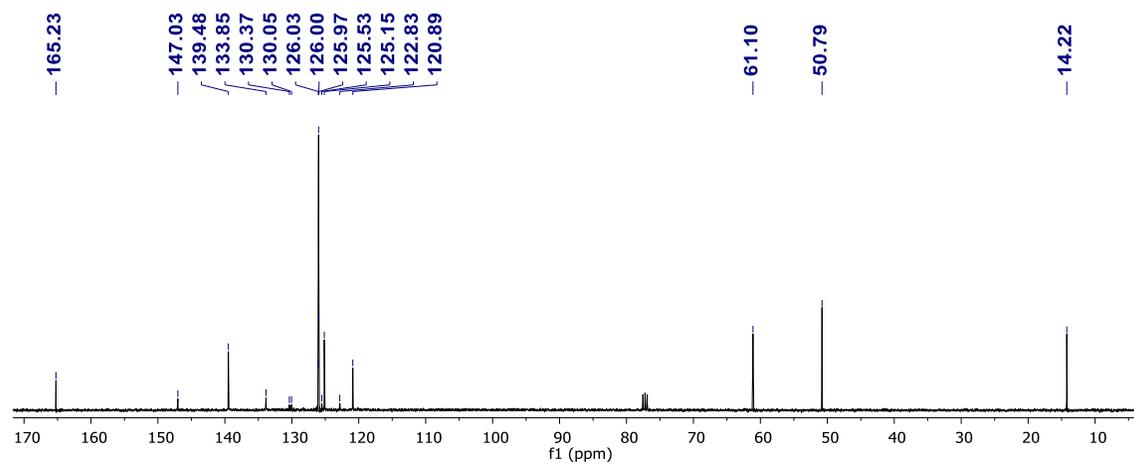


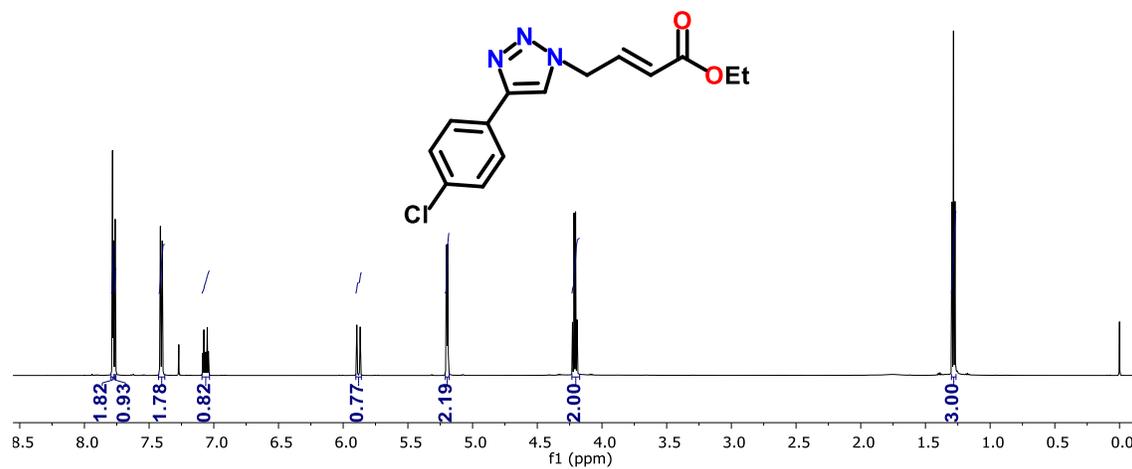
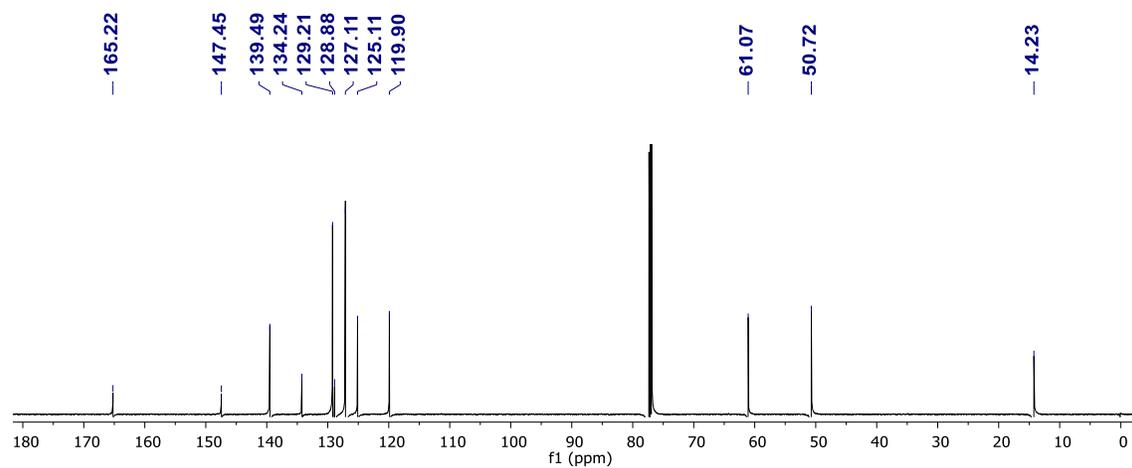
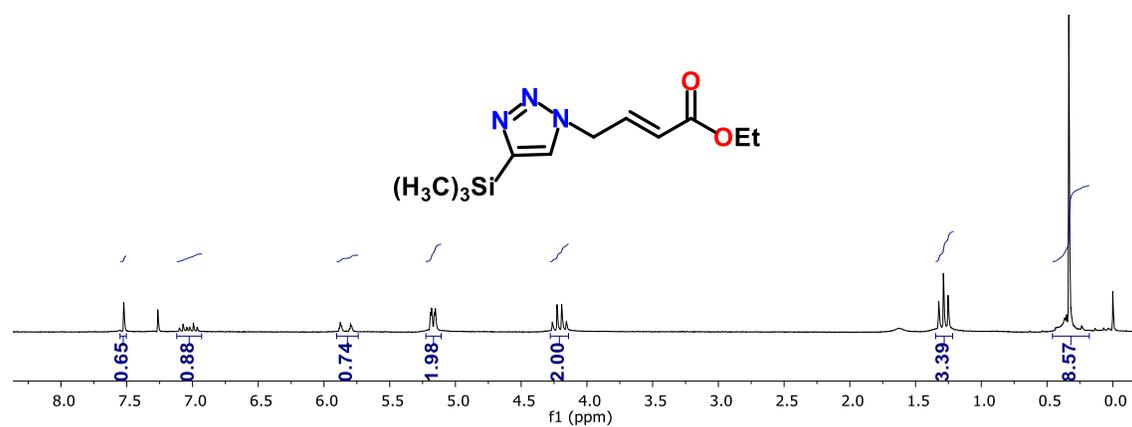
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **119**.

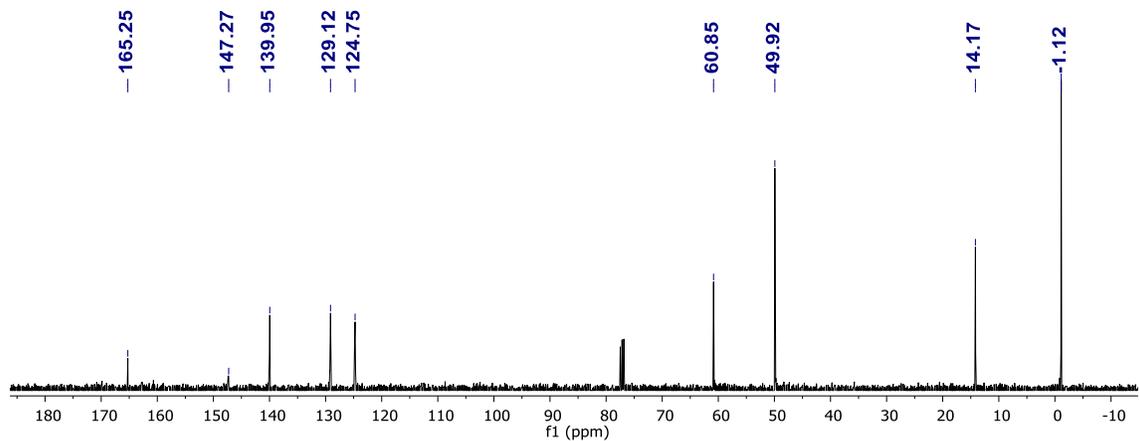
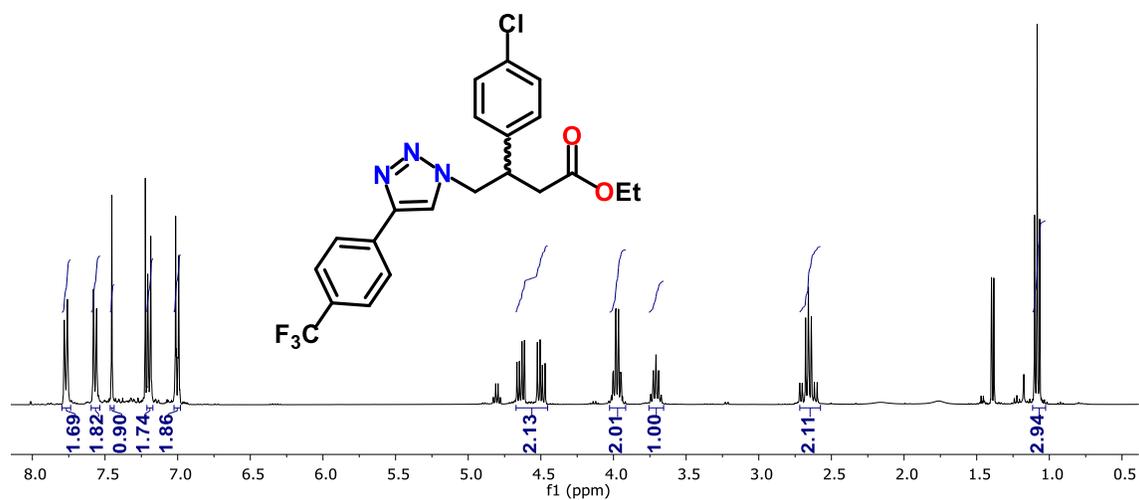


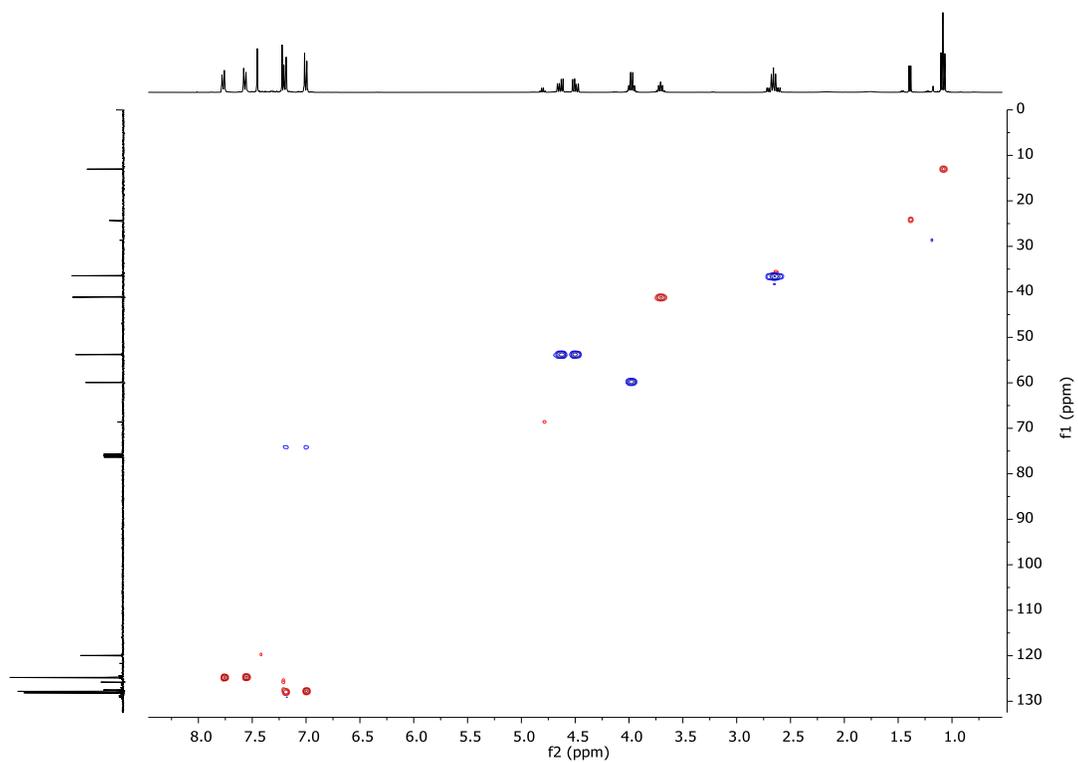
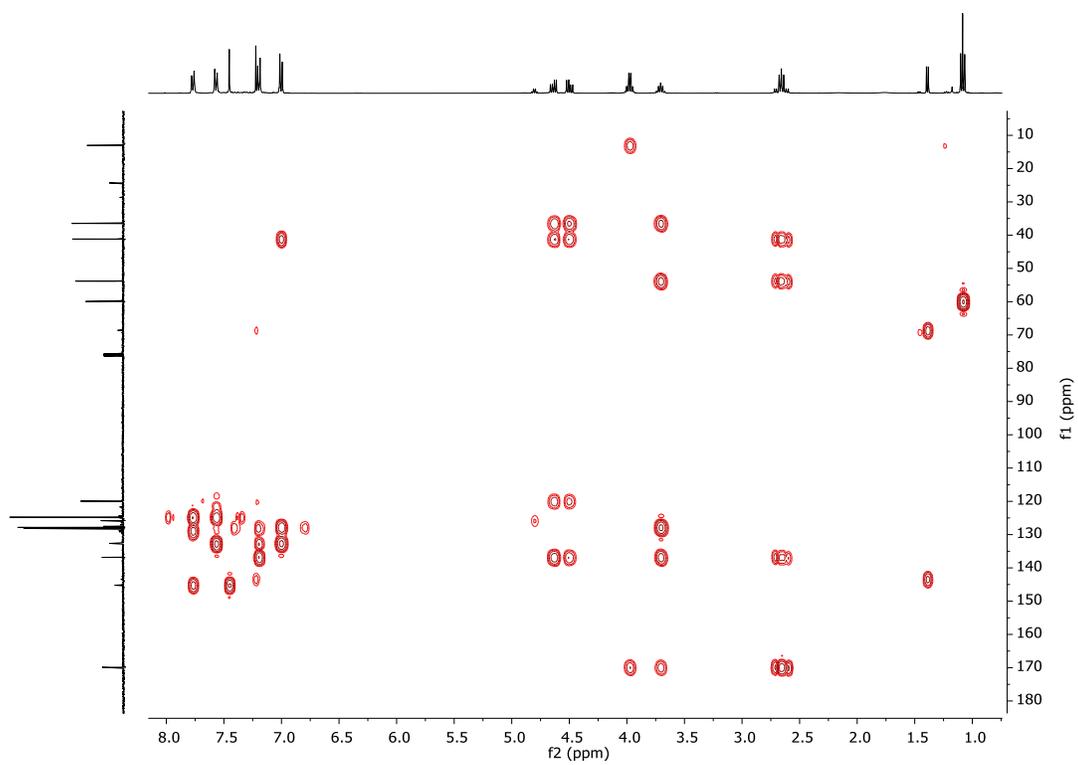
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **119**.

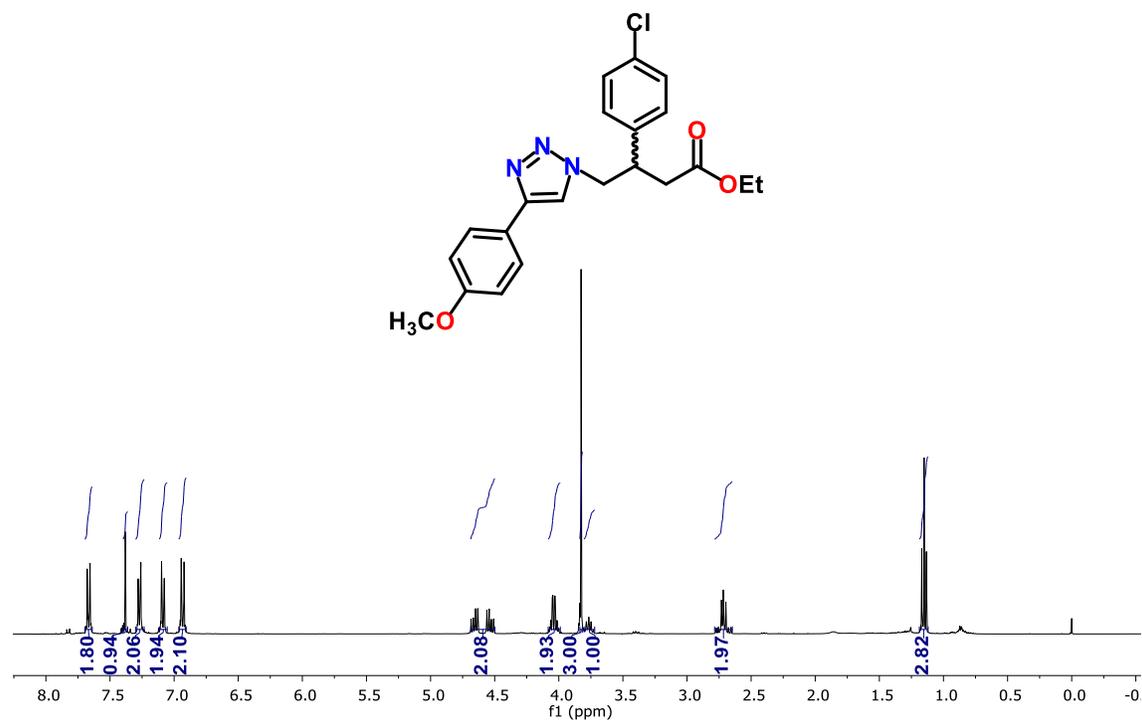
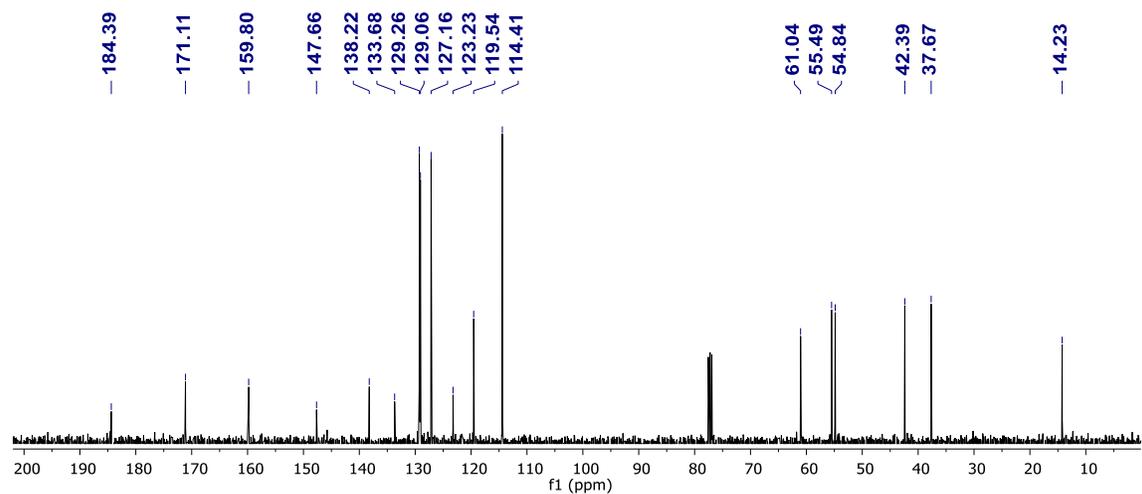
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 120.RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 120.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 121.

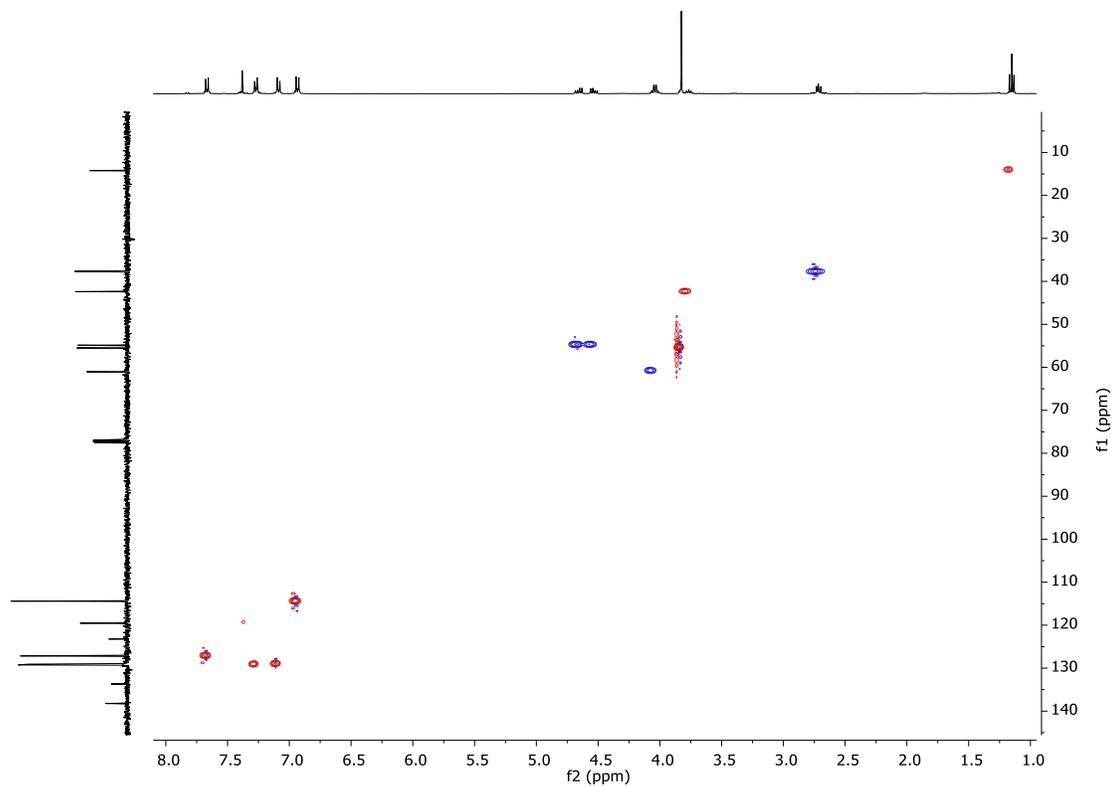
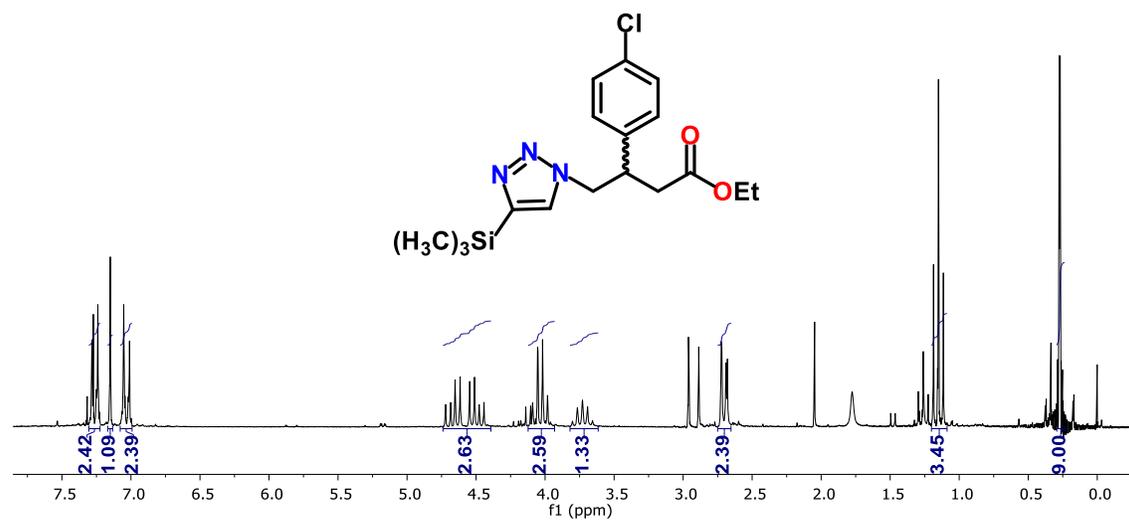
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **121**.RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **122**.RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **122**.

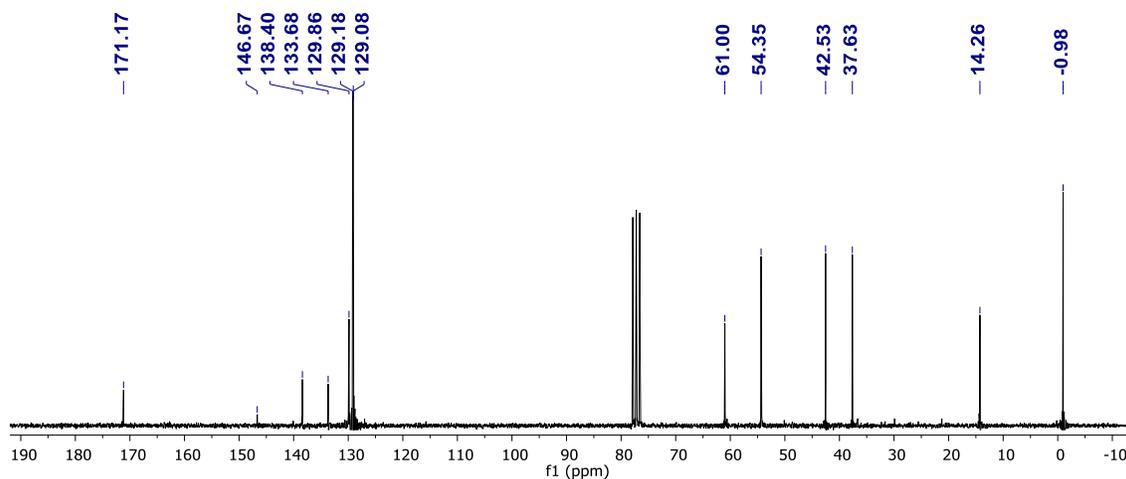
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 124.RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 124.RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 125.

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **125**.

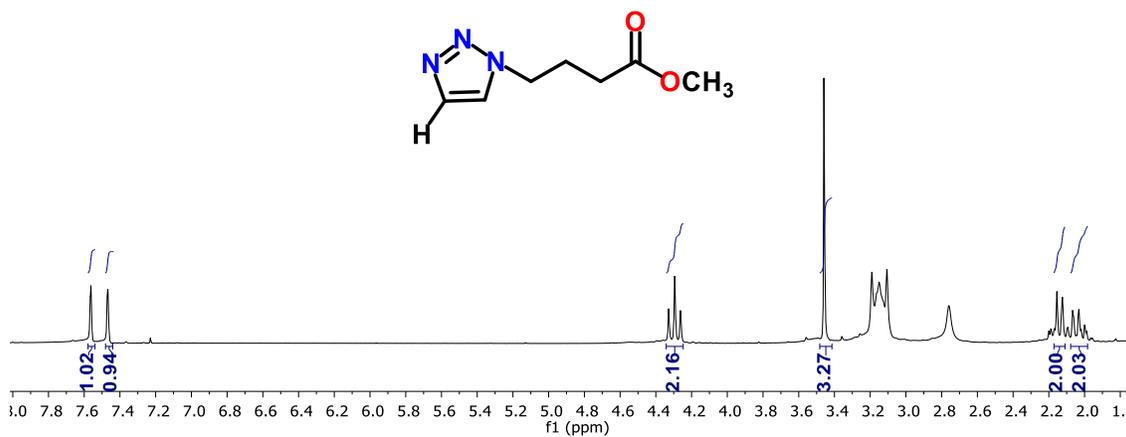
RMN 2D (HSQC, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **127**.RMN 2D (HMBC, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **127**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 128.RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 128.

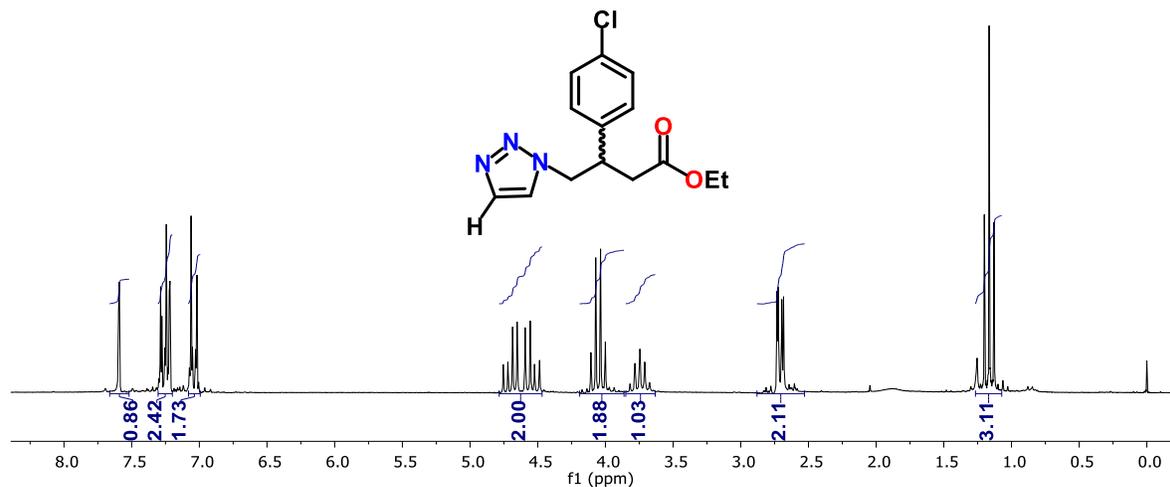
RMN 2D (HSQC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **128**.RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **130**.



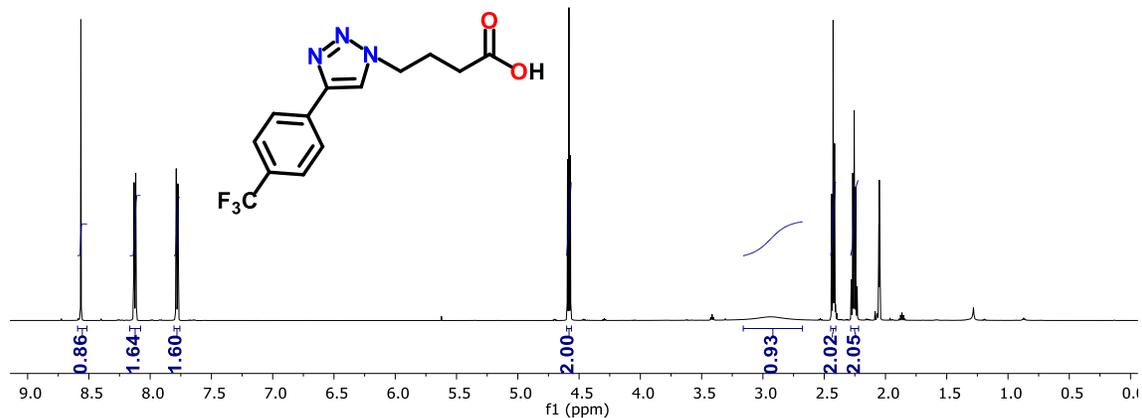
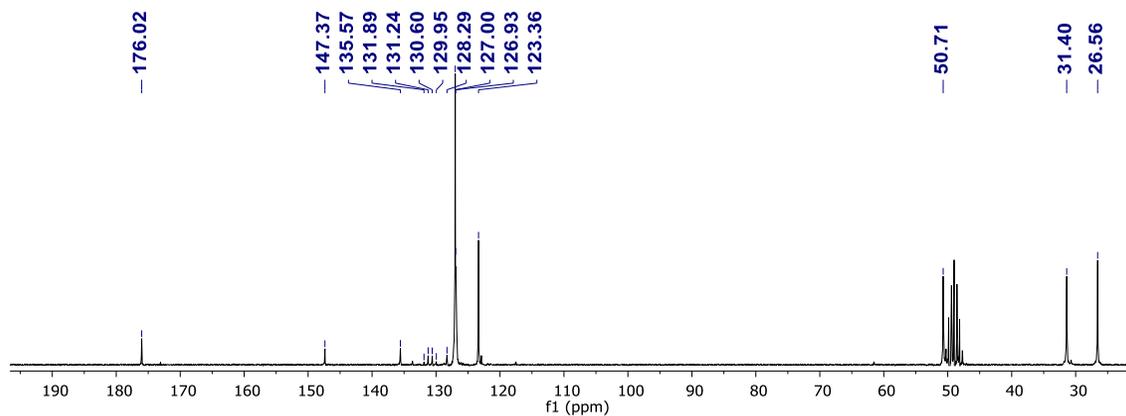
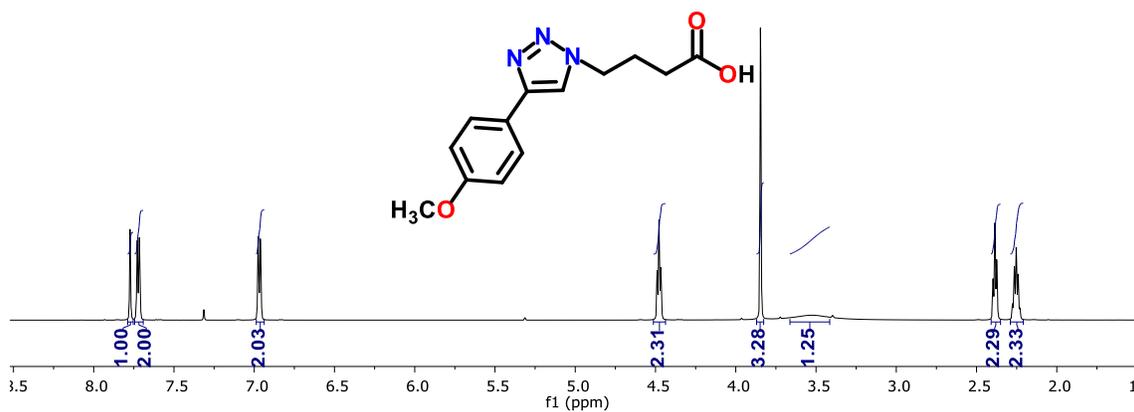
RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **130**.

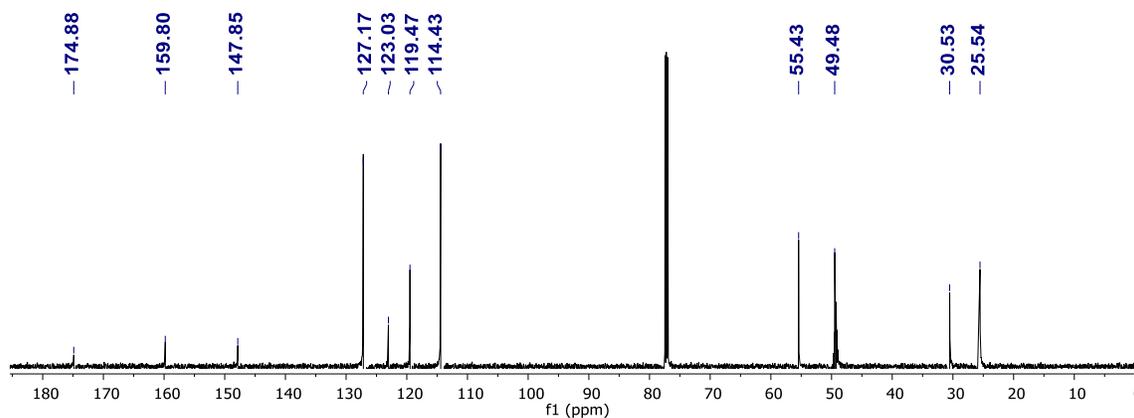
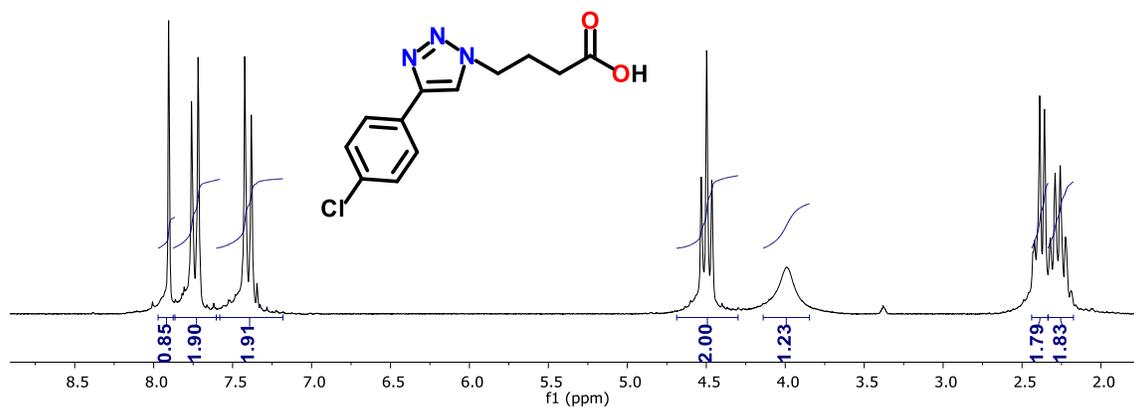
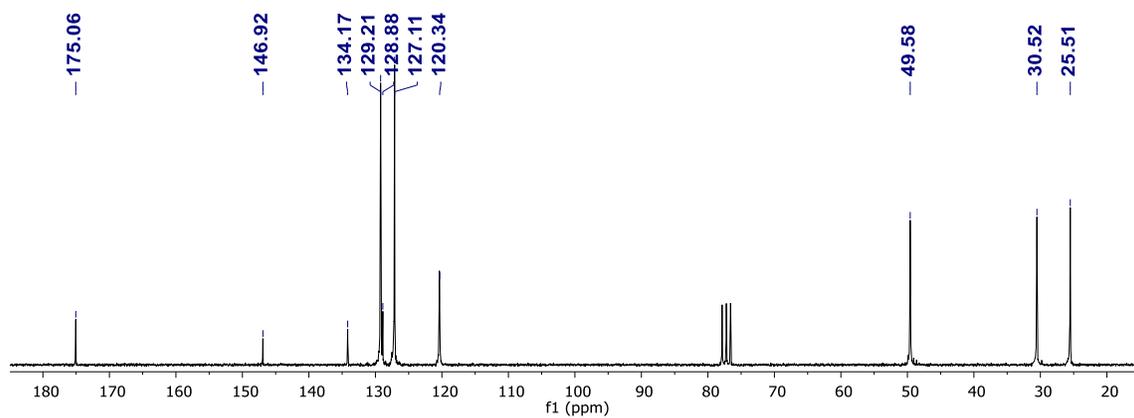


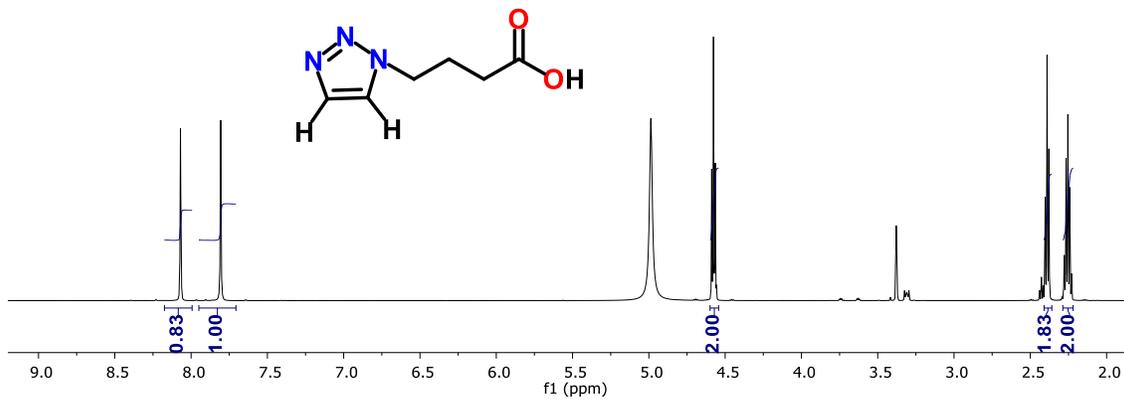
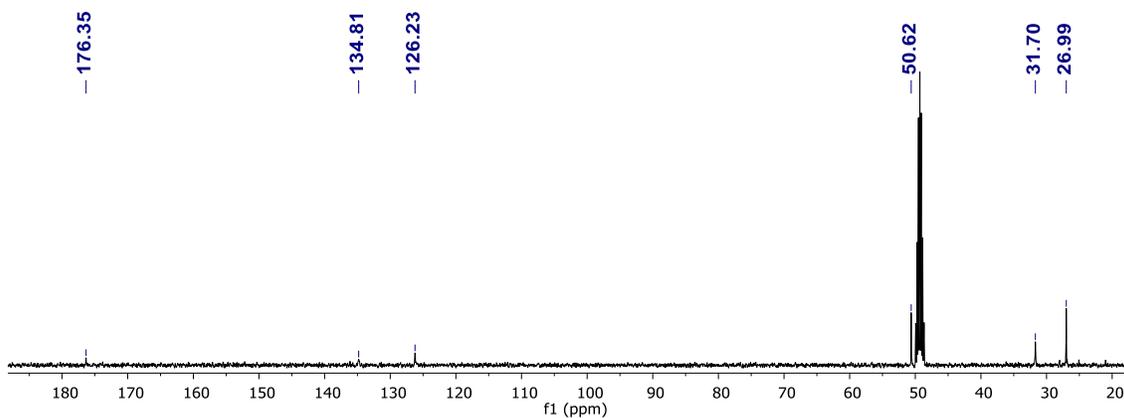
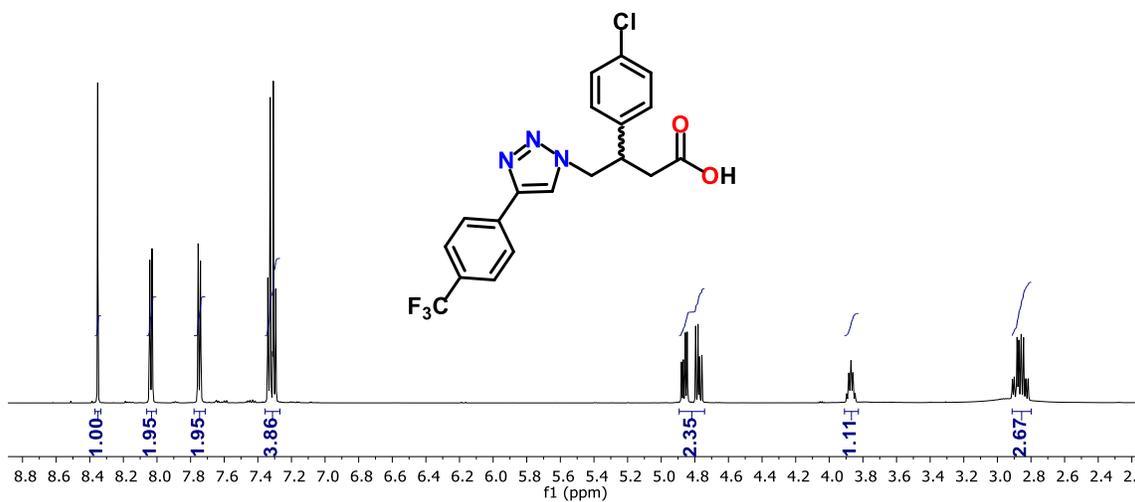
RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **121a**.

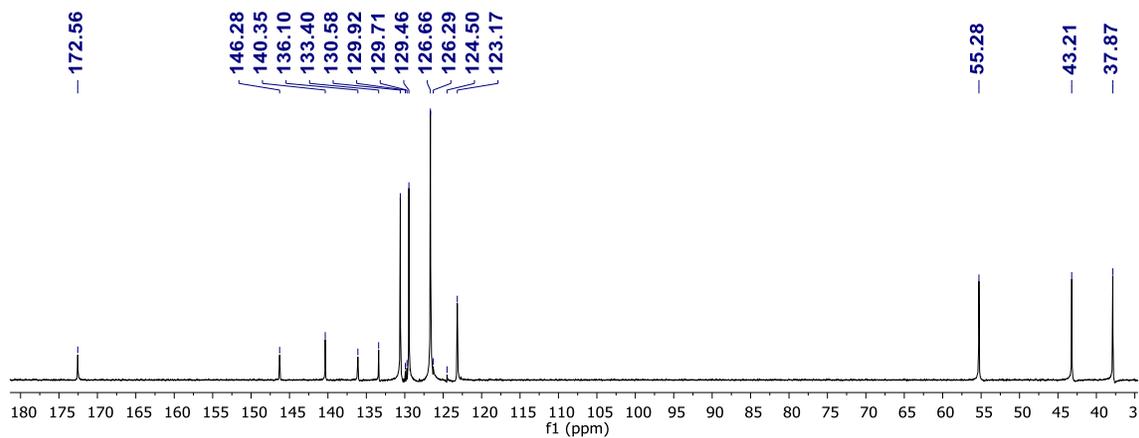


RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **130a**.

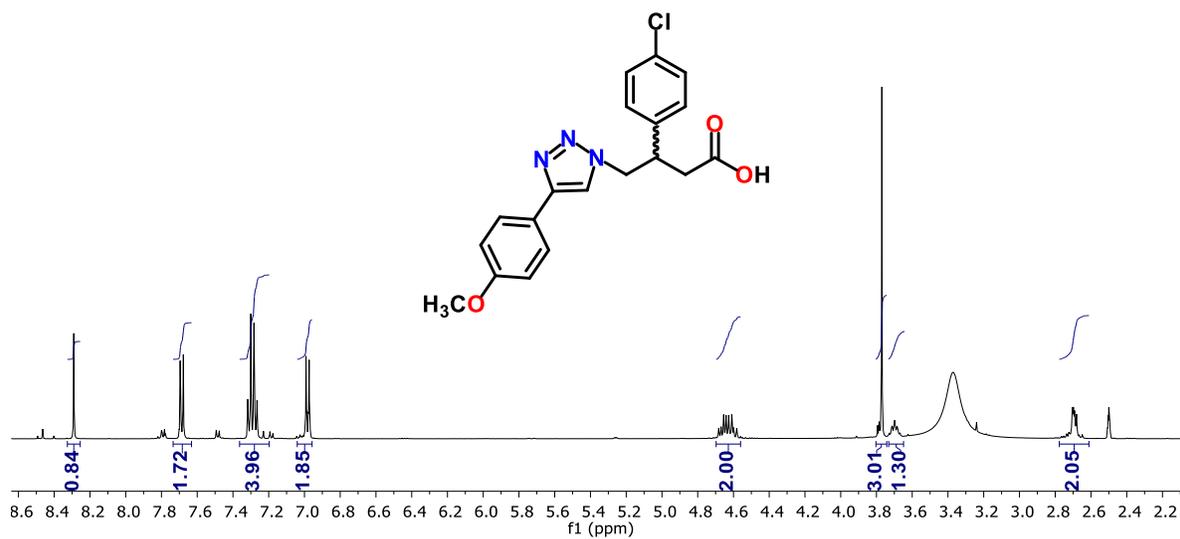
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **131**.RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **131**.RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **132**.

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **132**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **133**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **133**.

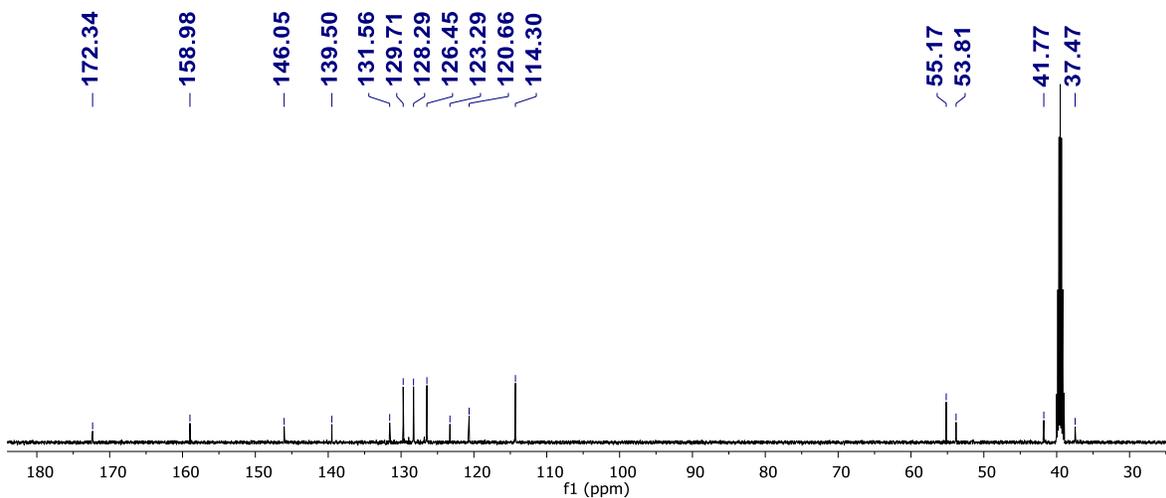
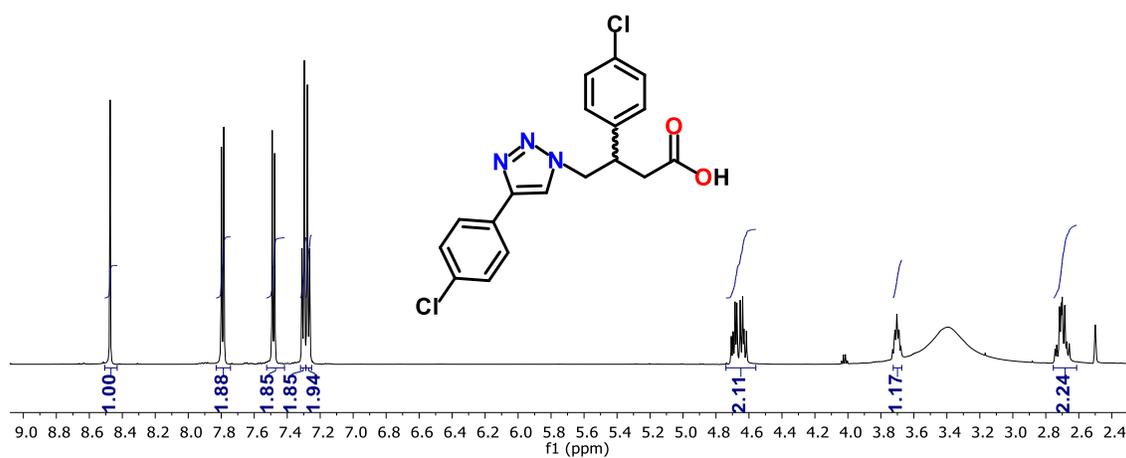
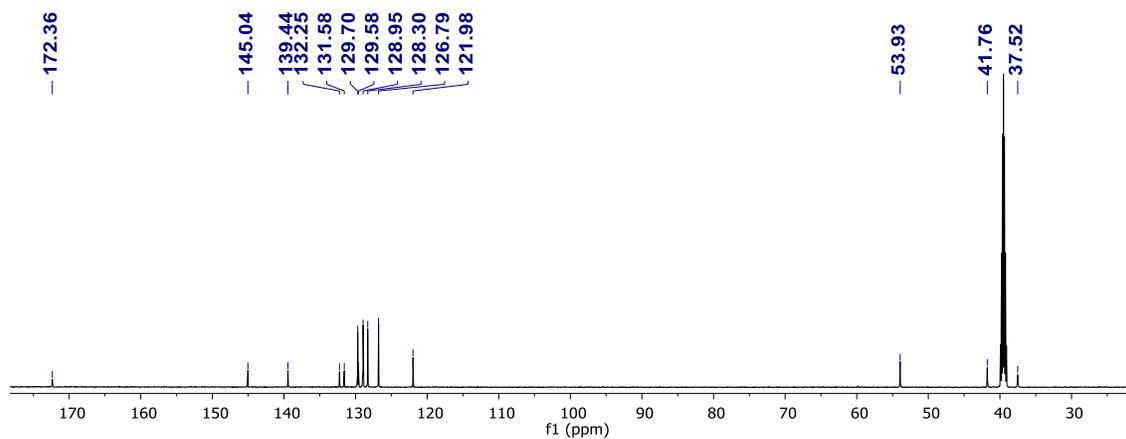
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **134**.RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **134**.RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto **135**.

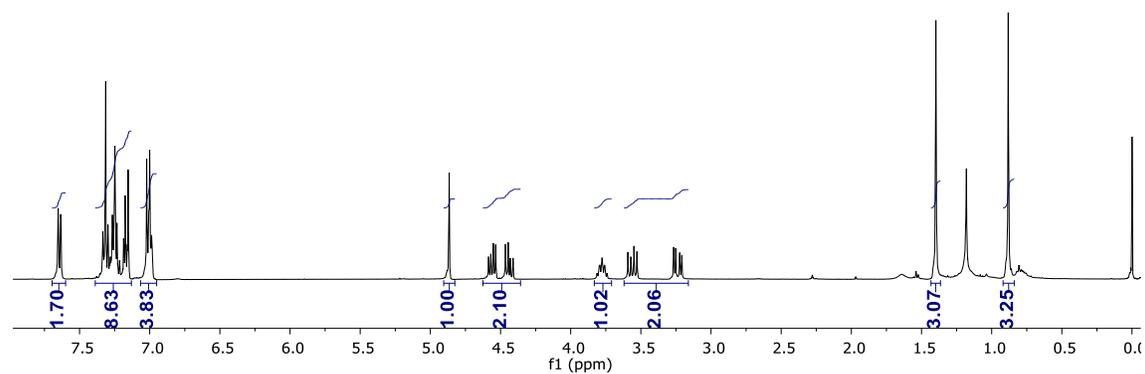
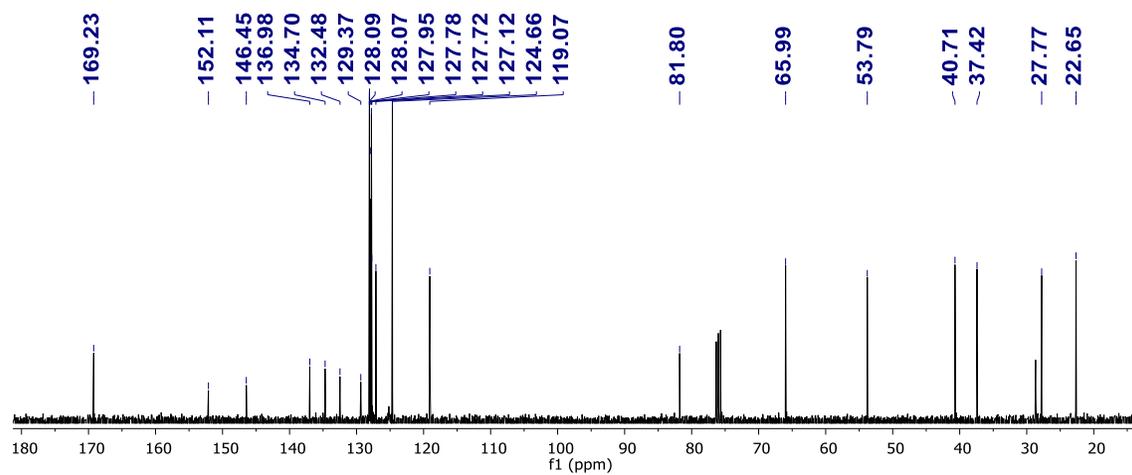


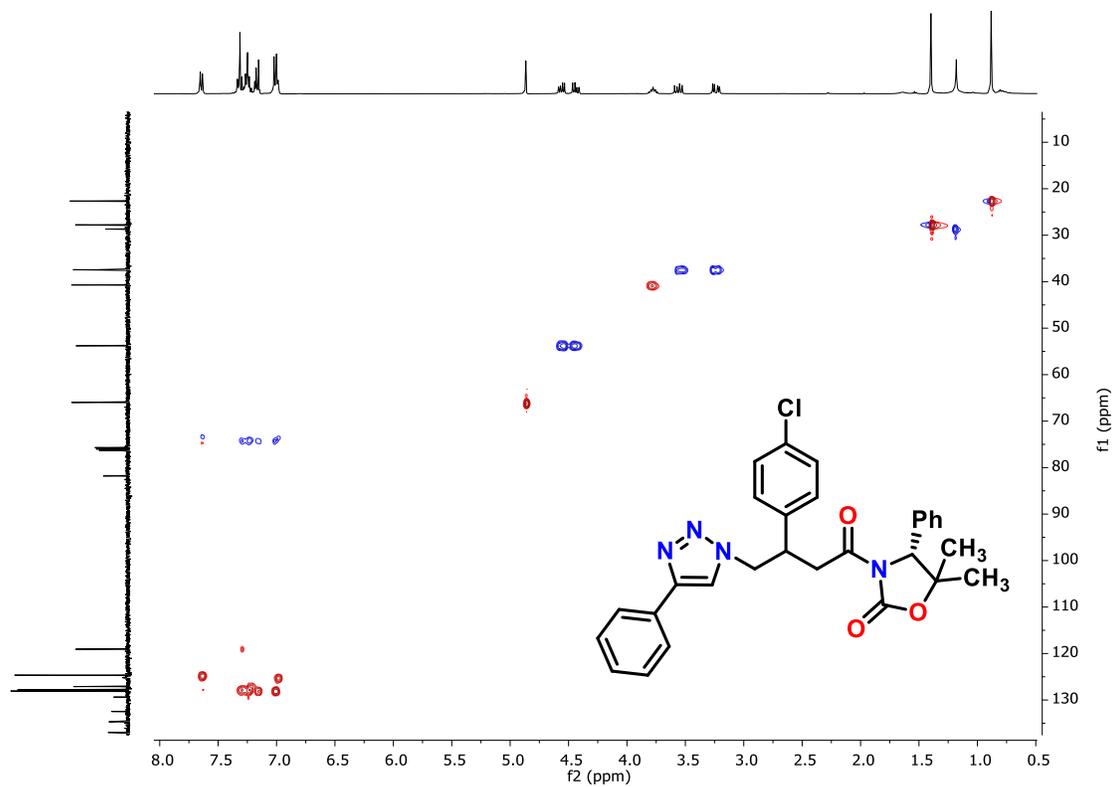
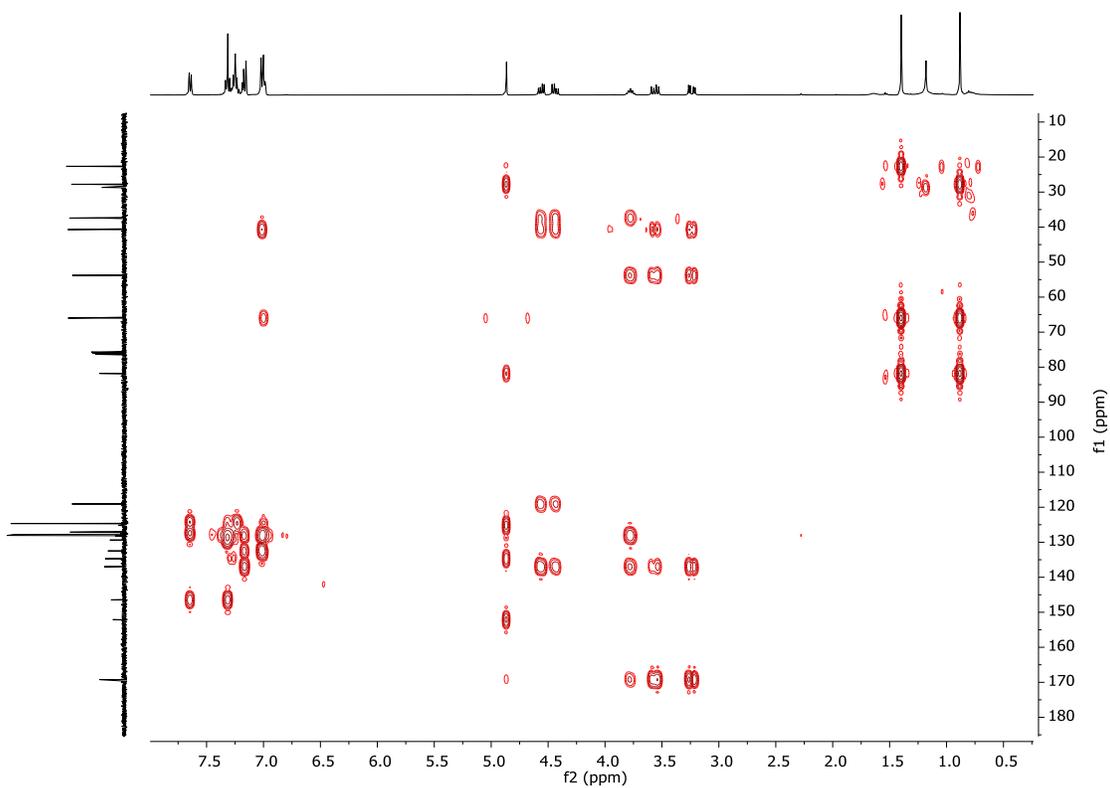
RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) del compuesto **135**.



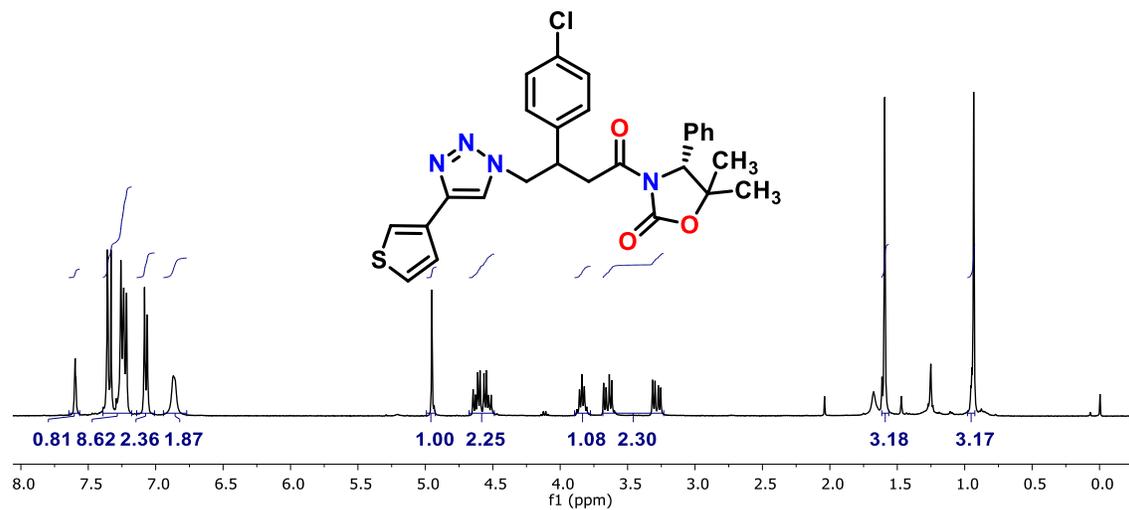
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) del compuesto **136**.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **136**.RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **137**.RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **137**.

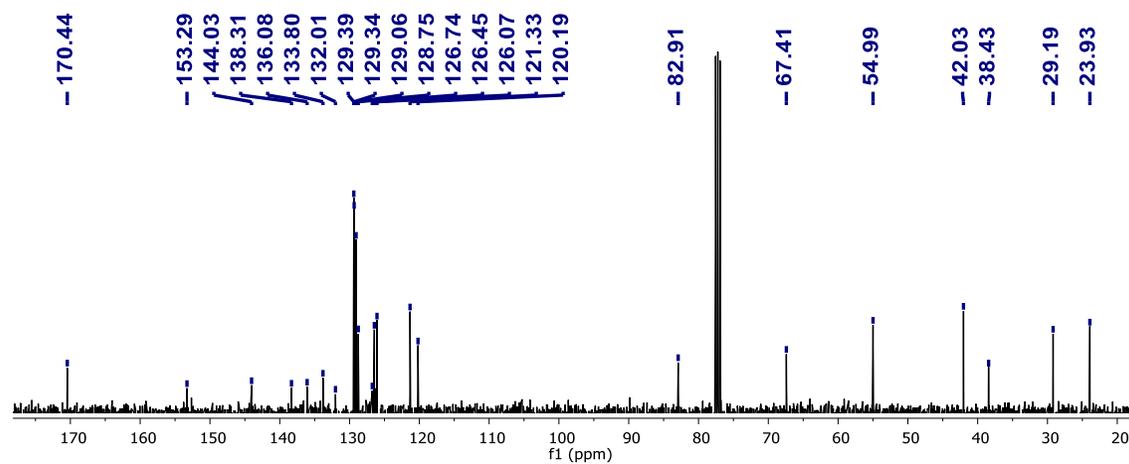
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F2-80**.RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F2-80**.

RMN 2D (HSQC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **F2-80**.

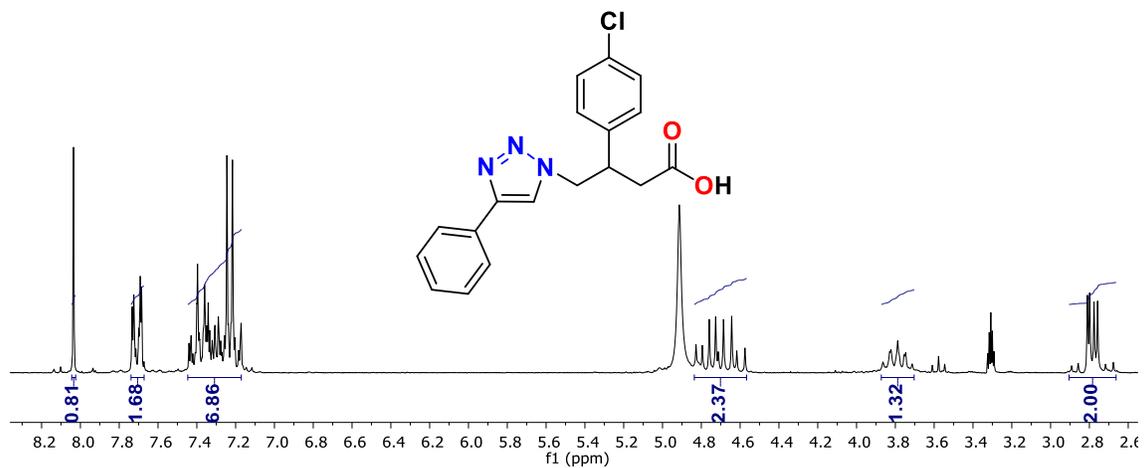
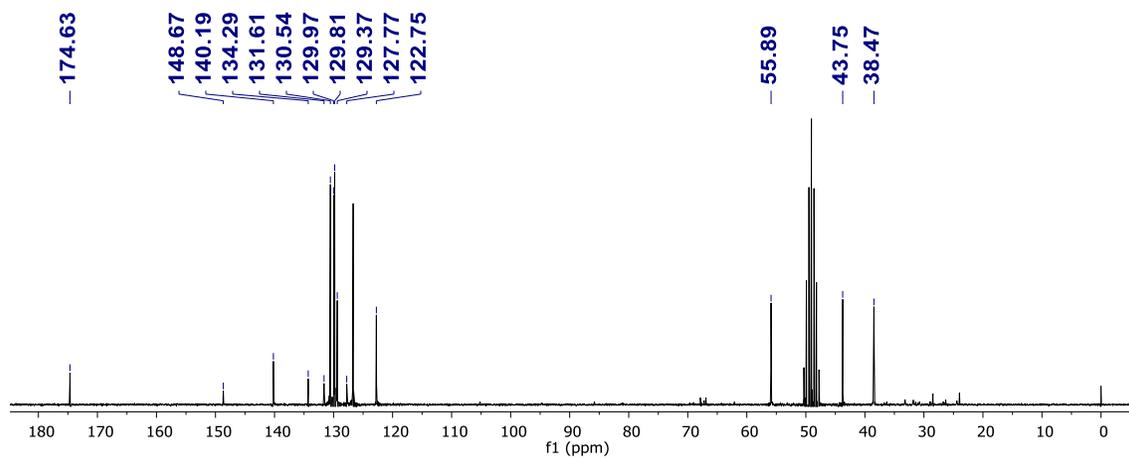
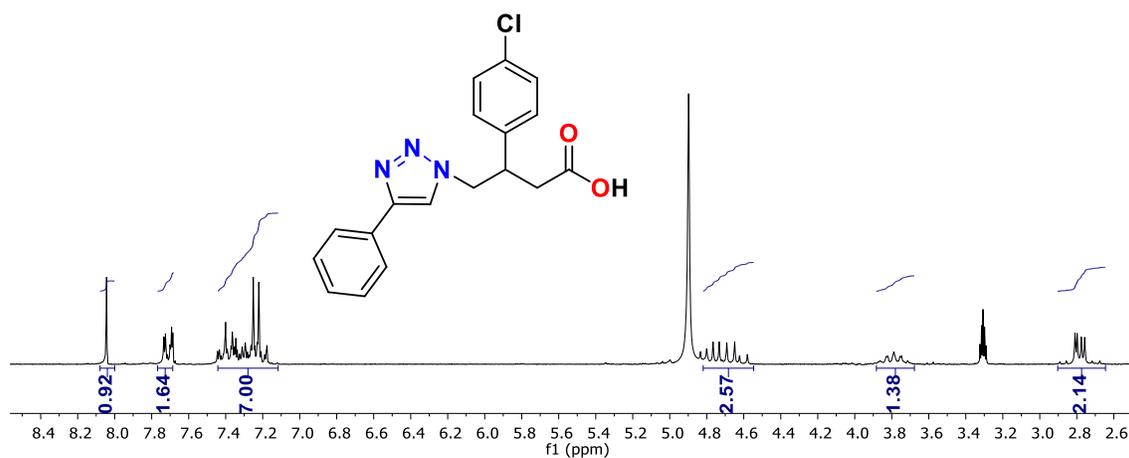
RMN 2D (HMBC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **F2-80**.

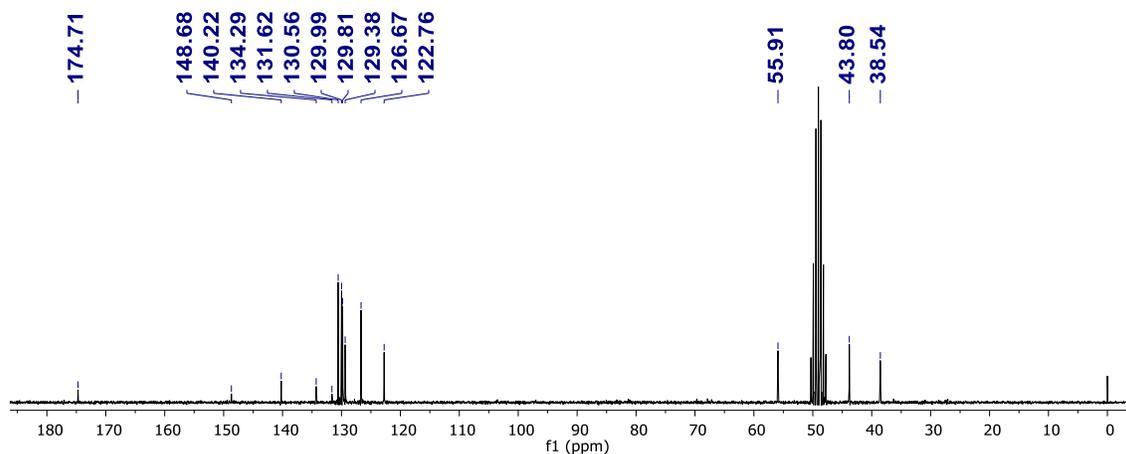
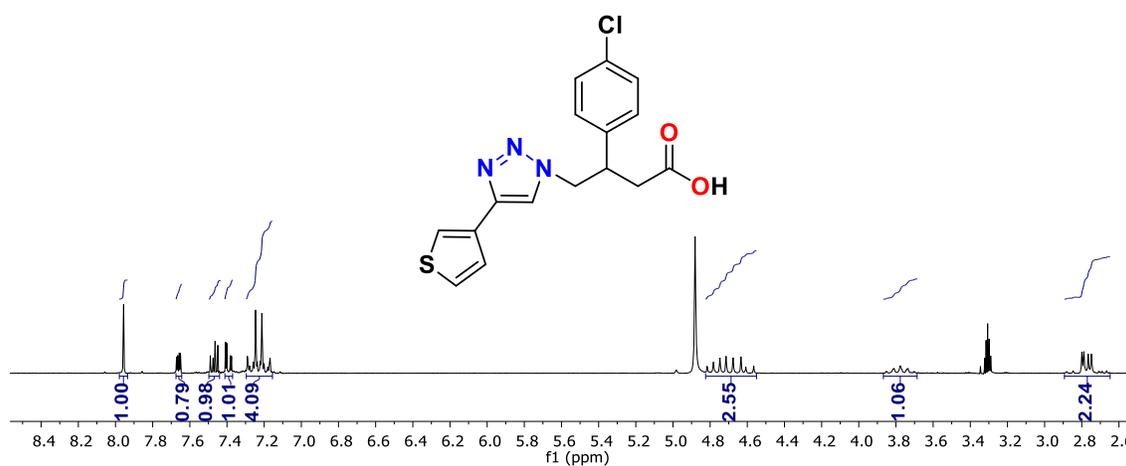
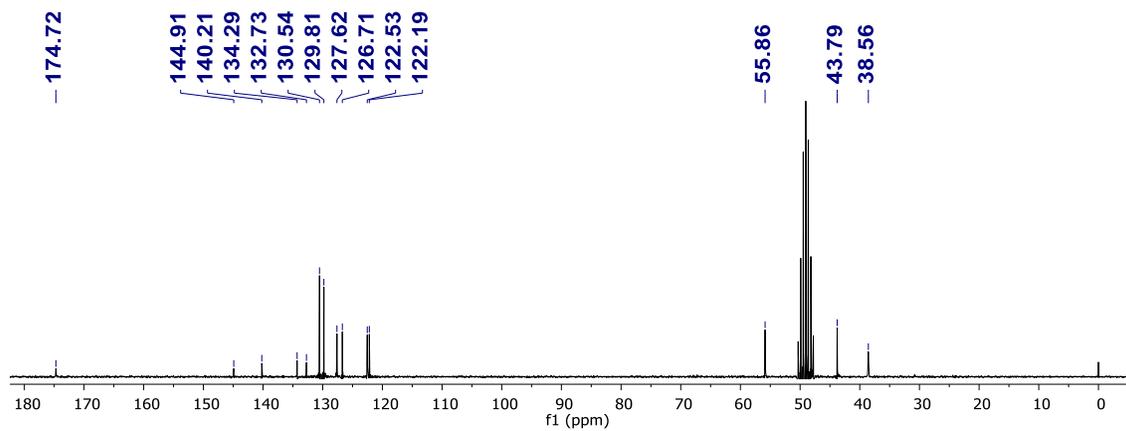


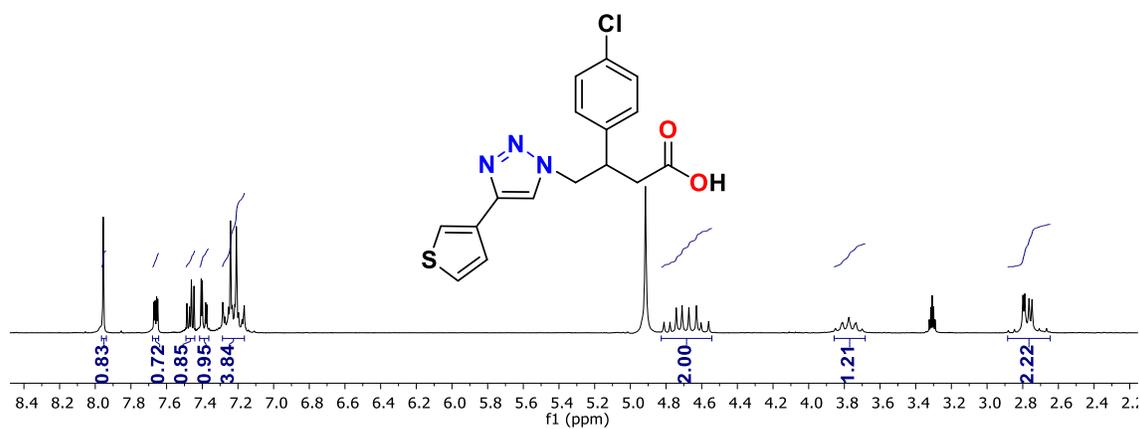
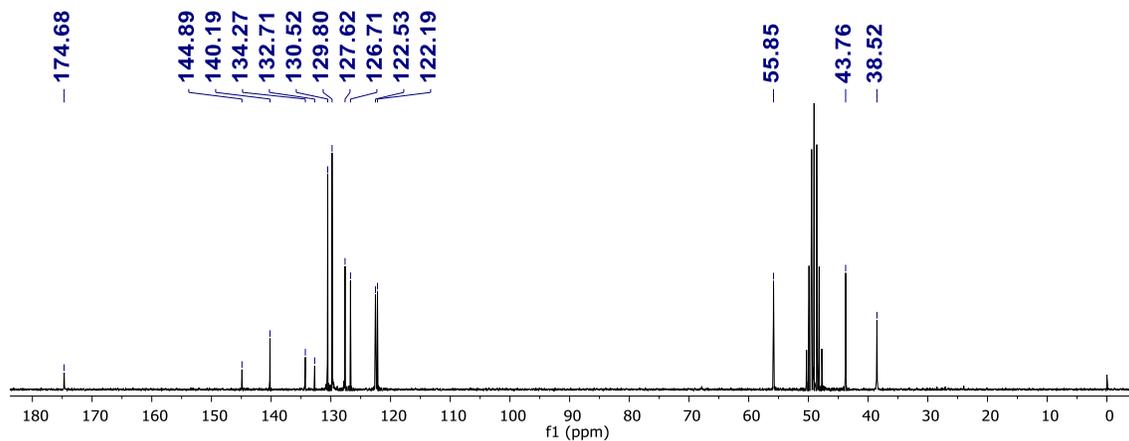
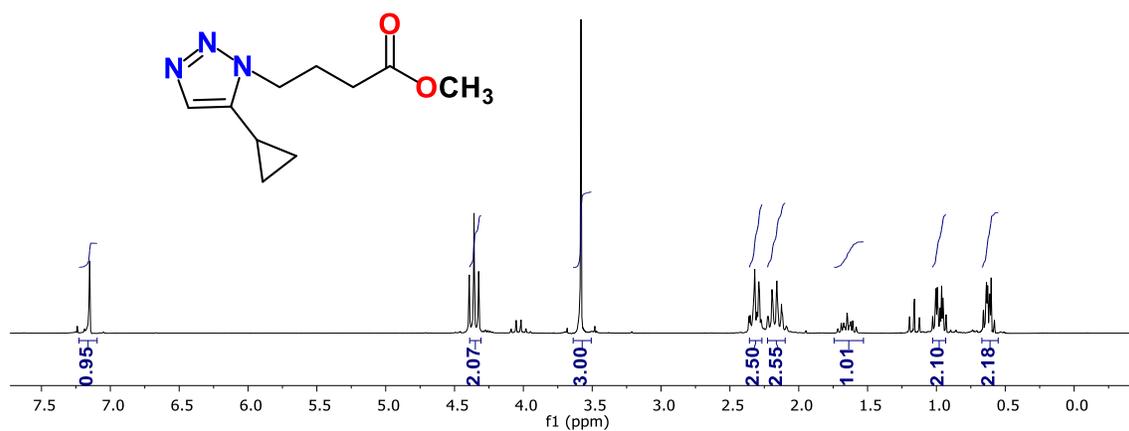
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **F2-82**.

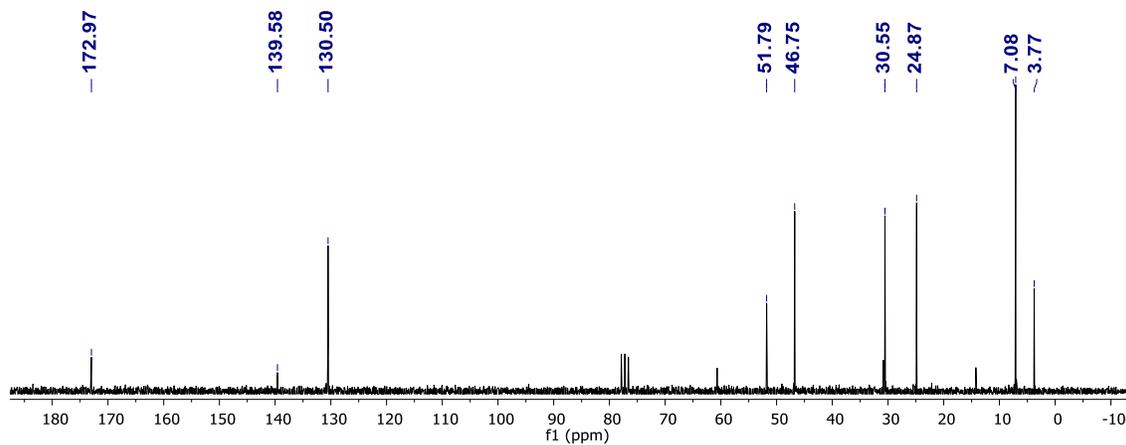
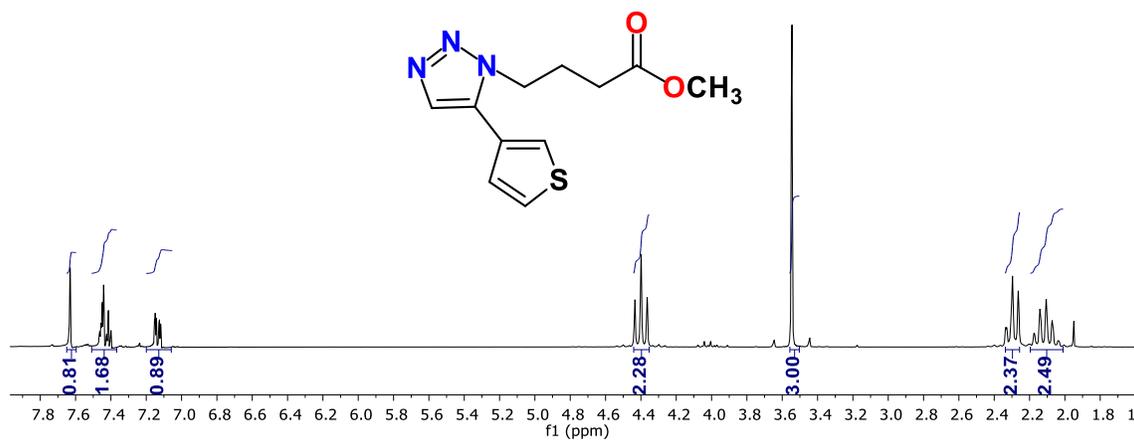
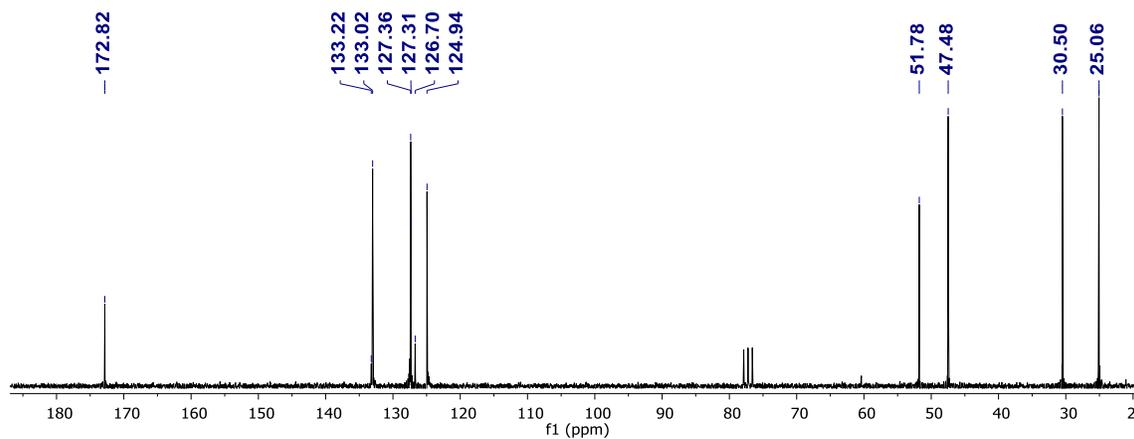


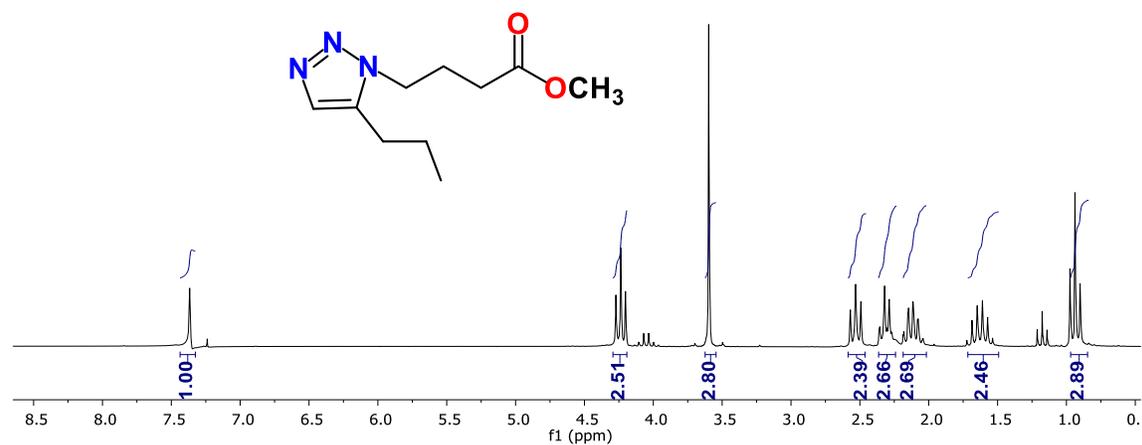
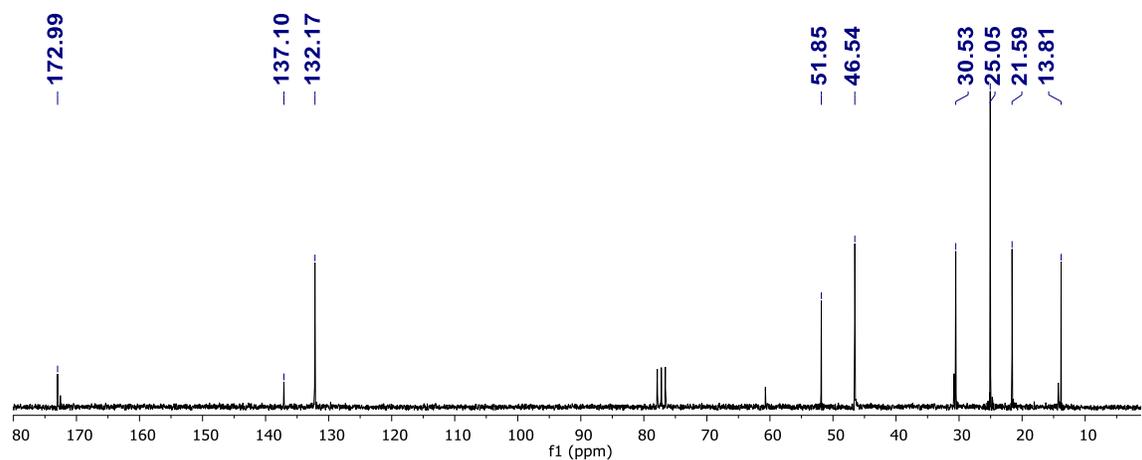
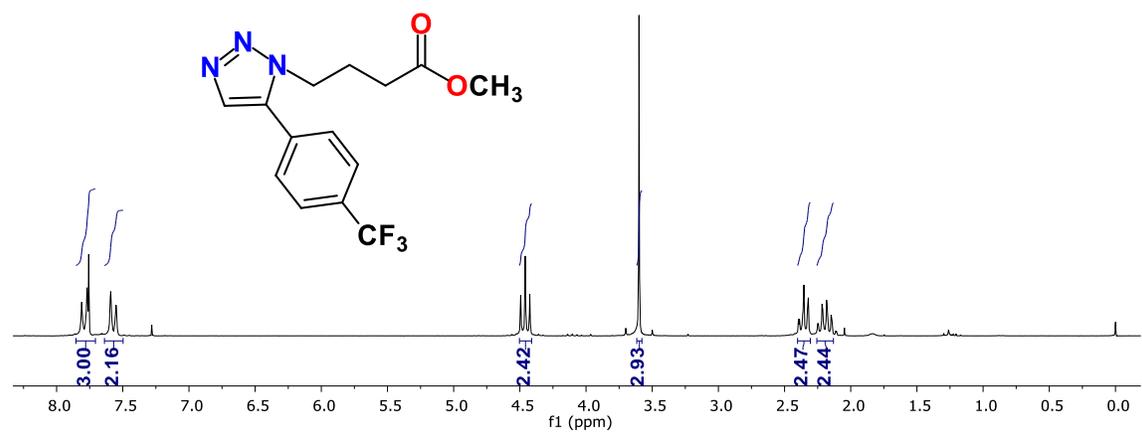
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **F2-82**.

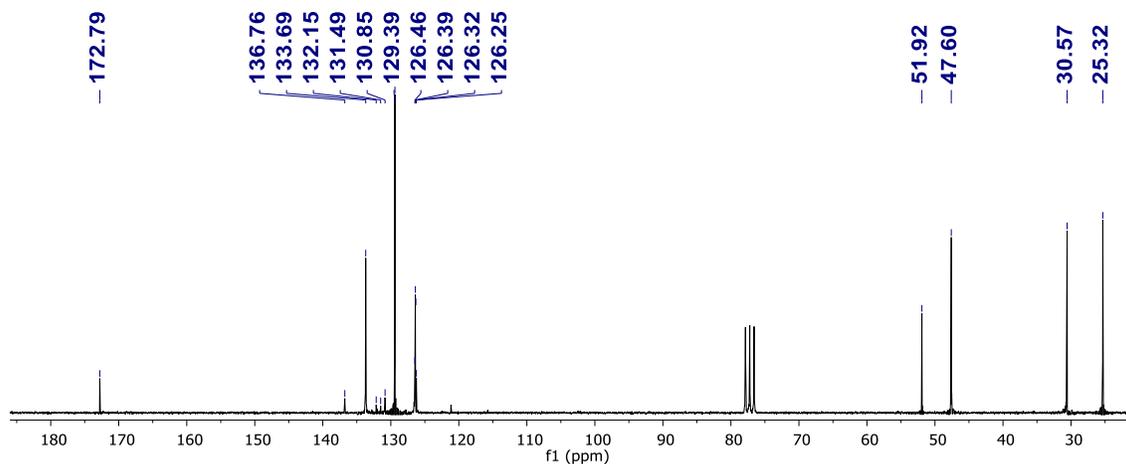
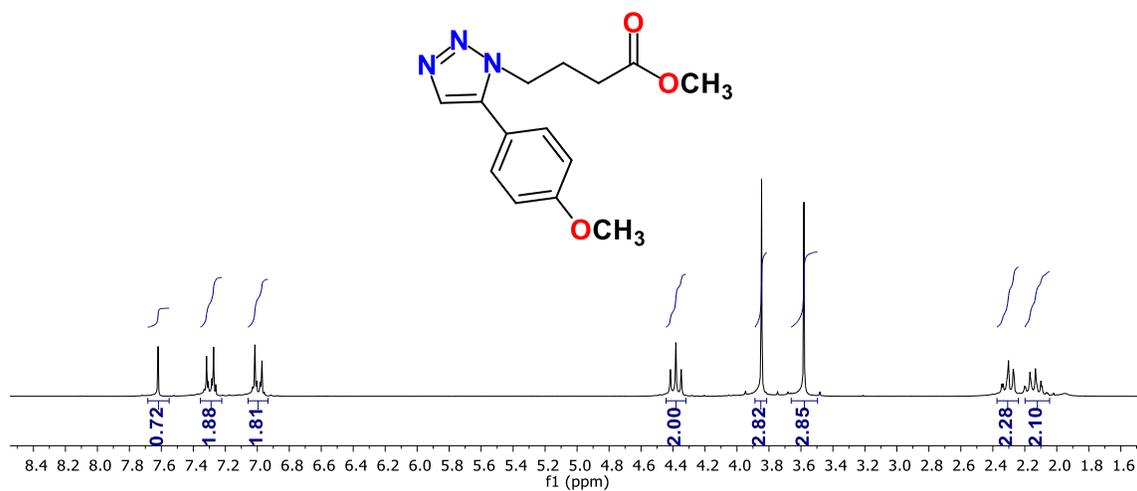
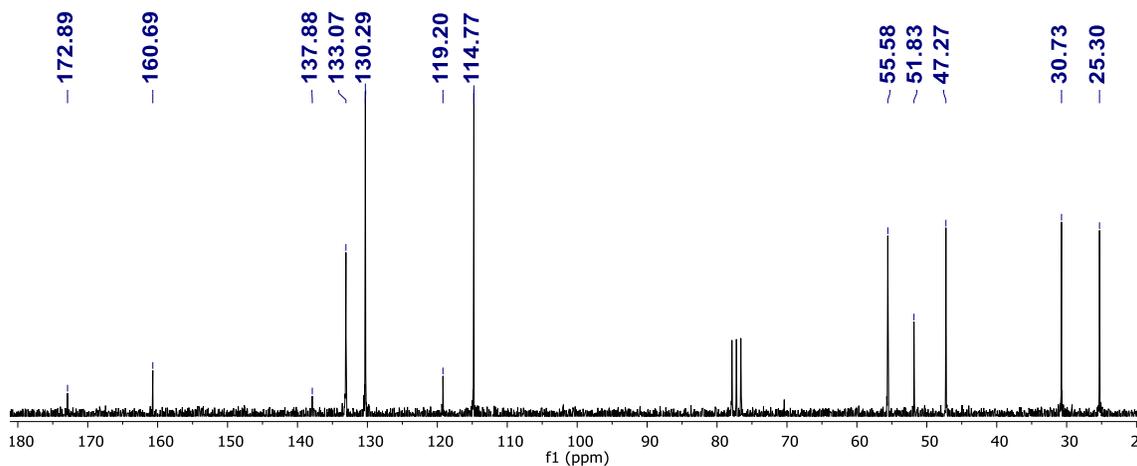
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F1-80e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F1-80e**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F2-80e**.

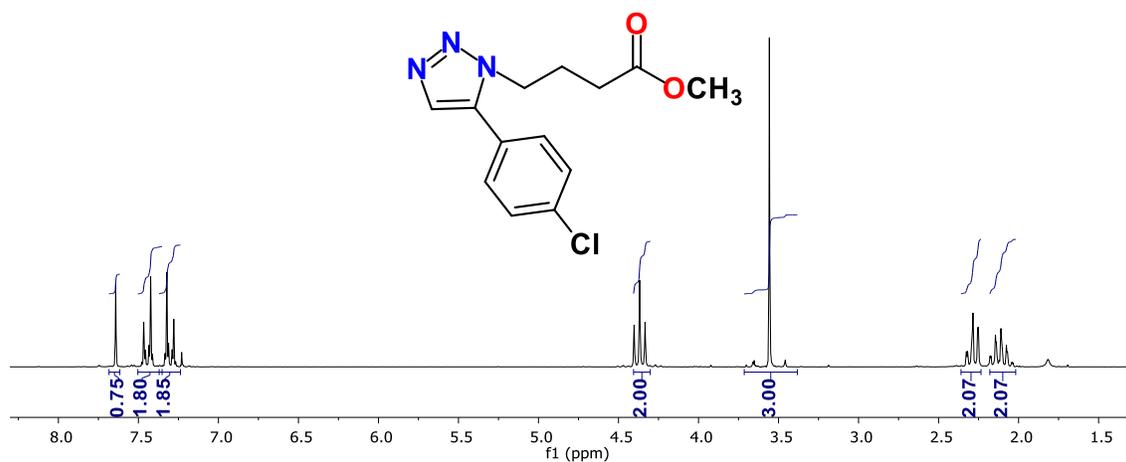
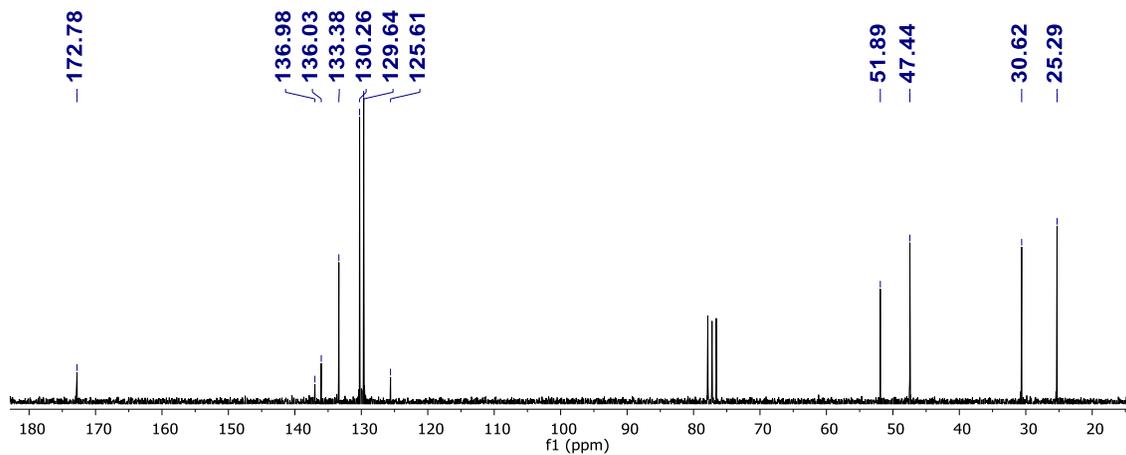
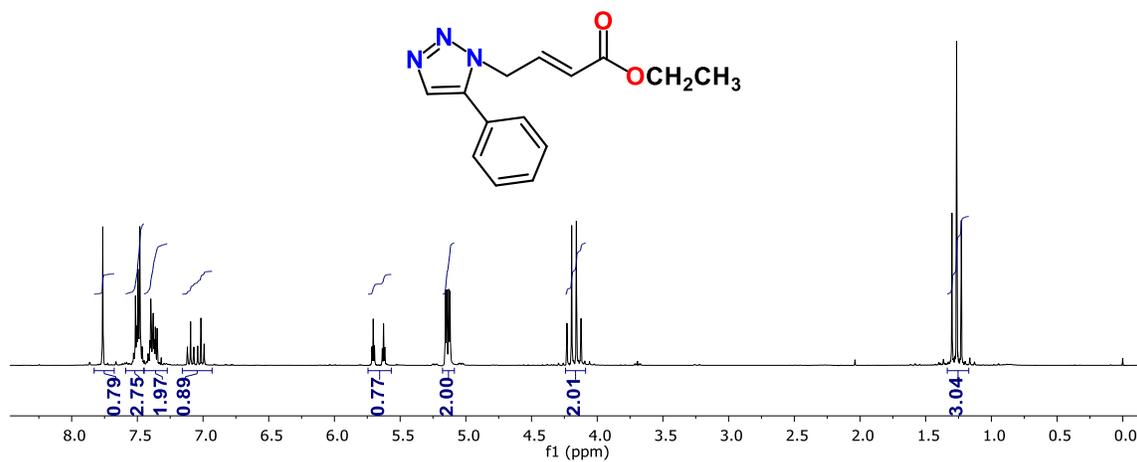
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F2-80e**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F1-82e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F1-82e**.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F2-82e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **F2-82e**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143a**.

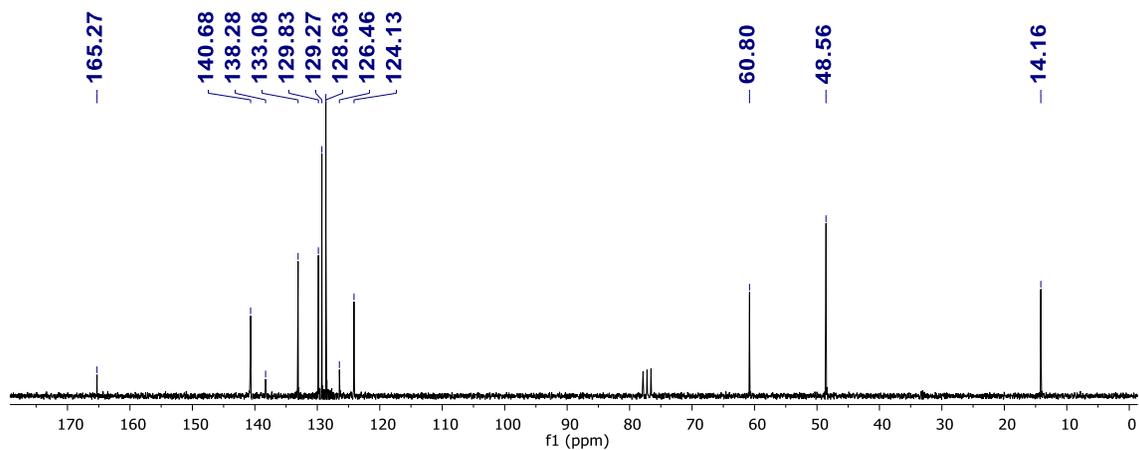
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143b**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143b**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143b**.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143c**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143c**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143d**.

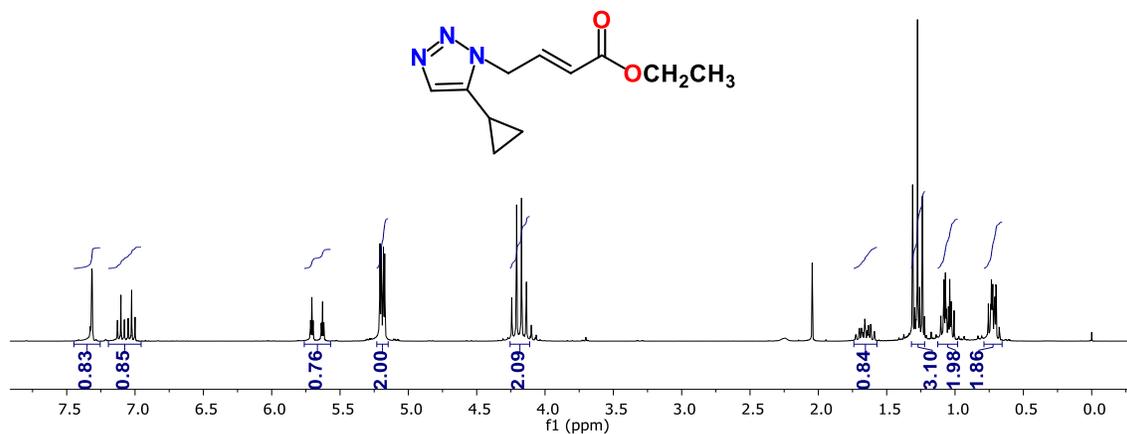
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143d**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143e**.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **143f**.RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **143f**.

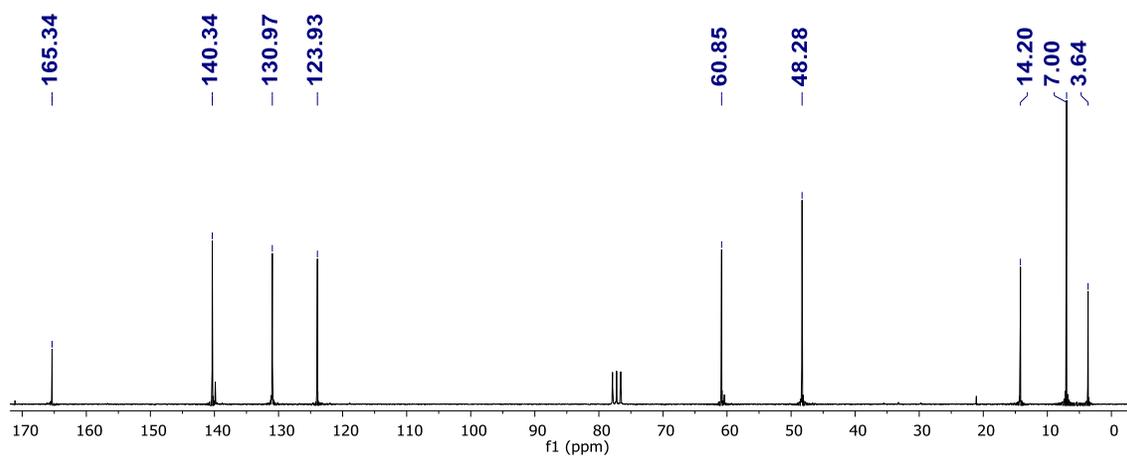
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144a**.



RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144a**.

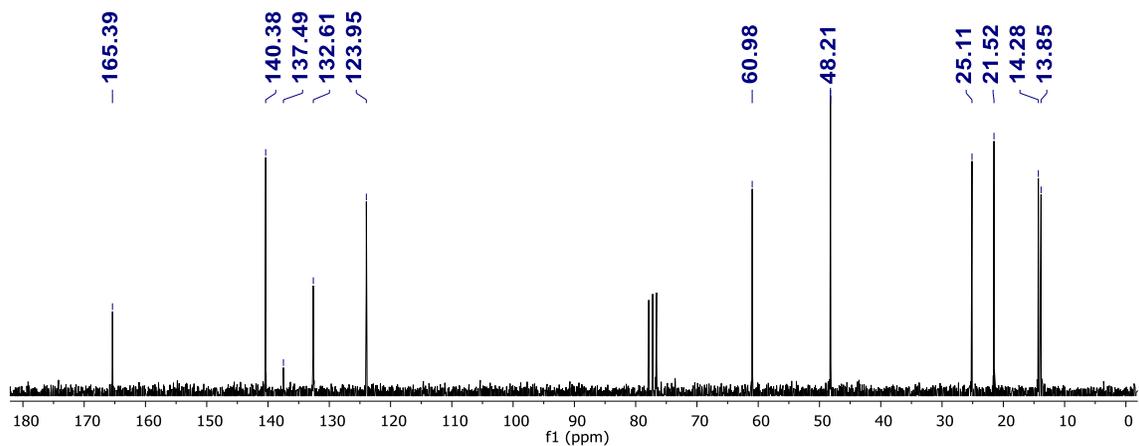


RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144b**.

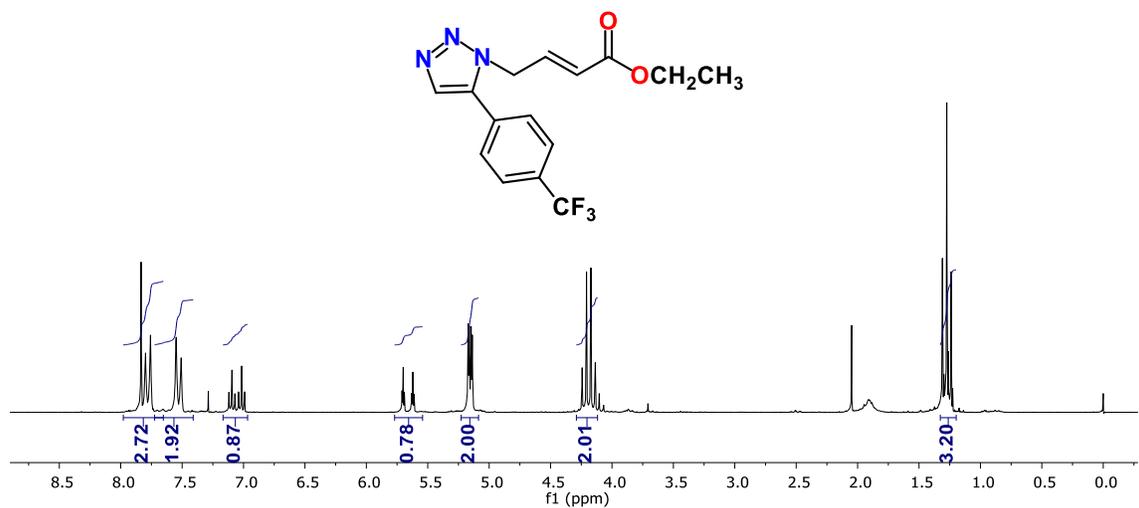




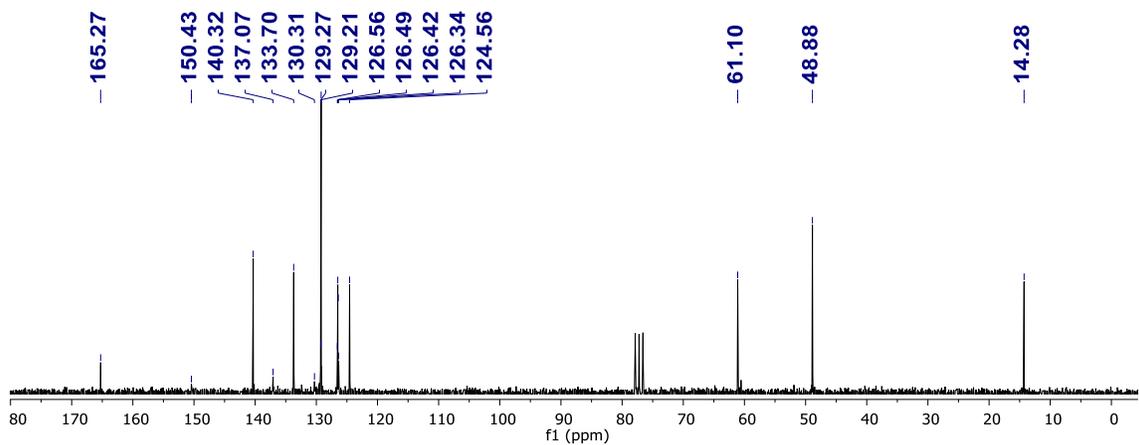
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144d**.



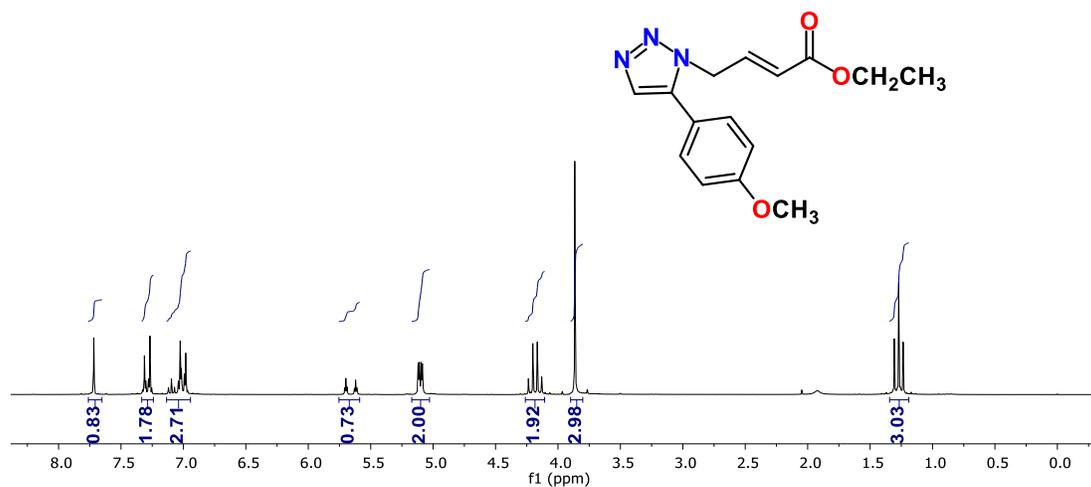
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144d**.



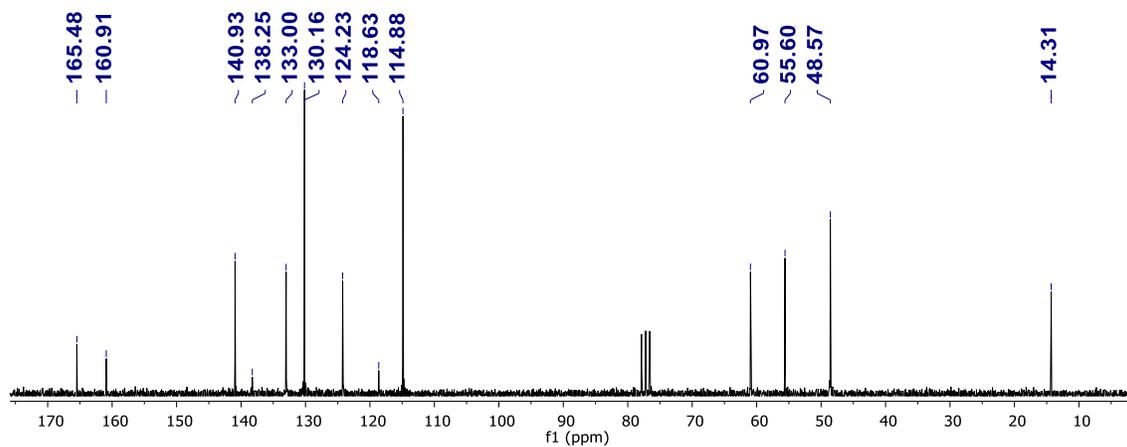
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144e**.



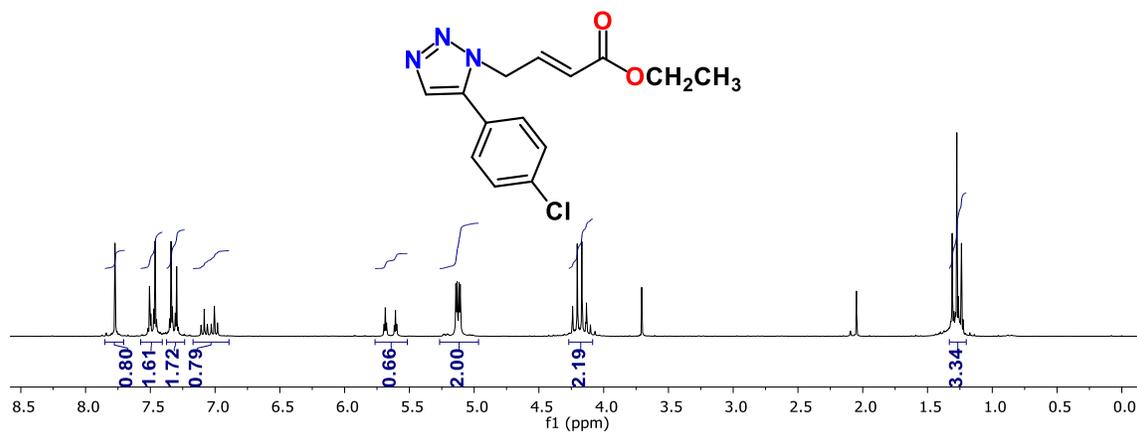
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144e**.



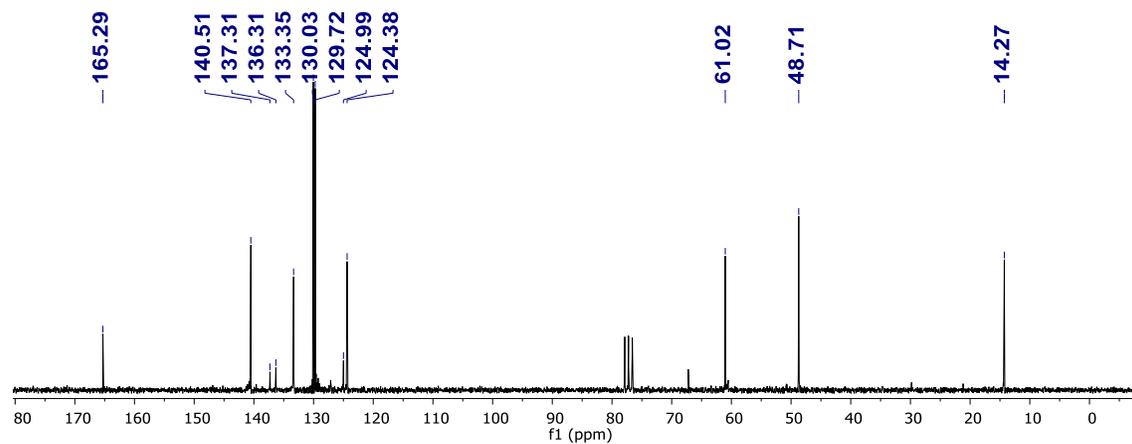
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144f**.



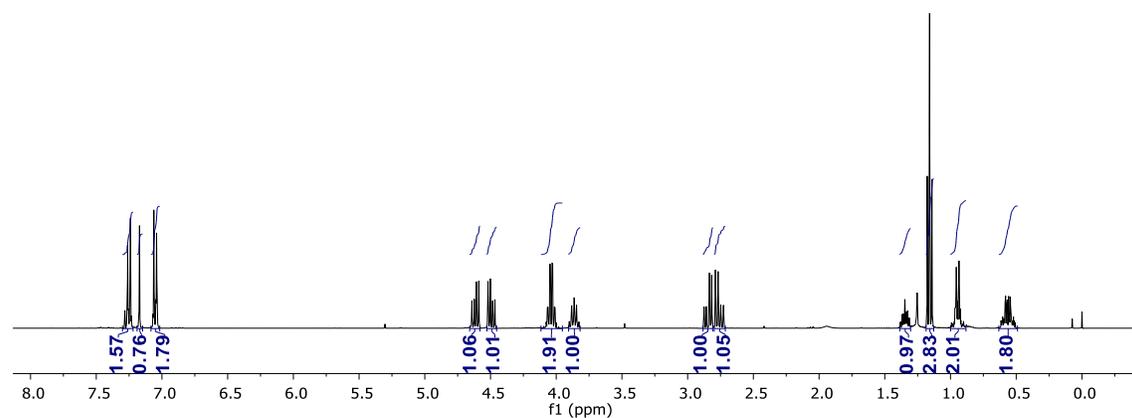
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144f**.



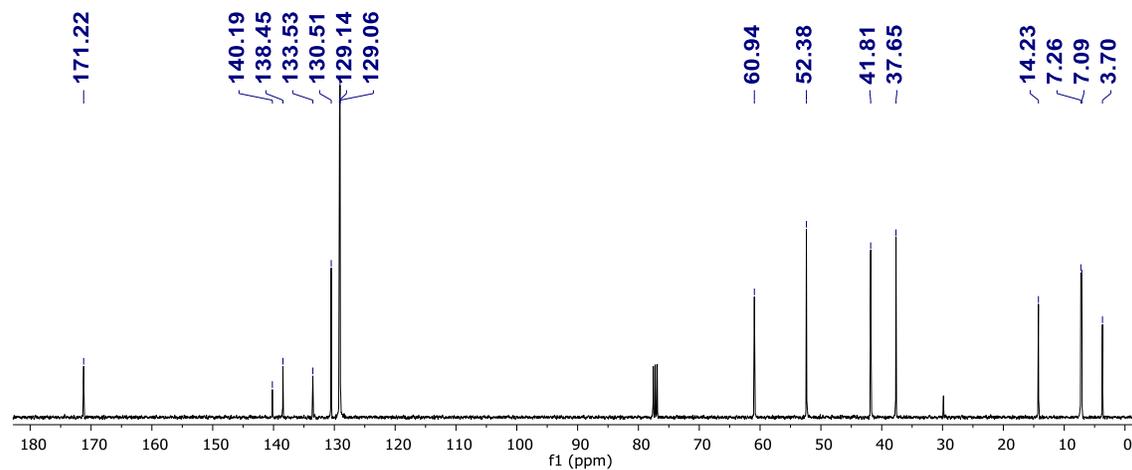
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144g**.



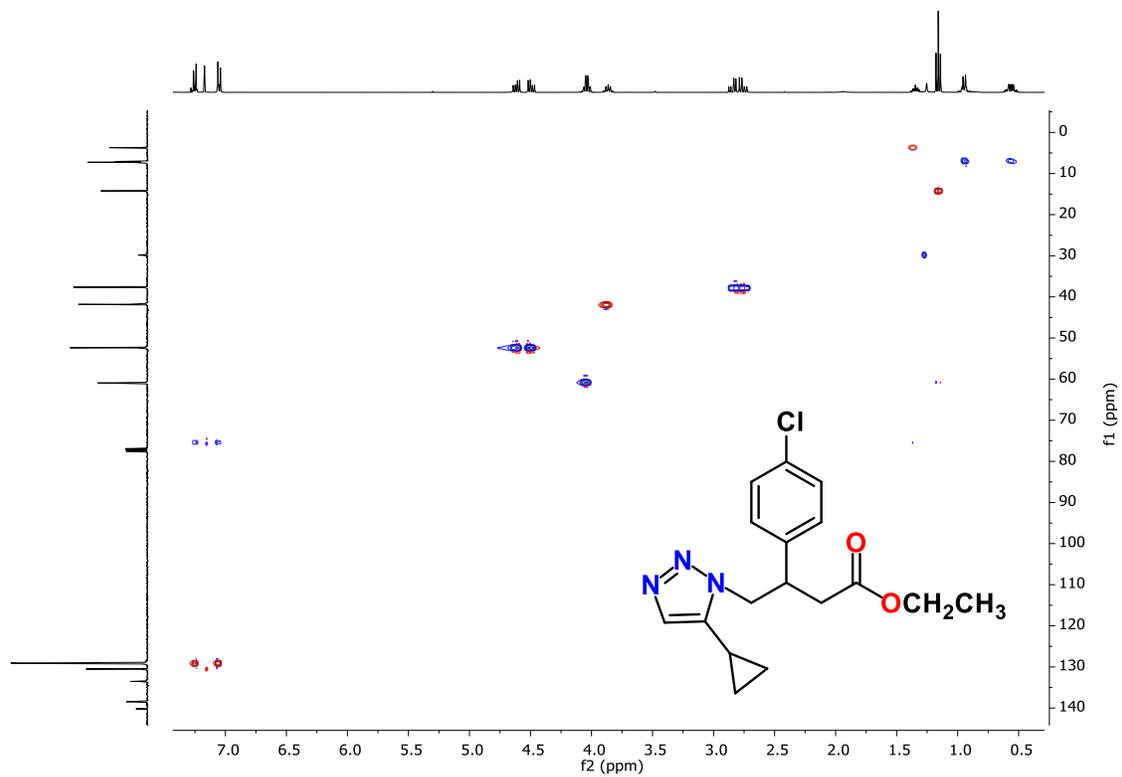
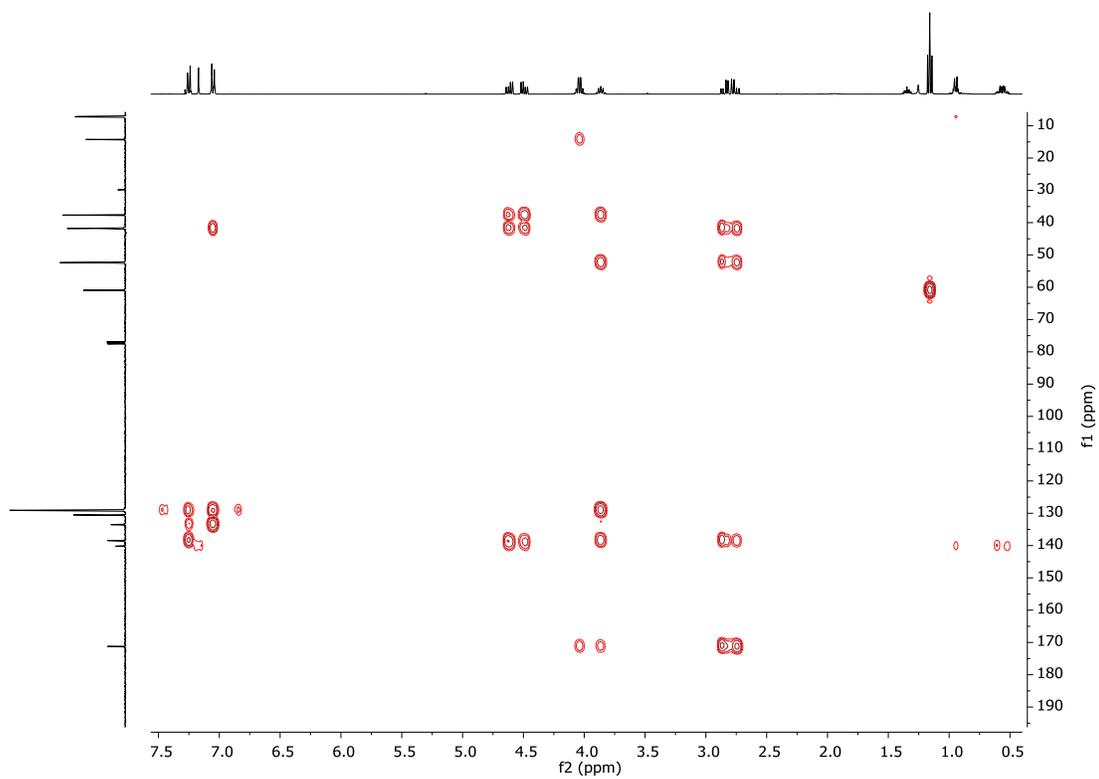
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **144g**.

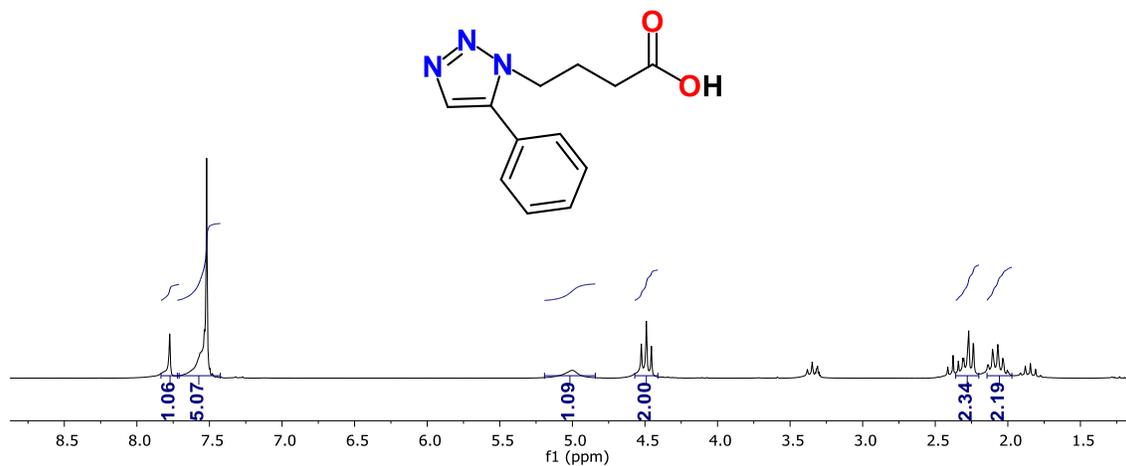
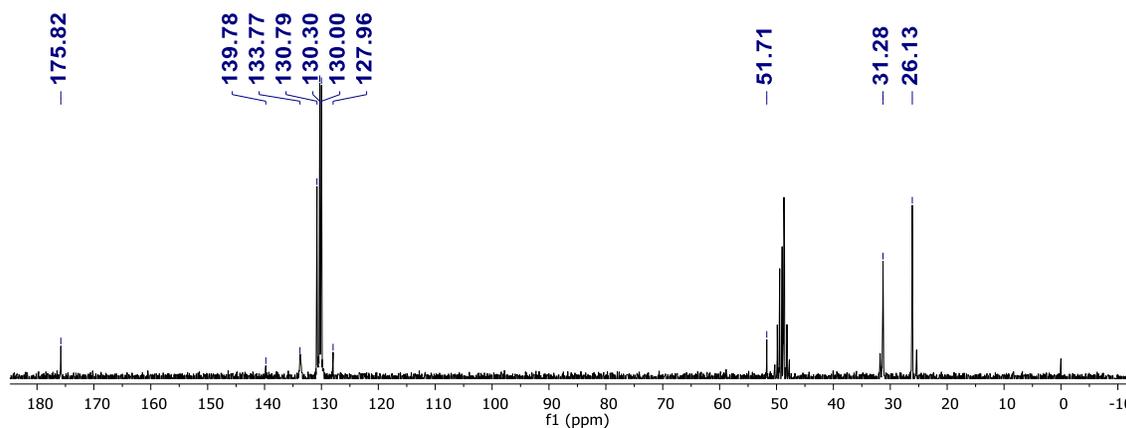
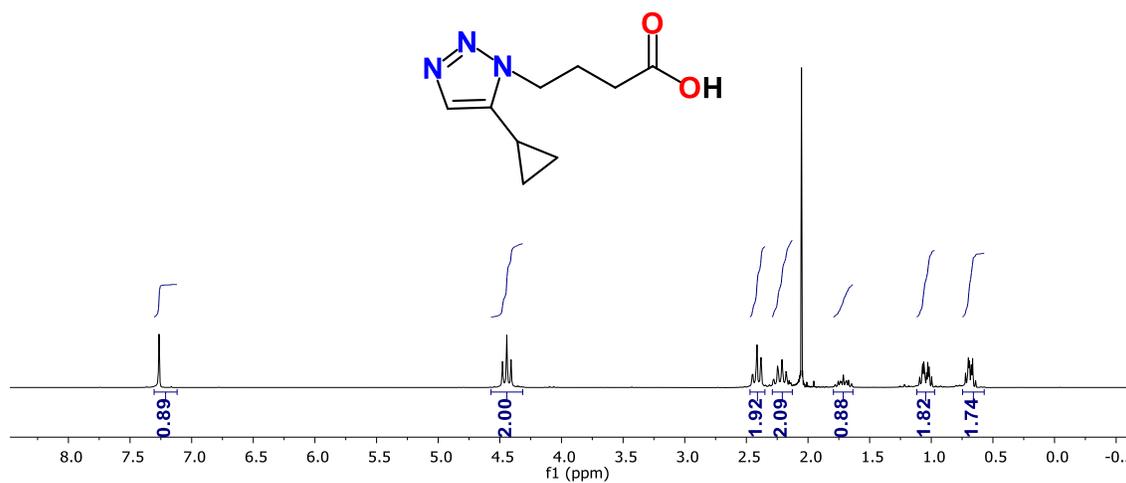


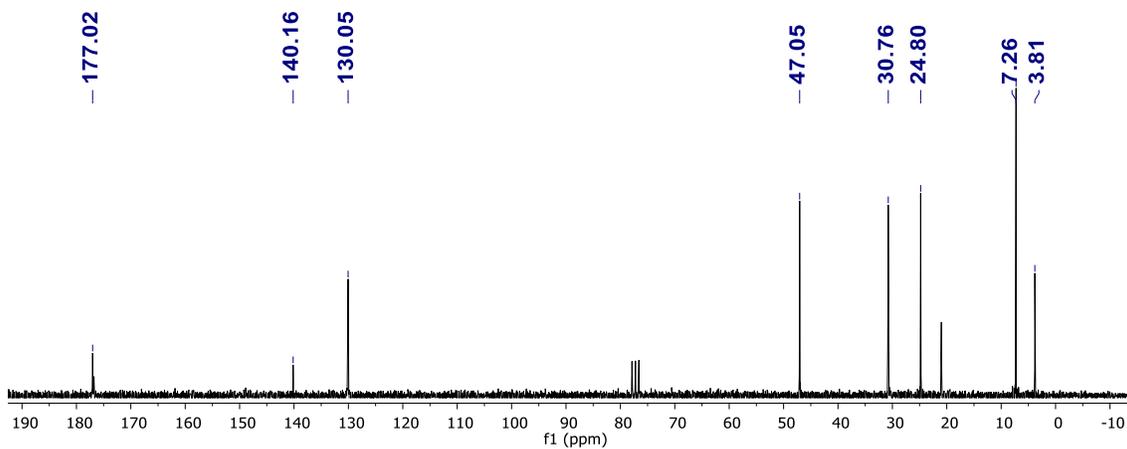
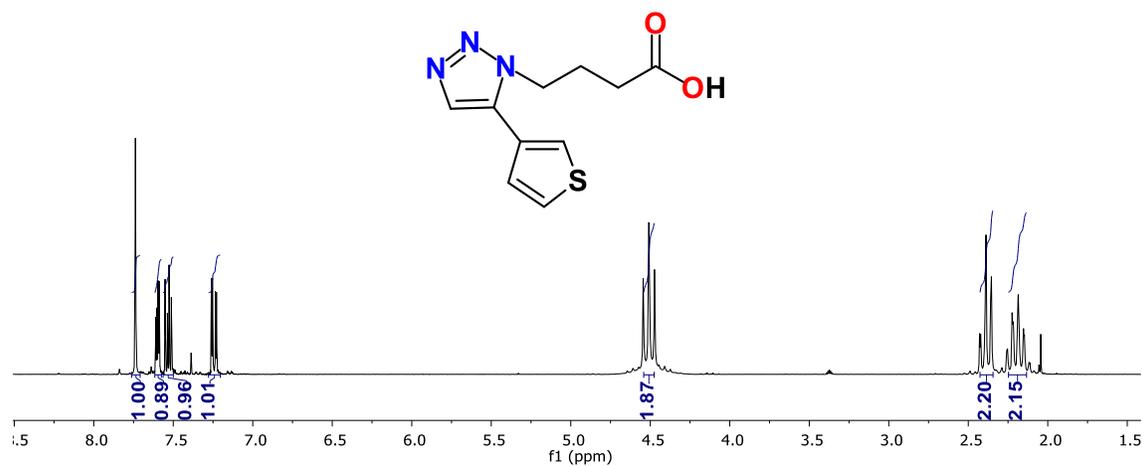
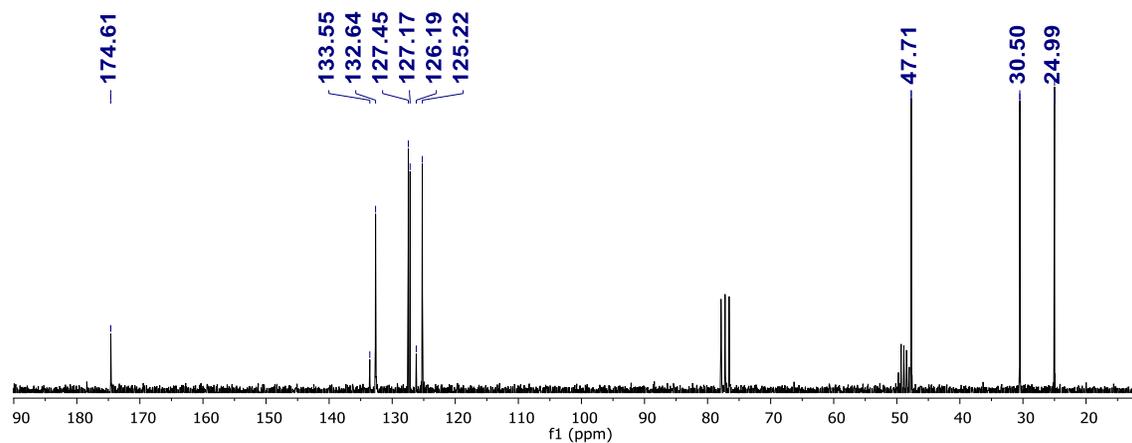
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **145b**.

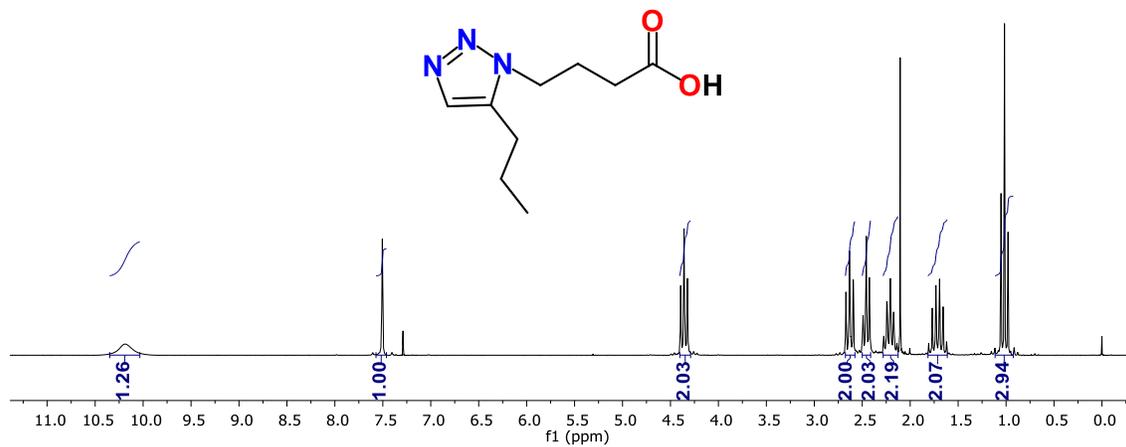
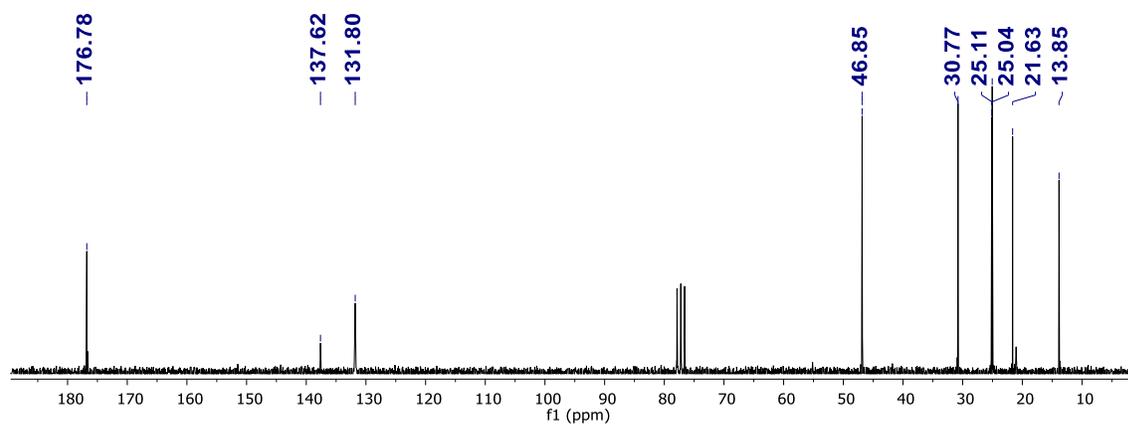
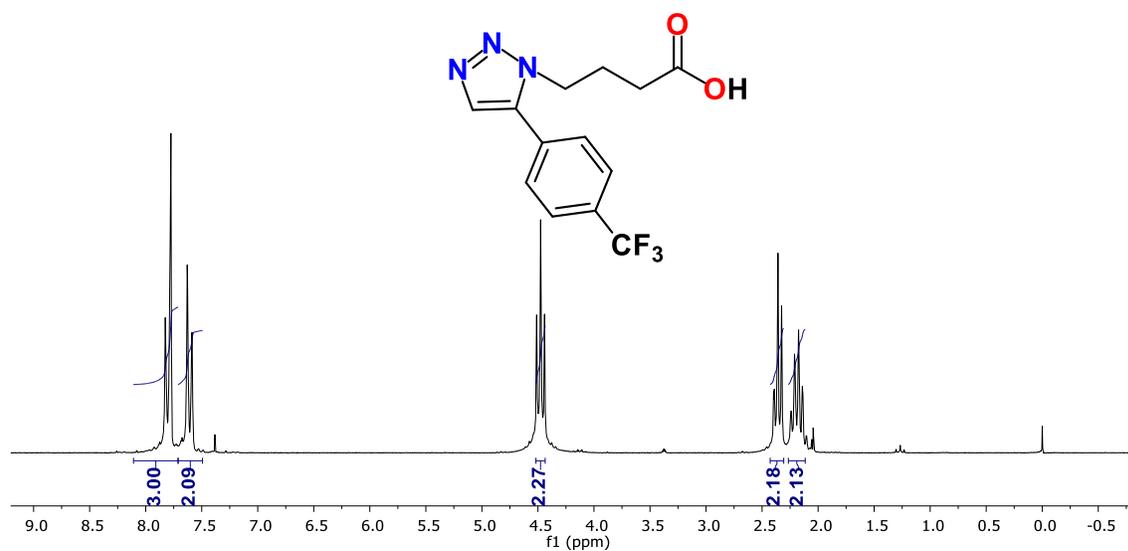


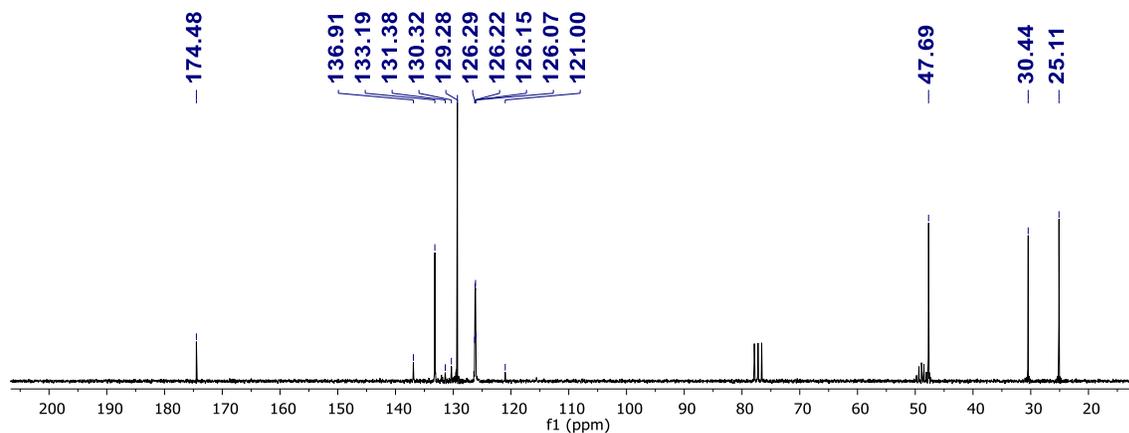
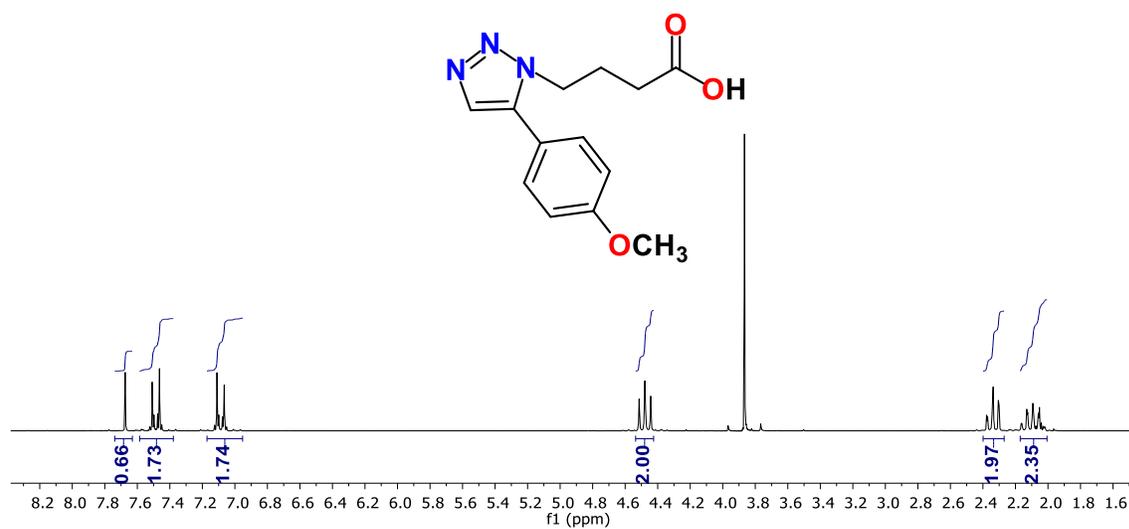
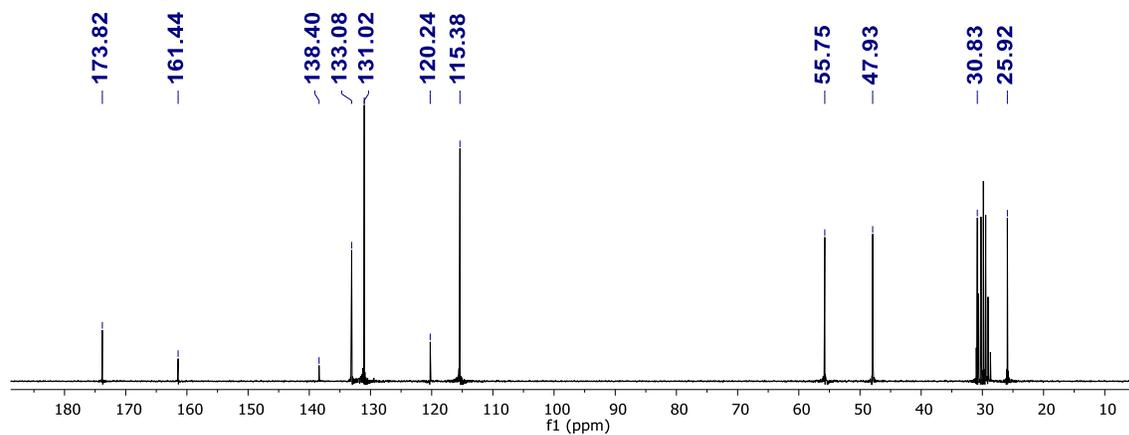
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **145b**.

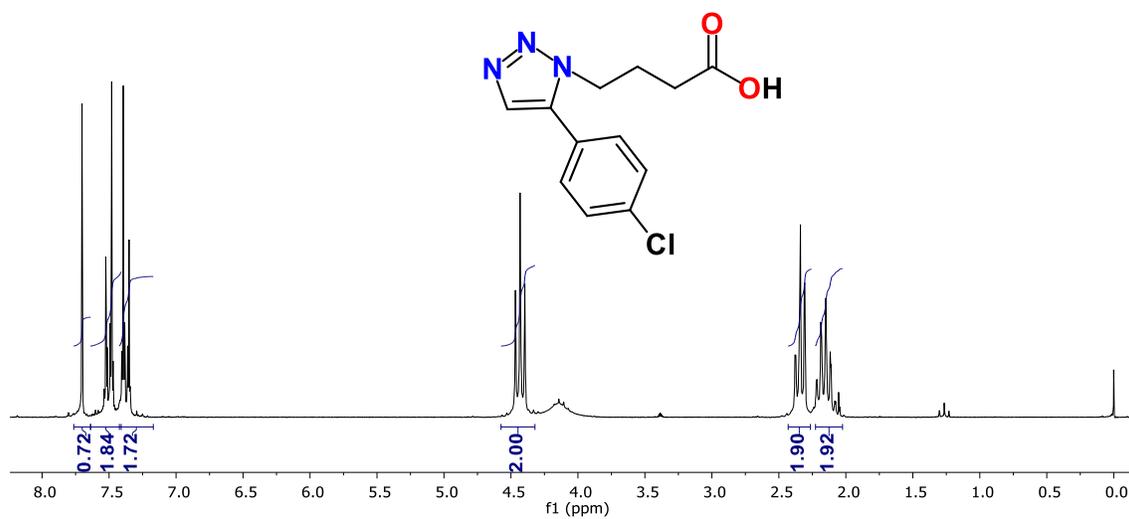
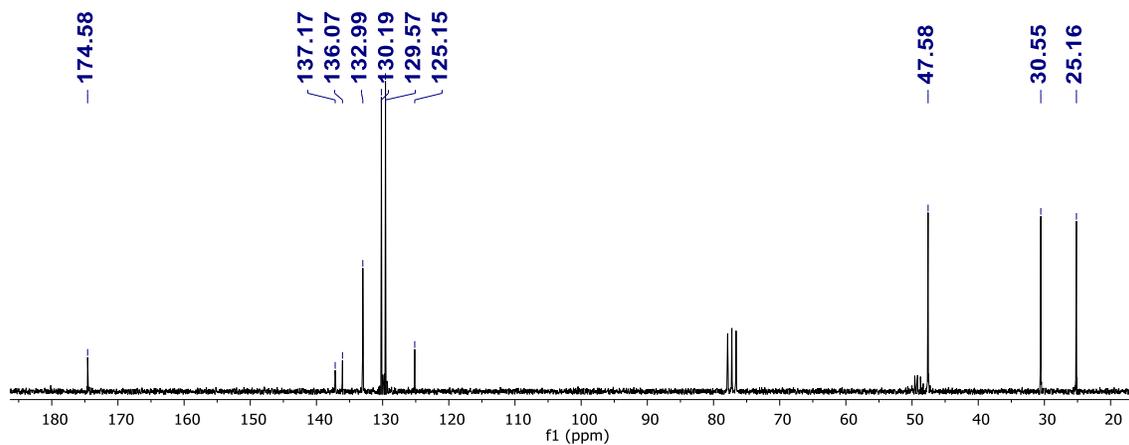
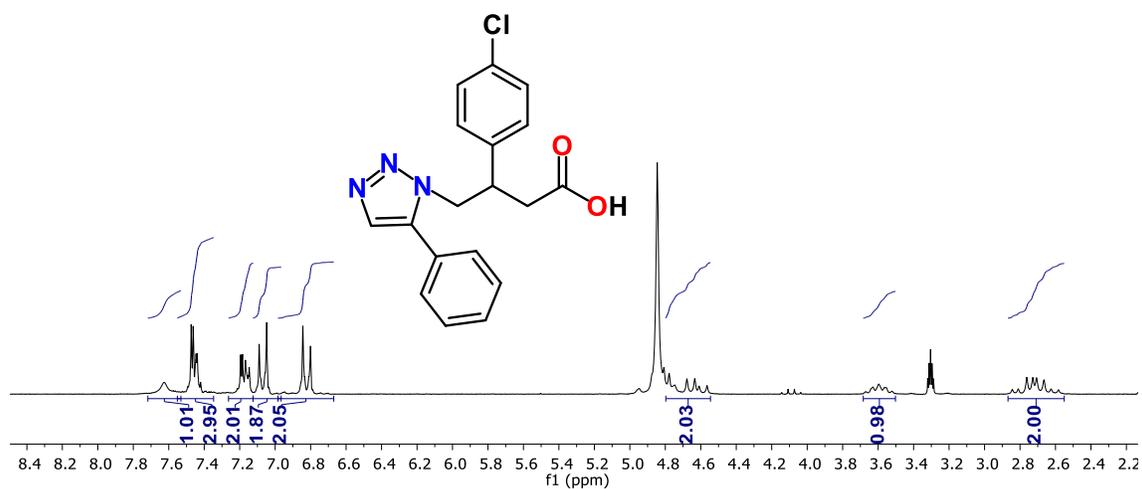
RMN 2D (HSQC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **145b**.RMN 2D (HMBC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **145b**.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 146.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 146.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 147.

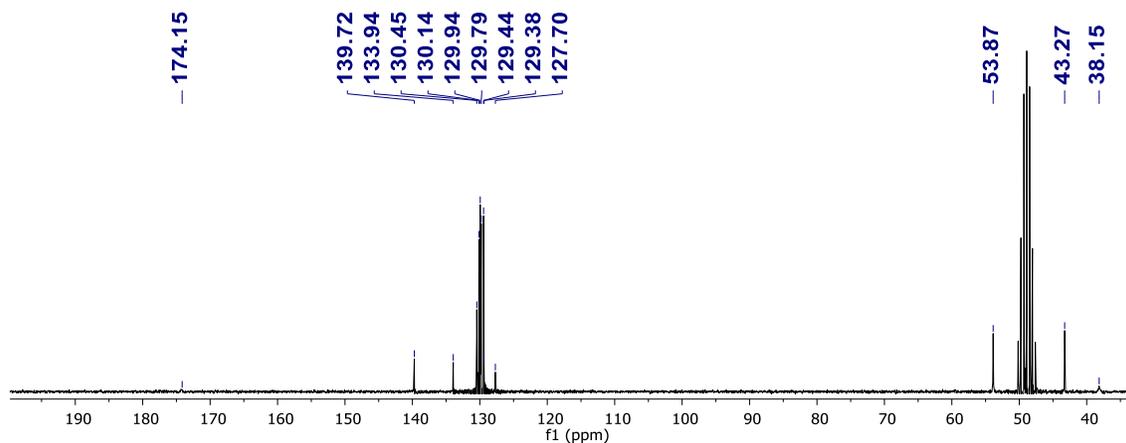
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **147**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **148**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **148**.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 149.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 149.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 150.

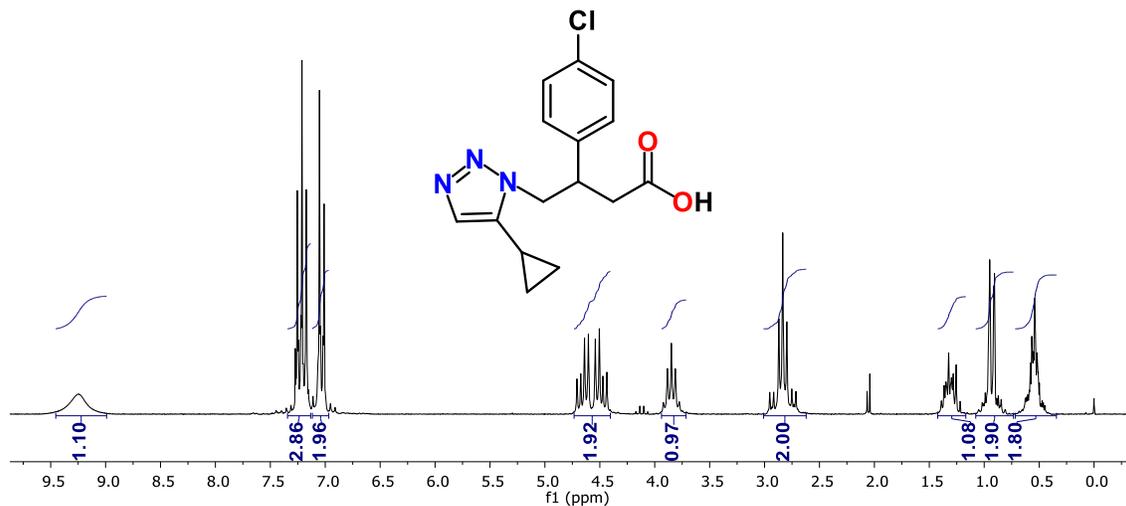
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **150**.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **151**.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **151**.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 152.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 152.

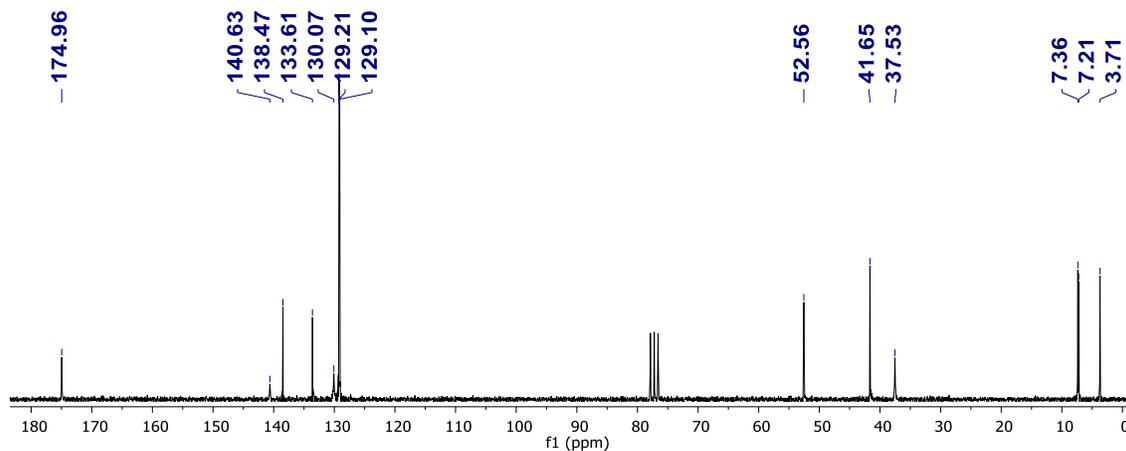
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **153**.



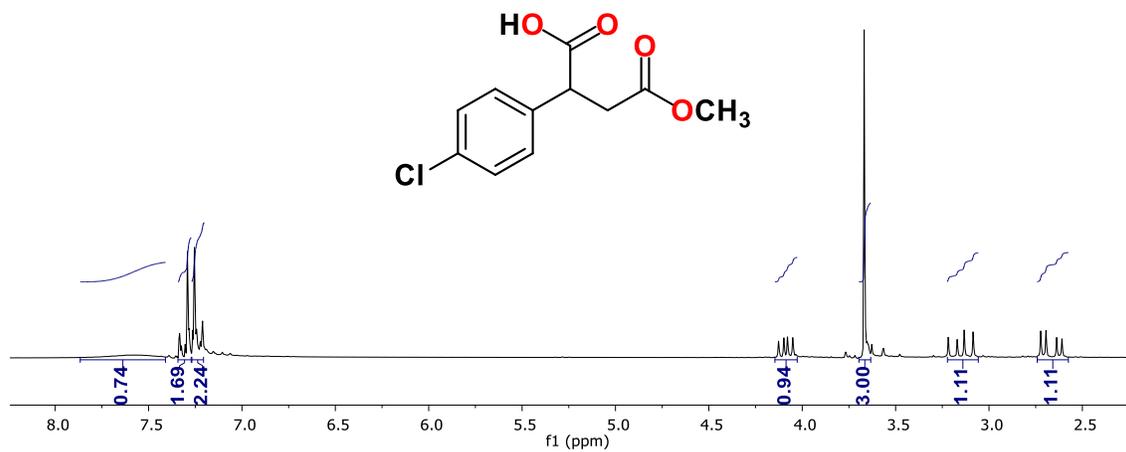
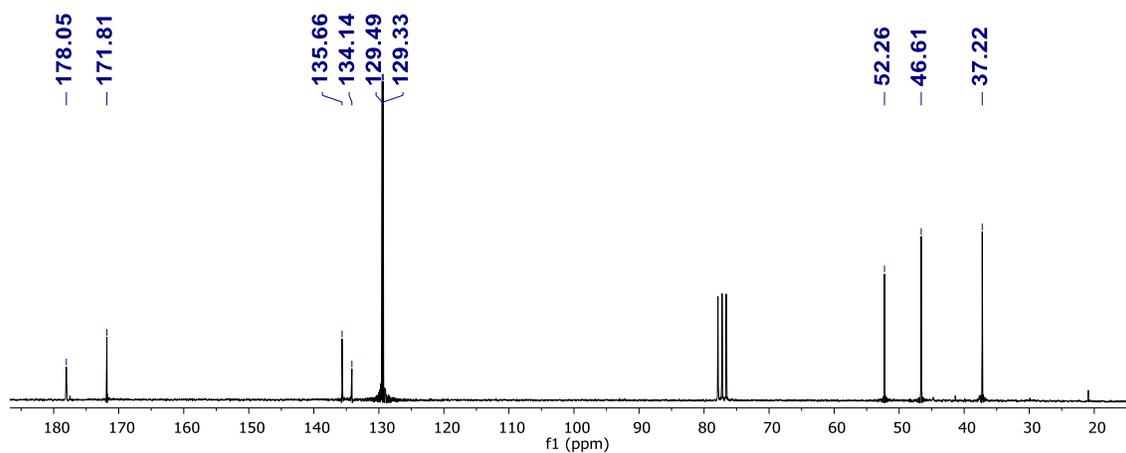
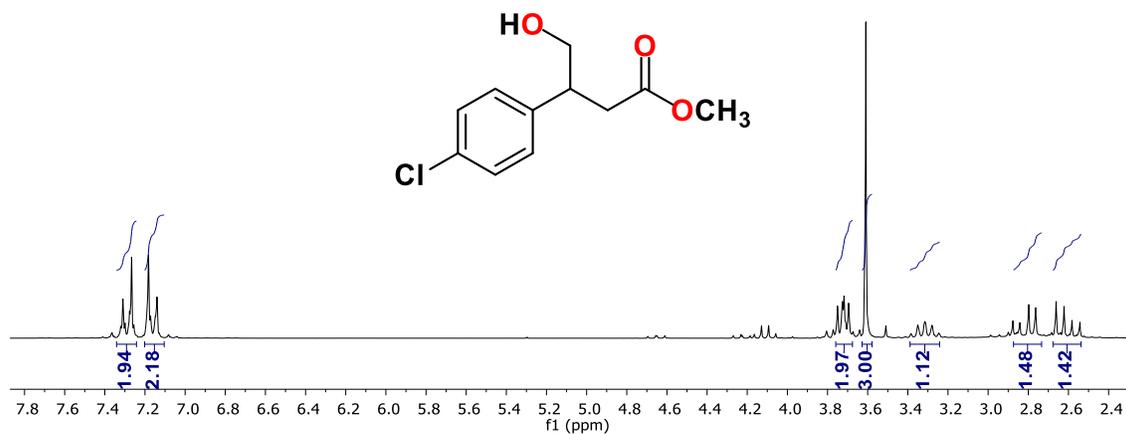
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **153**.

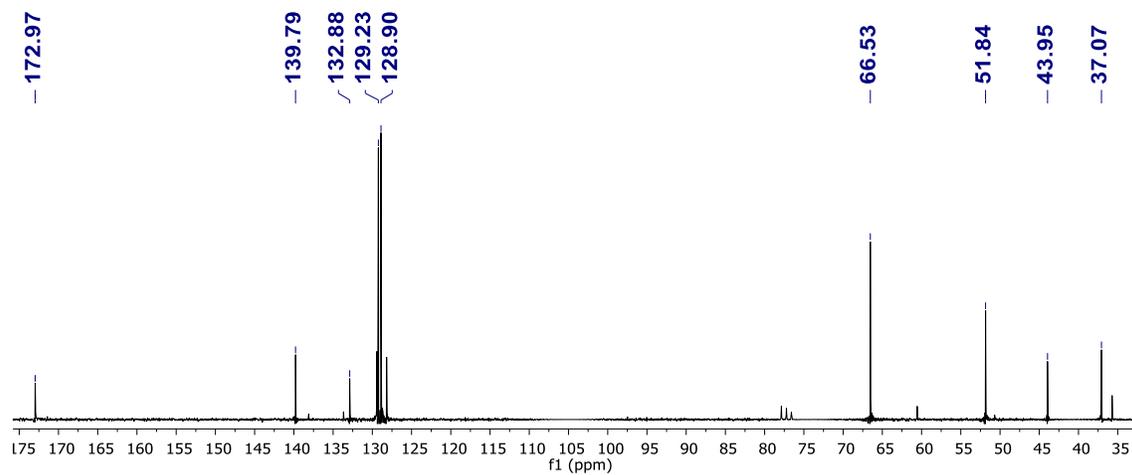
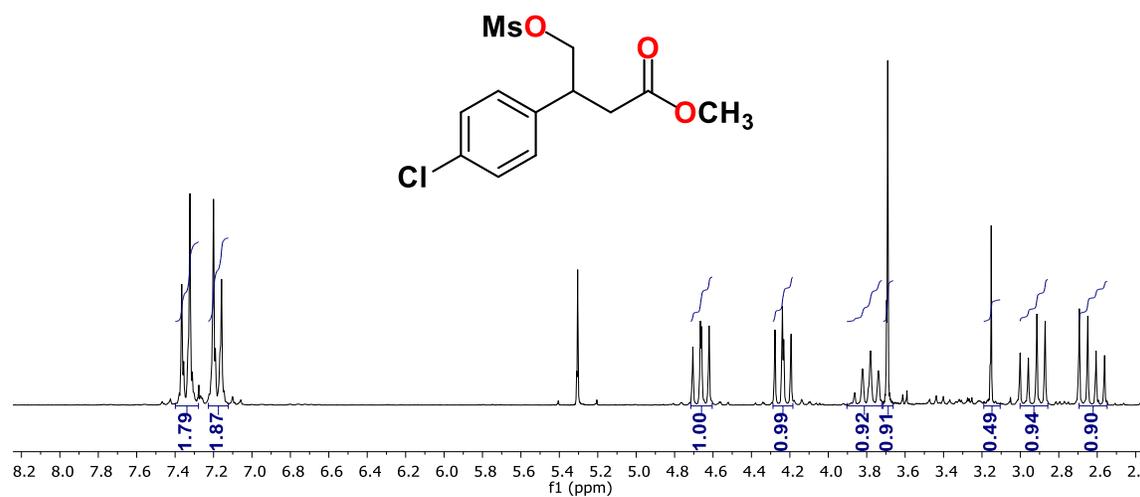
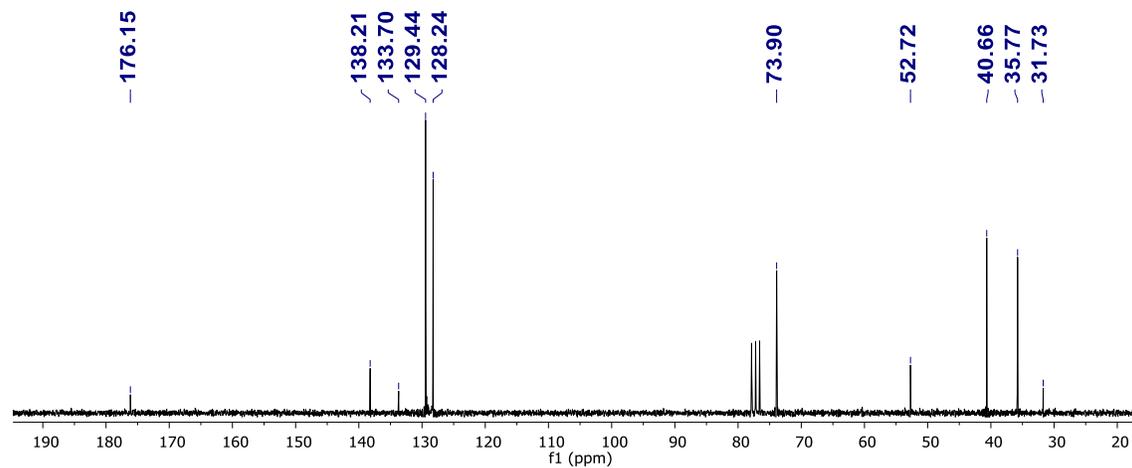


RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **154**.

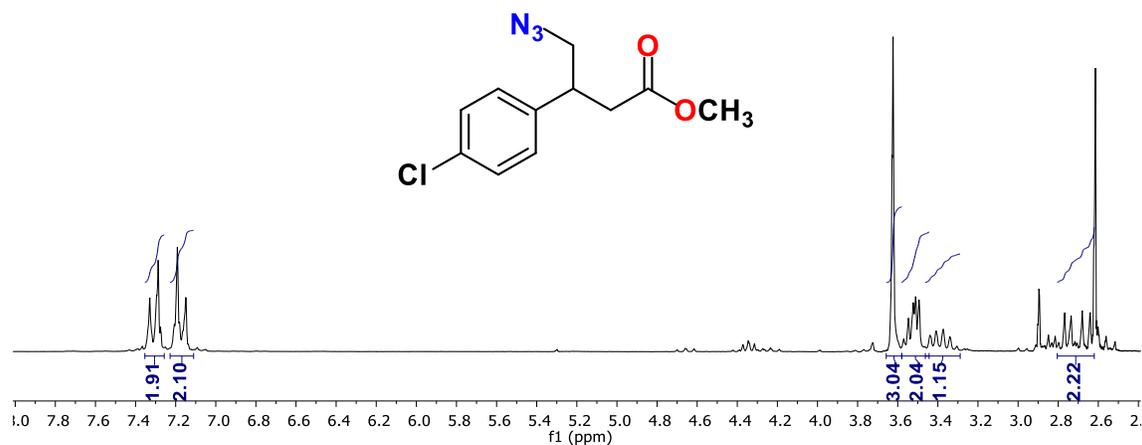


RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **154**.

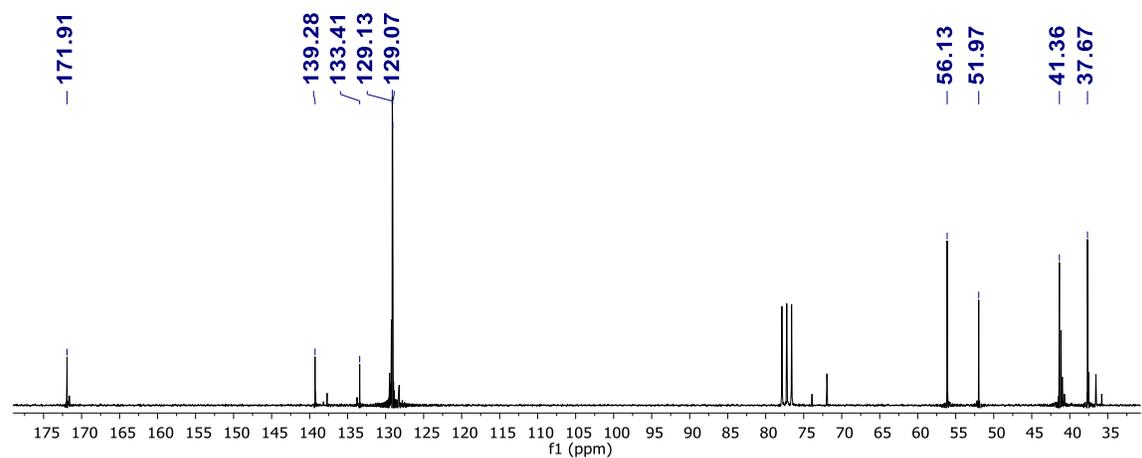
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 158.RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 158.RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 159.

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **159**.RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **160**.

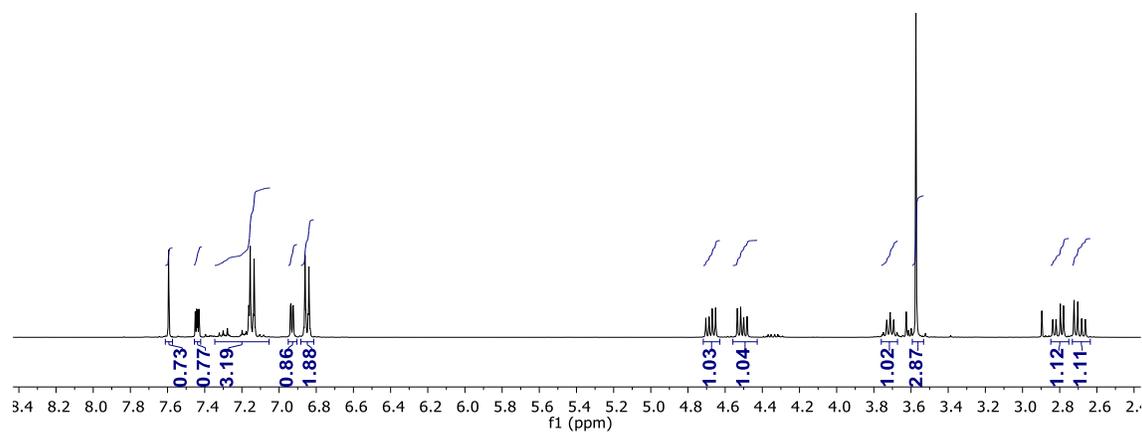
RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **160**.



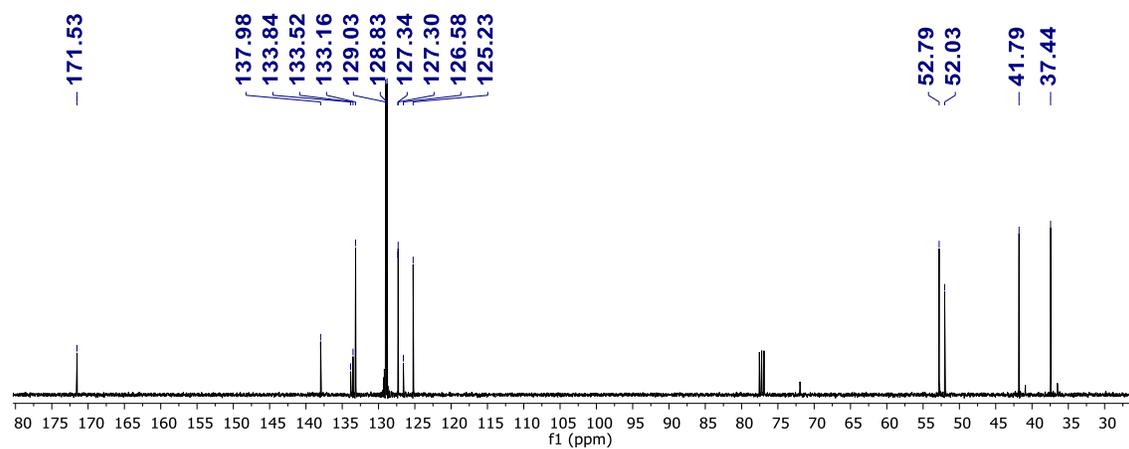
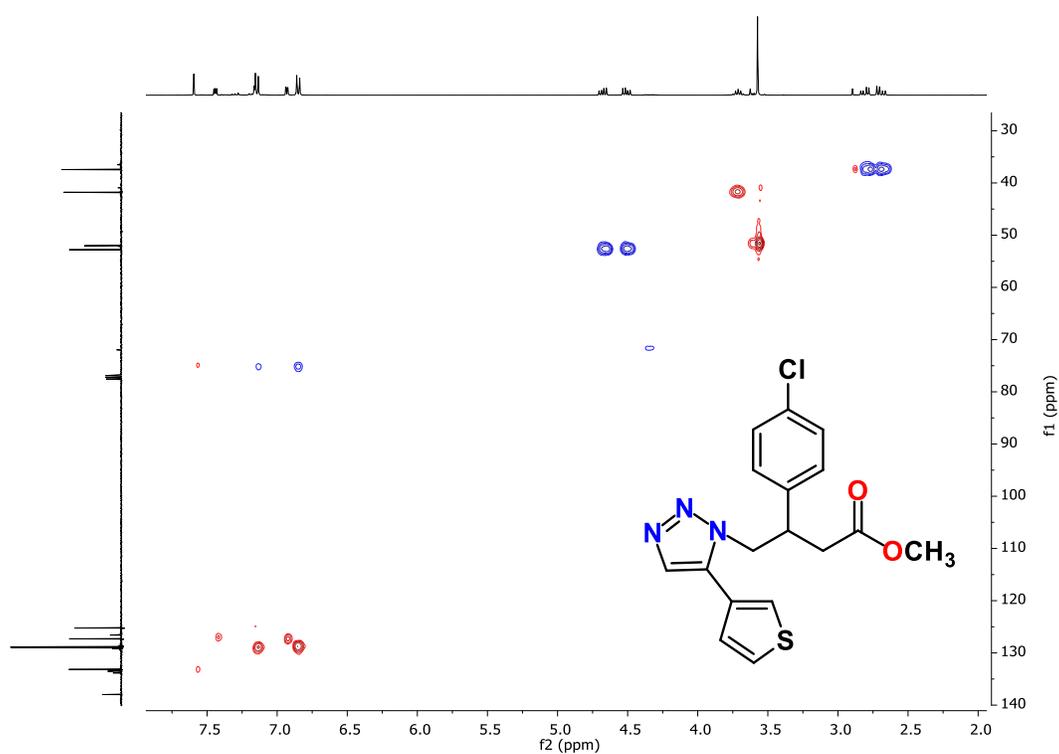
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **161**.

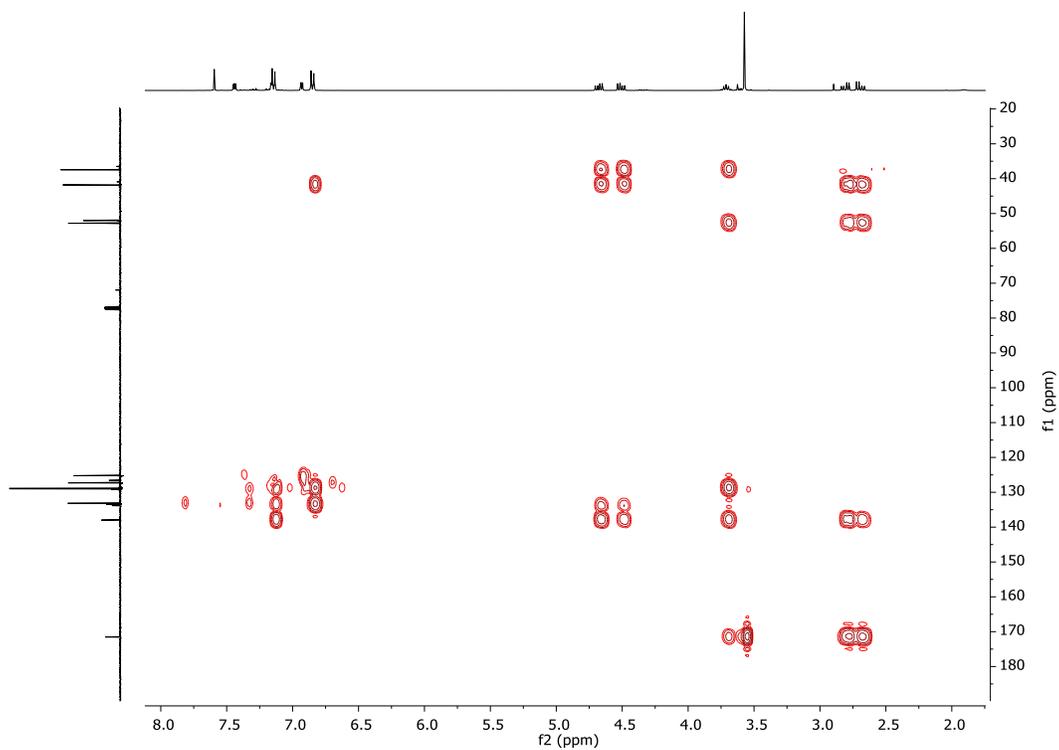
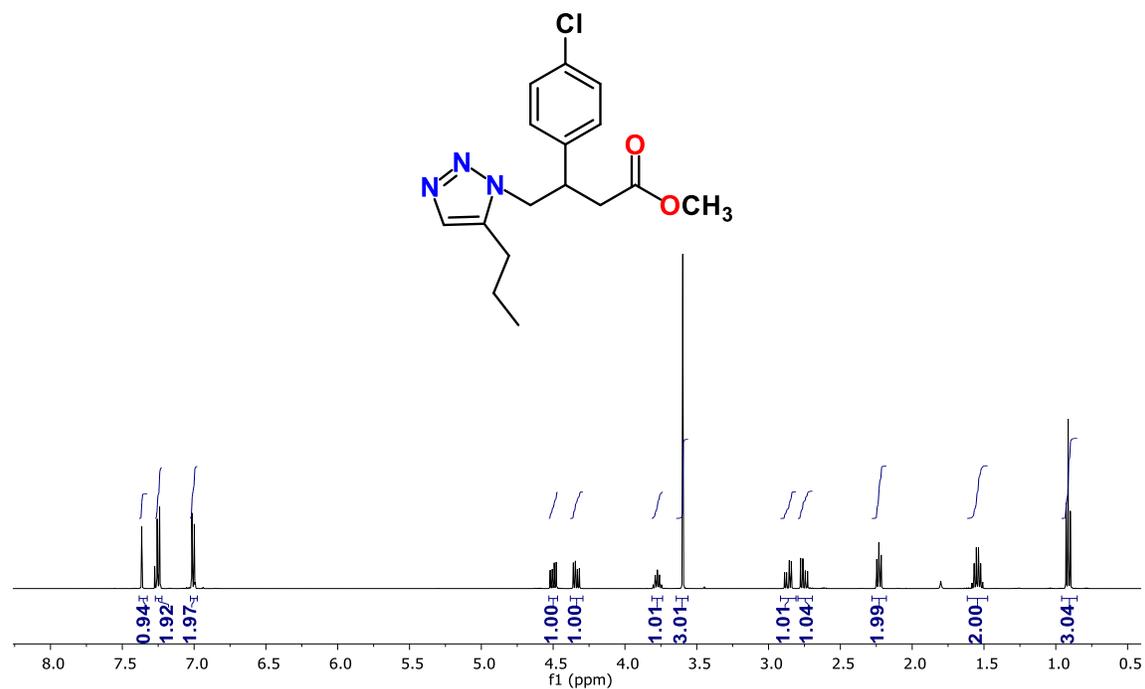


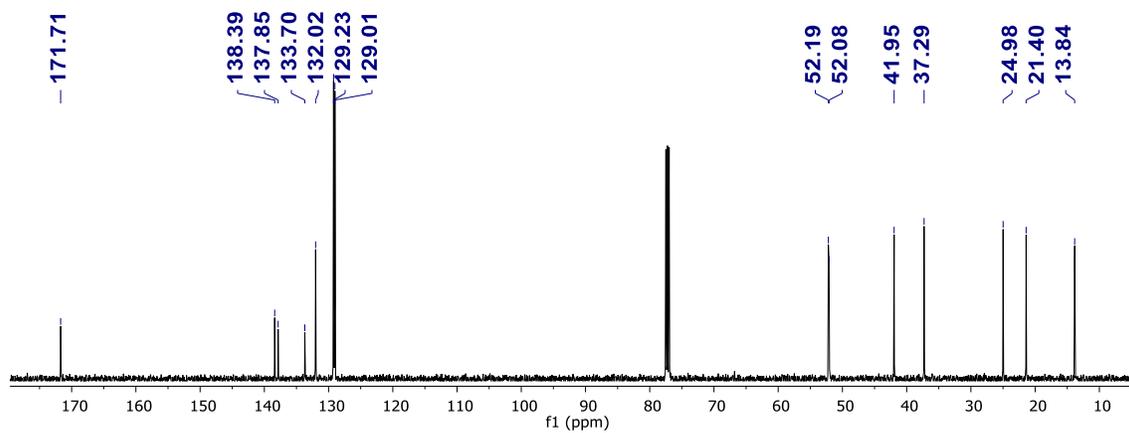
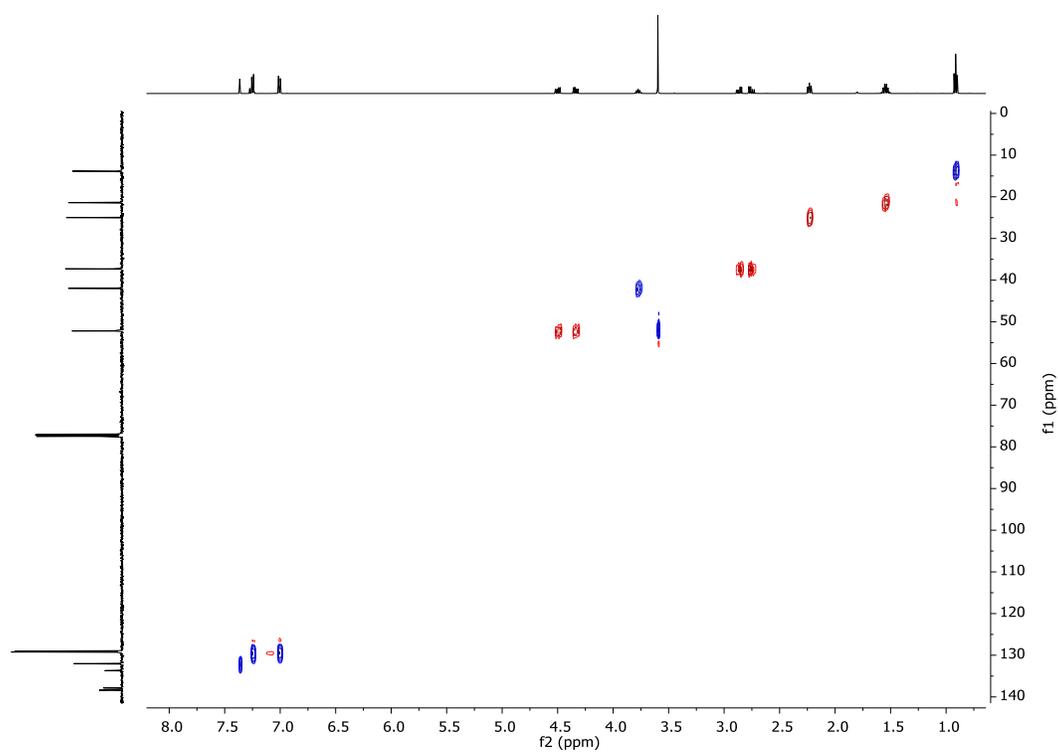
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **161**.

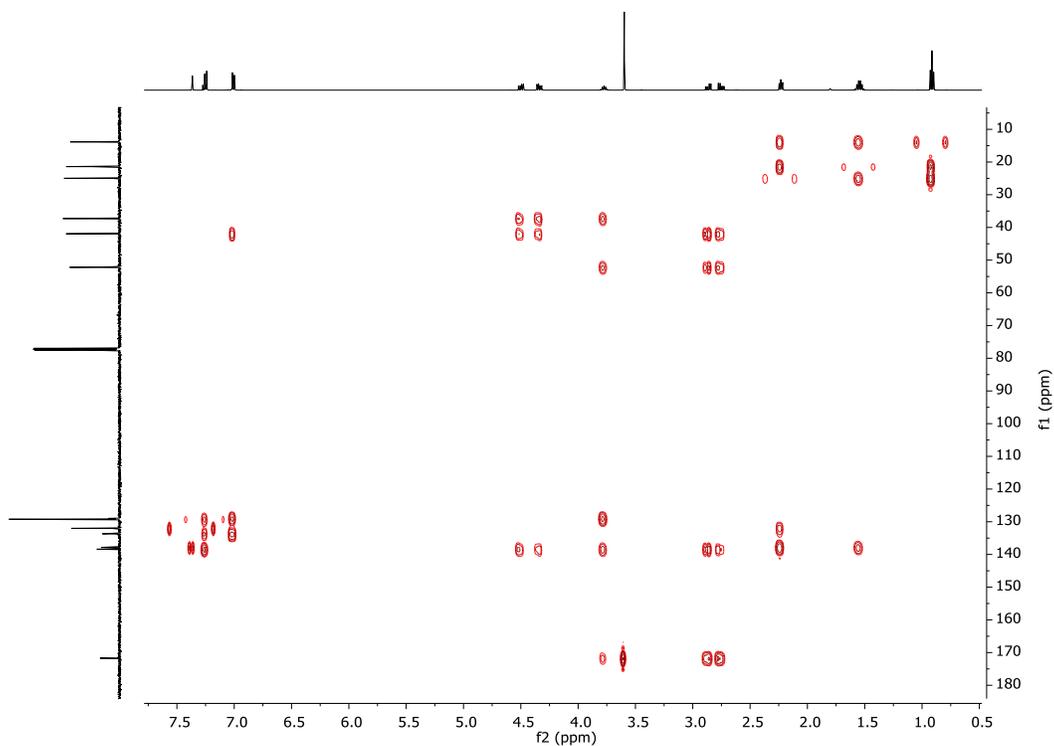


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162a**.

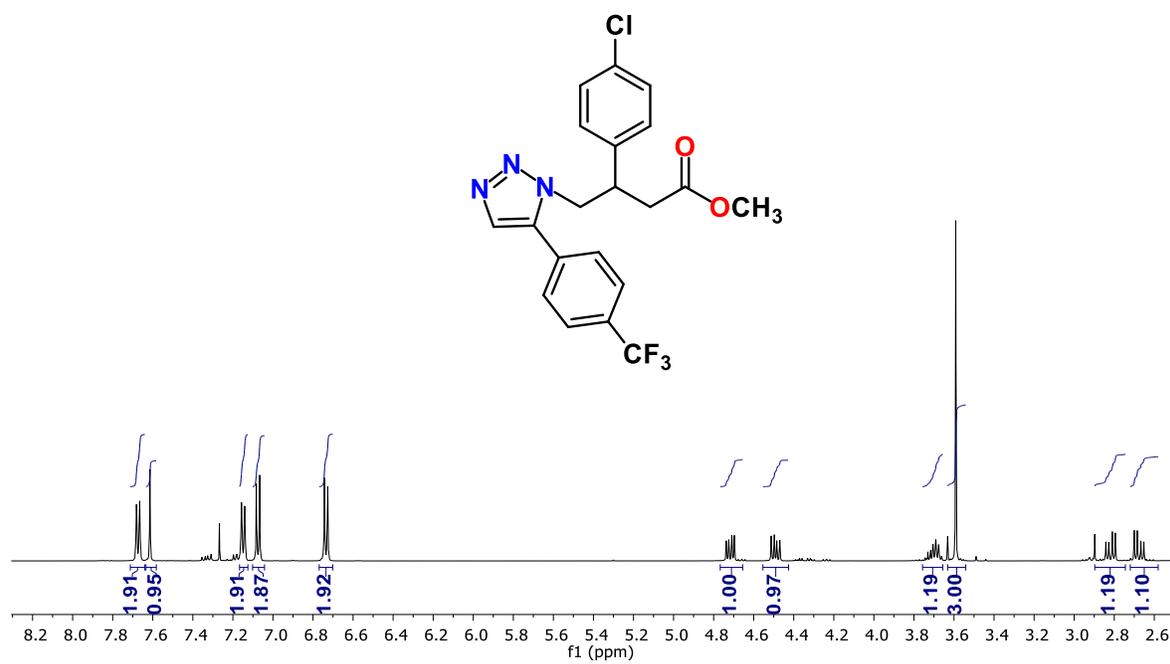
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **162a**.RMN 2D (HSQC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **162a**.

RMN 2D (HMBC, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **162a**.RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **162b**.

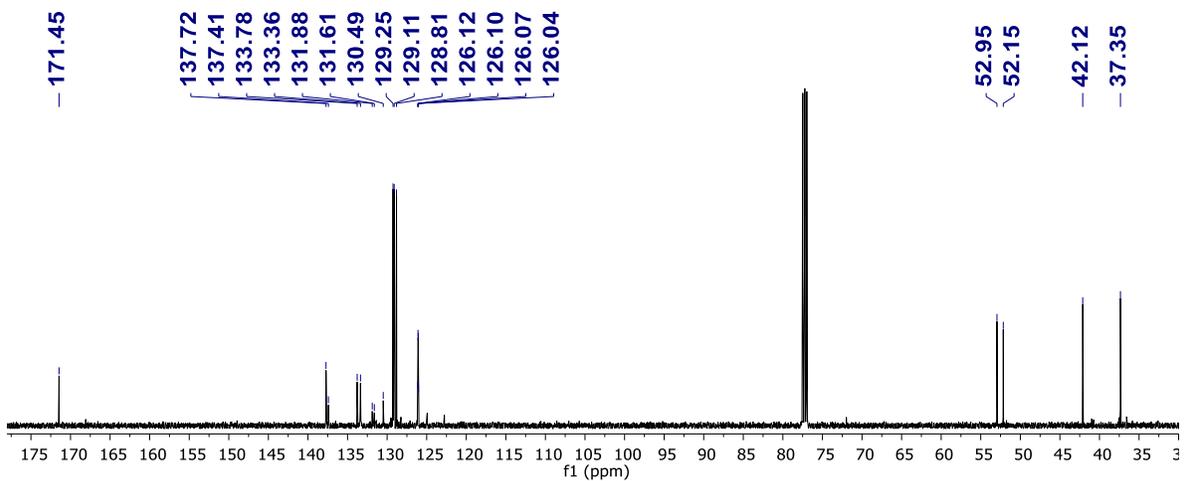
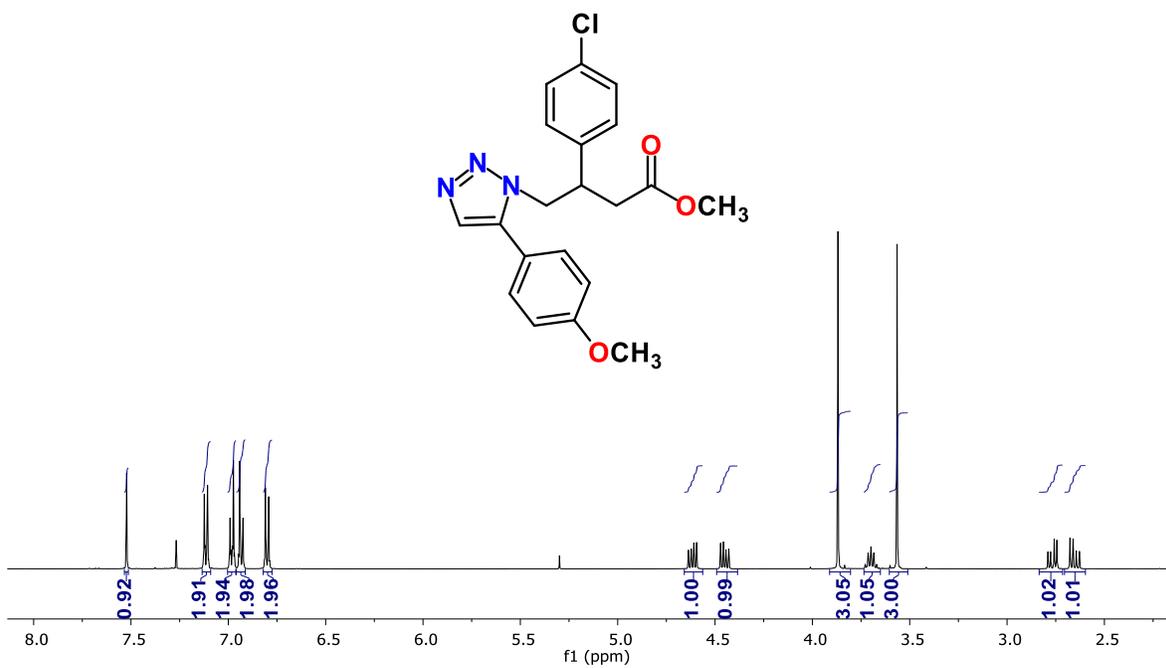
RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162b**.RMN 2D (HSQC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162b**.

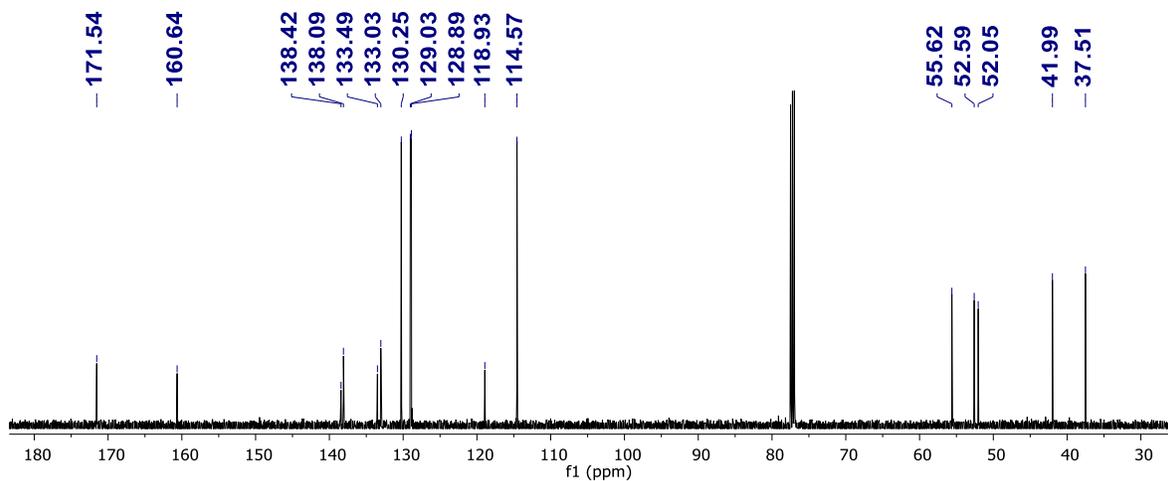
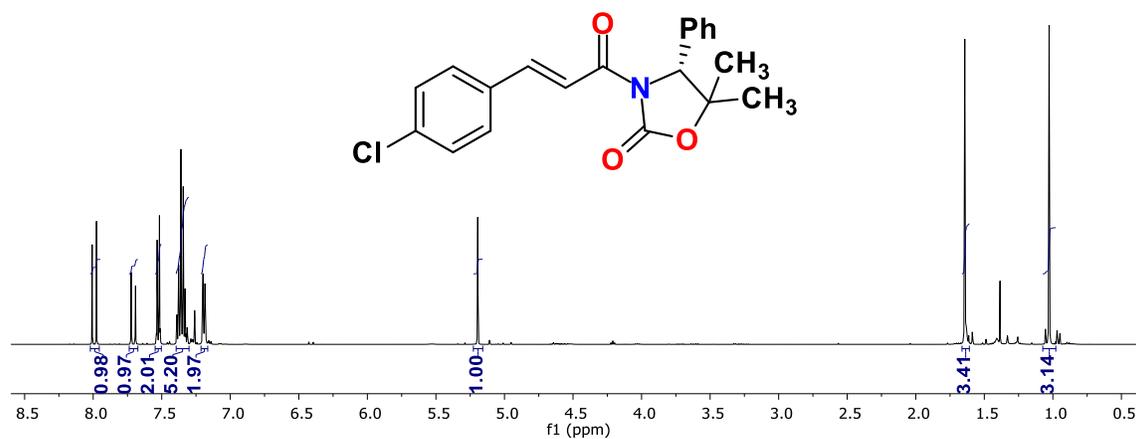
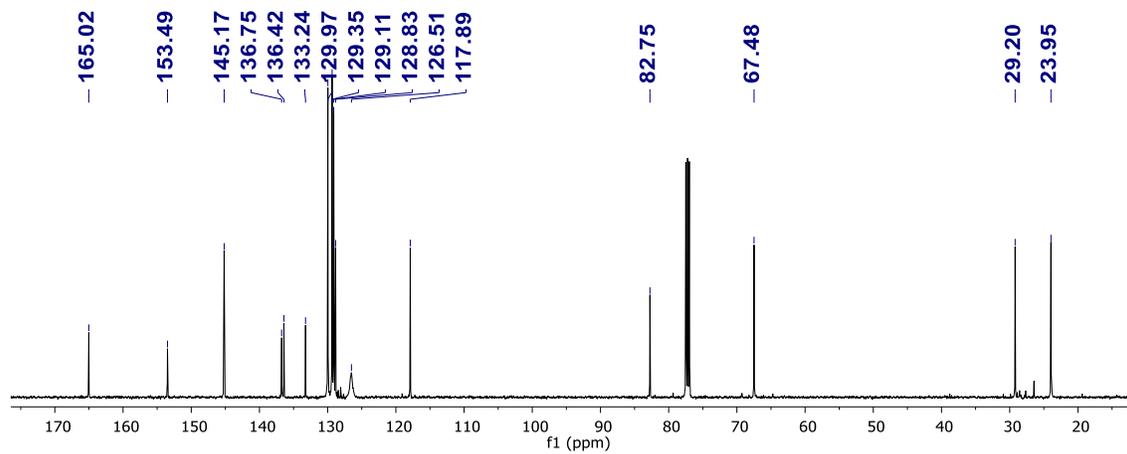


RMN 2D (HMBC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162b**.

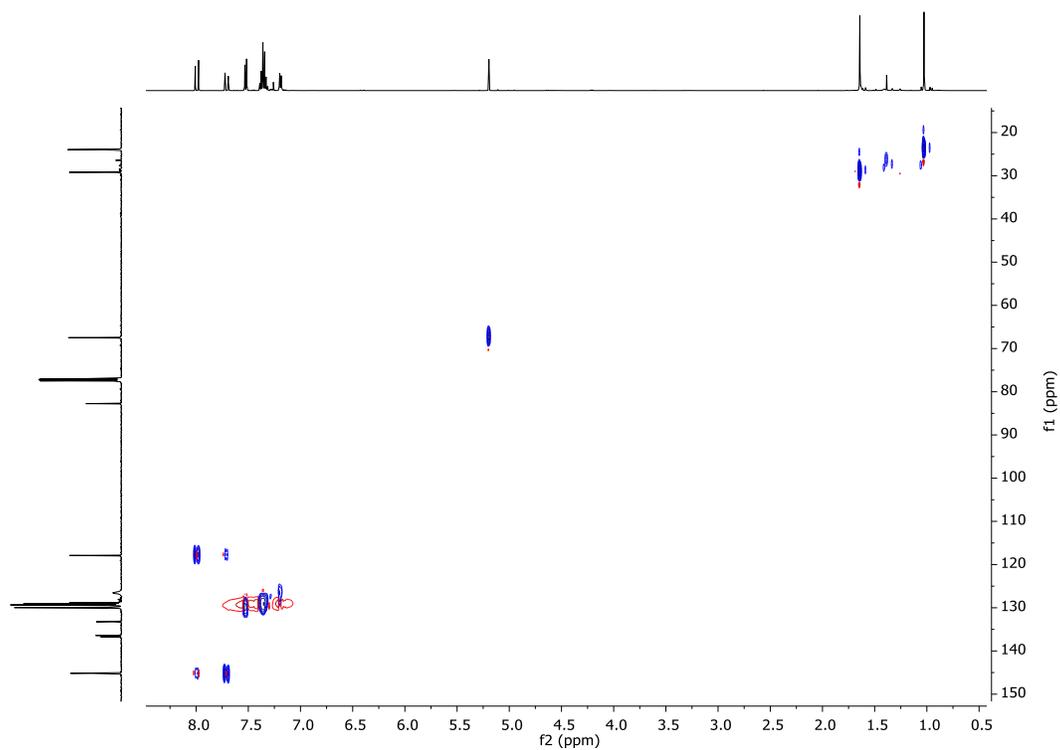


RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162c**.

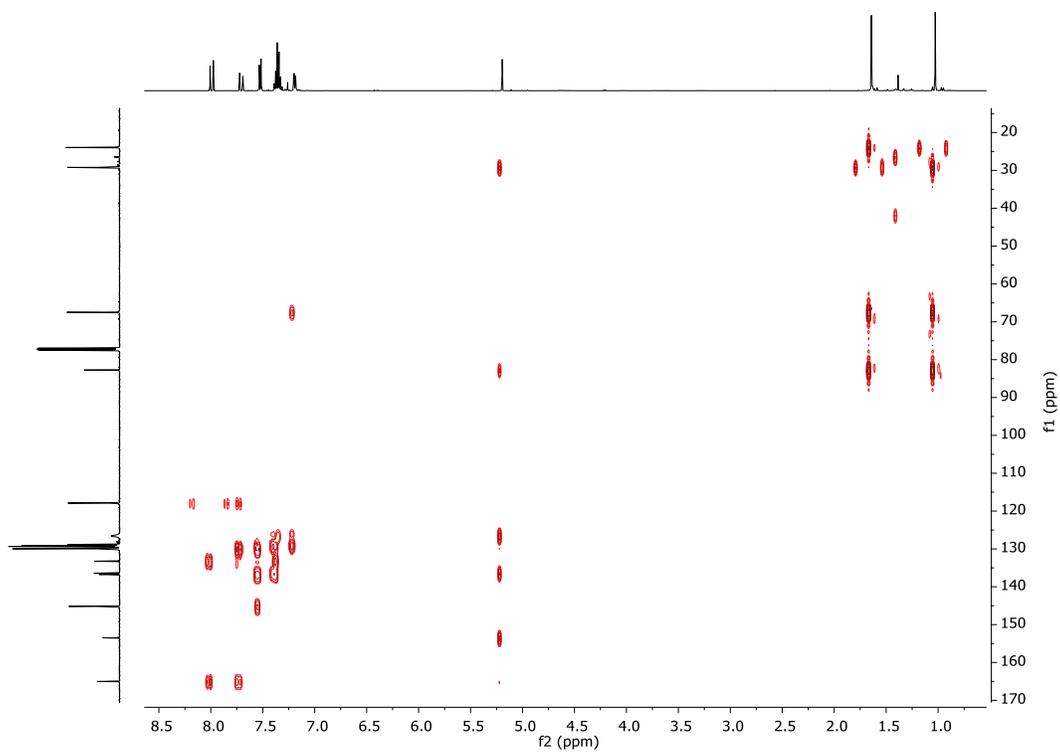
RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162c**.RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162d**.

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **162d**.RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **168**.

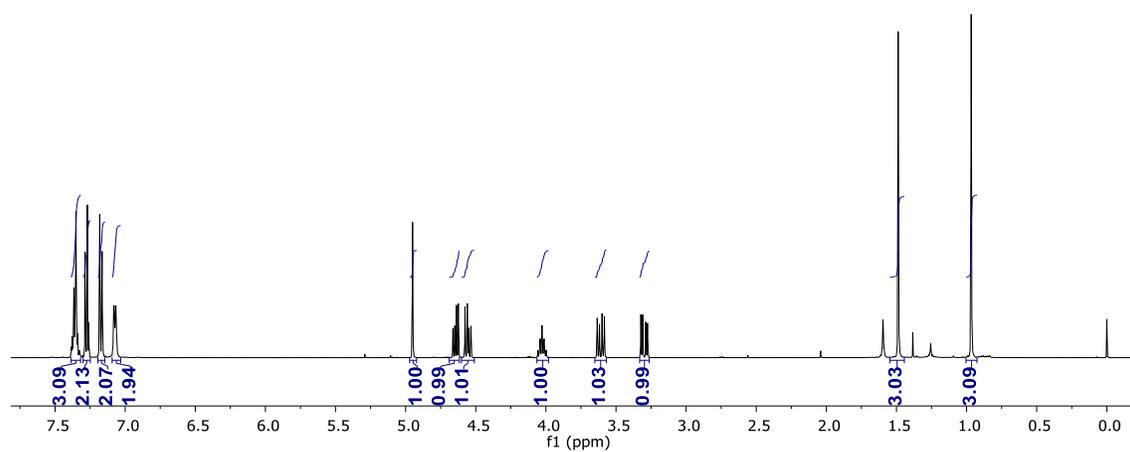
RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **168**.



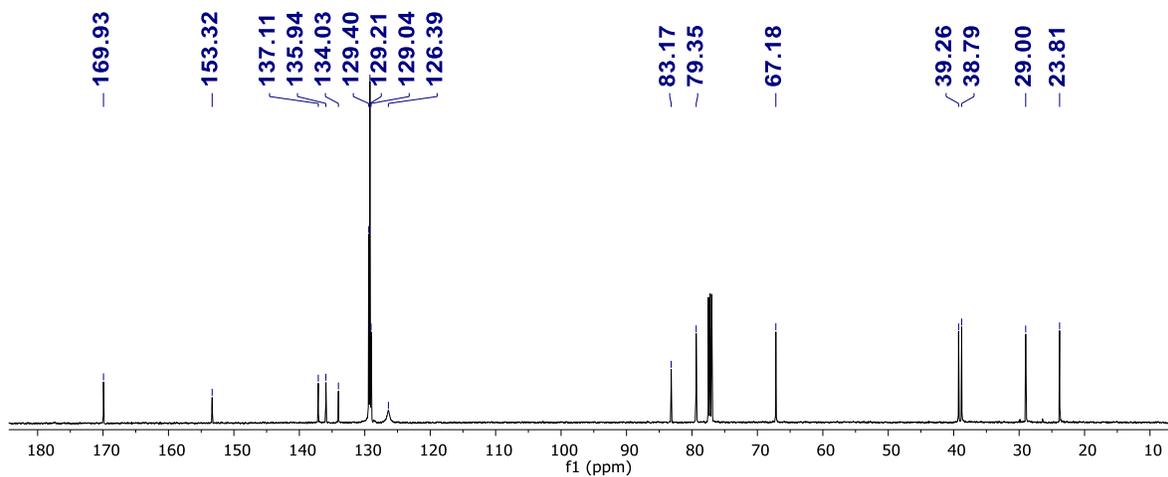
RMN 2D (HSQC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **168**.



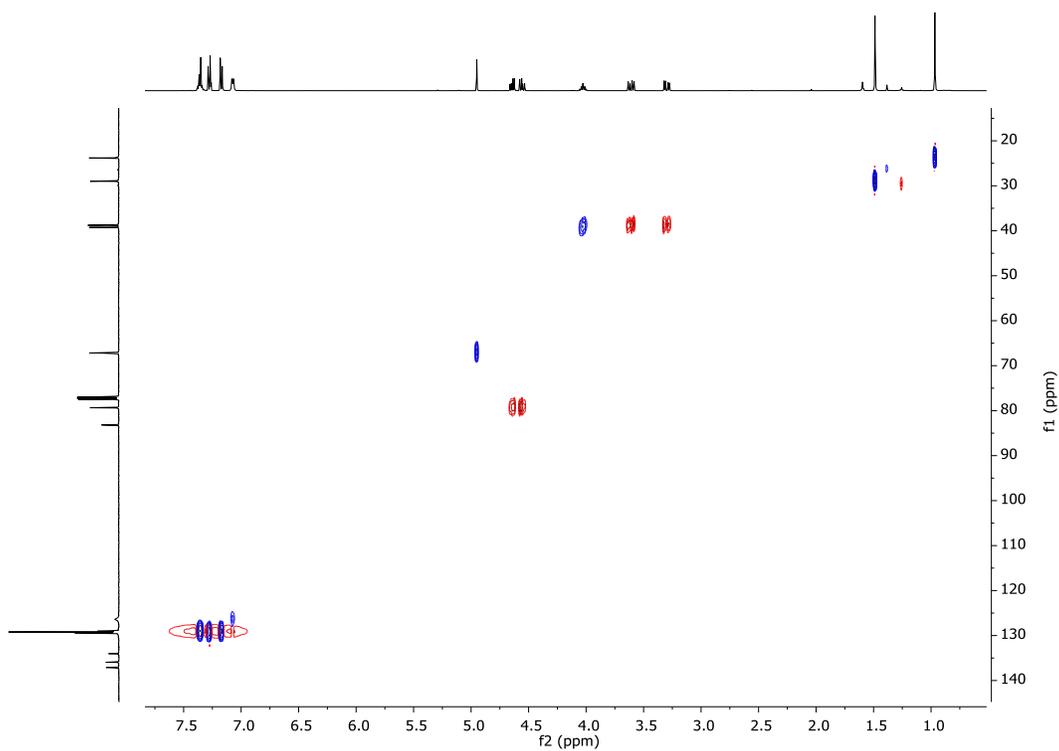
RMN 2D (HMBC, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **168**.



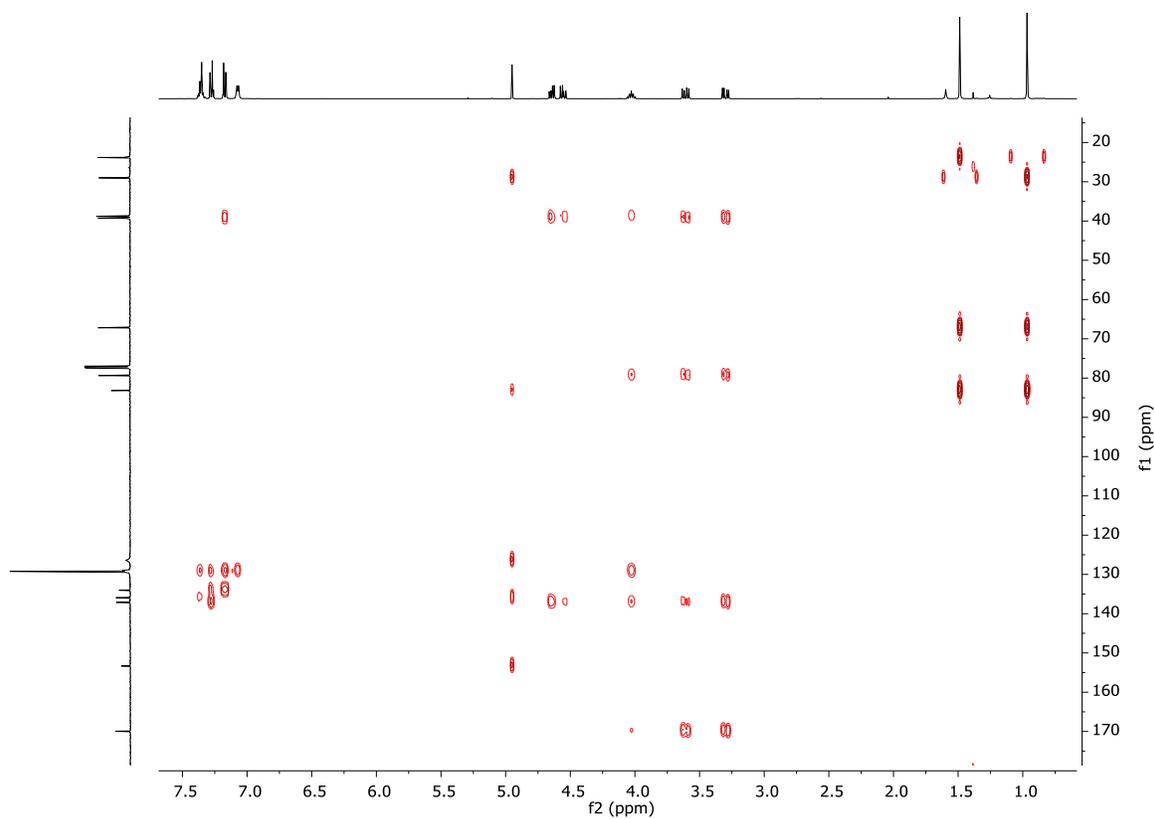
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **F1-169**.



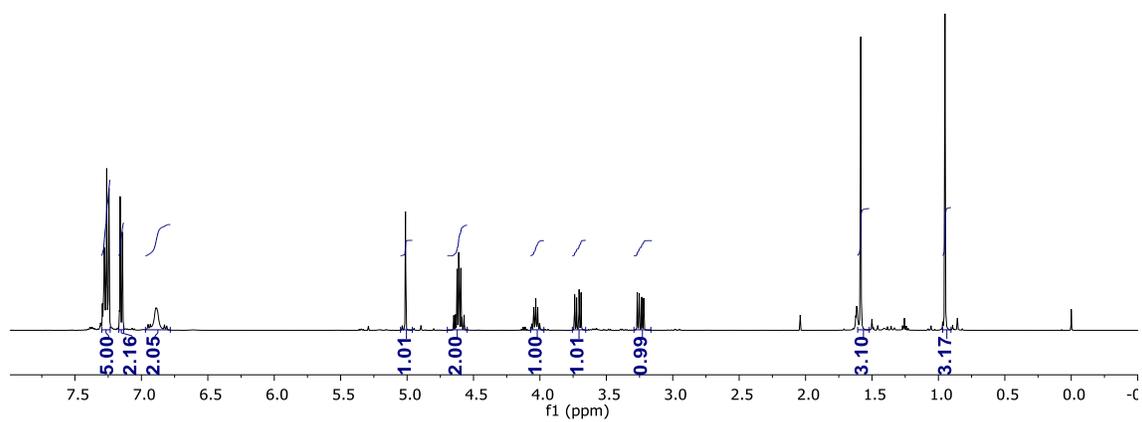
RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F1-169**.



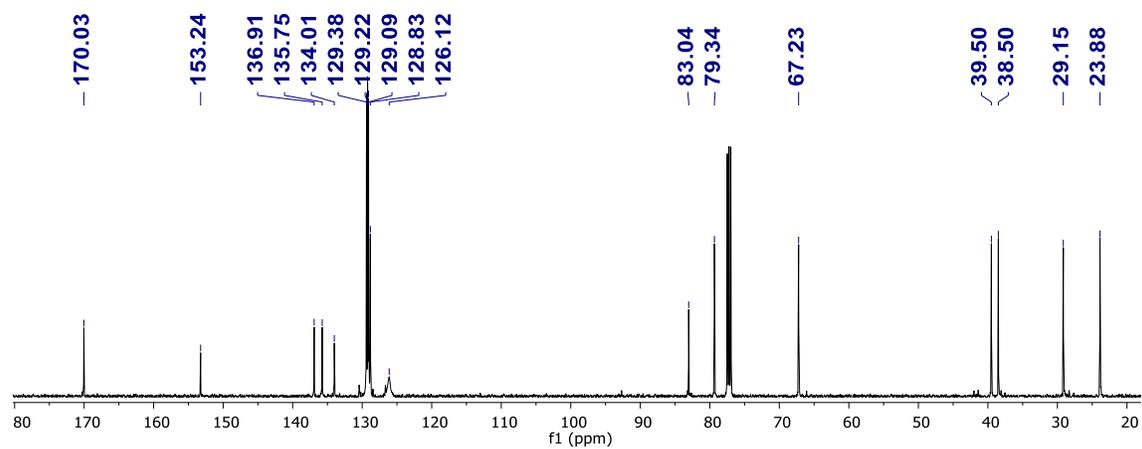
RMN 2D (HSQC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F1-169**.



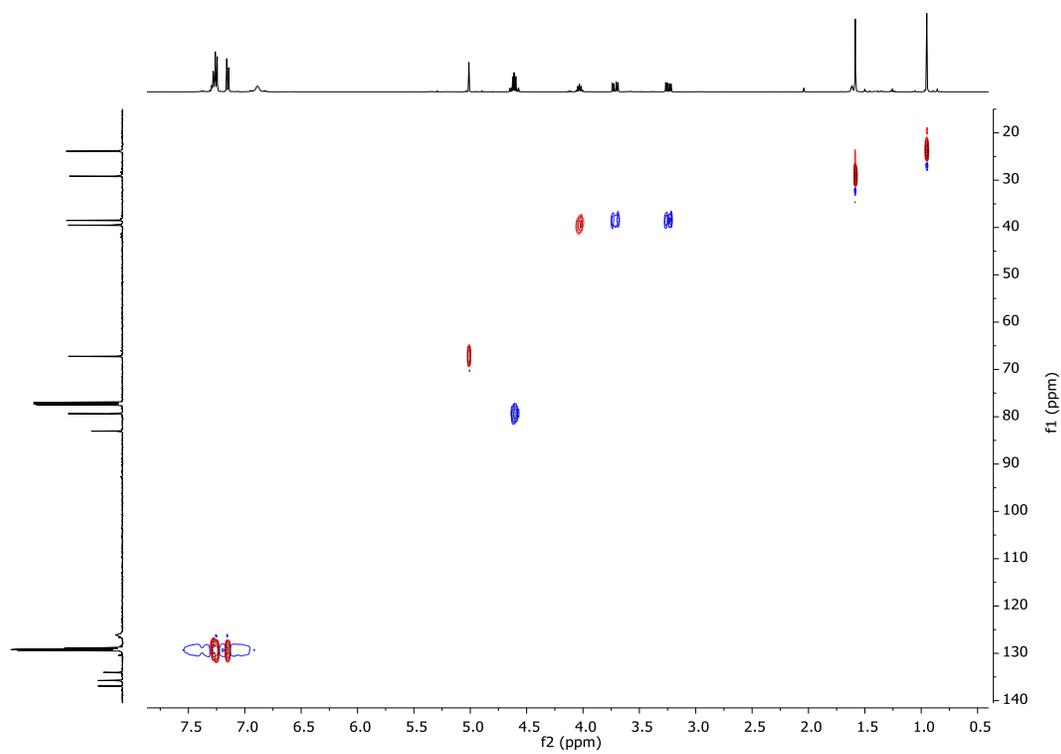
RMN 2D (HMBC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F1-169**.



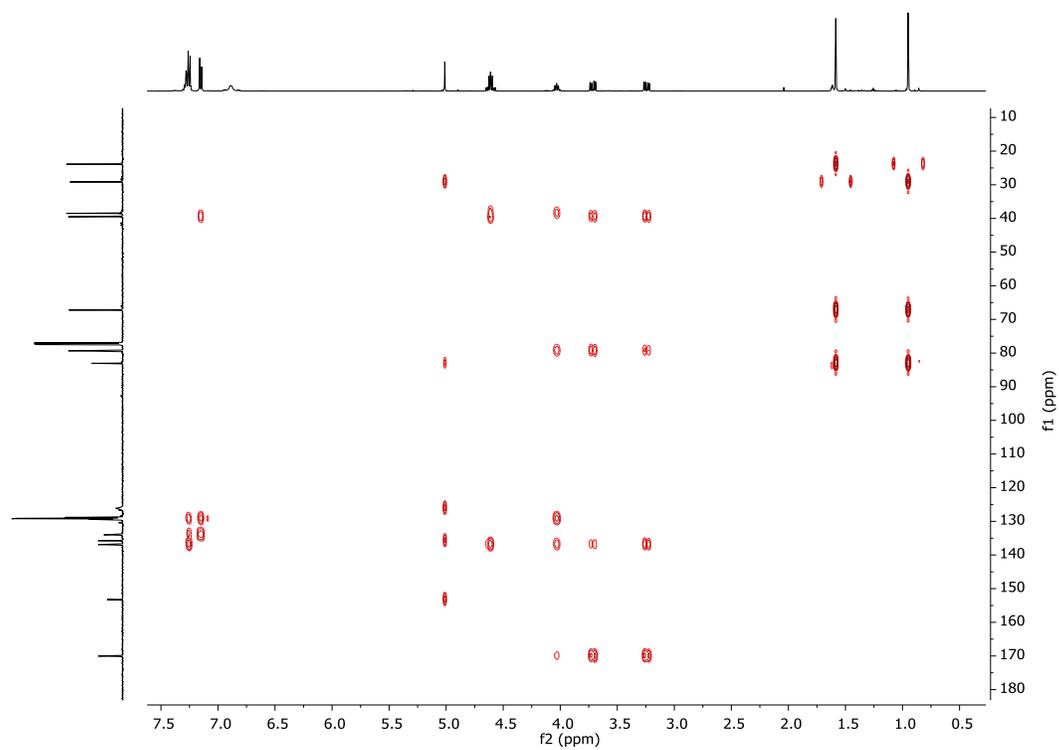
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F2-169**.



RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F2-169**.

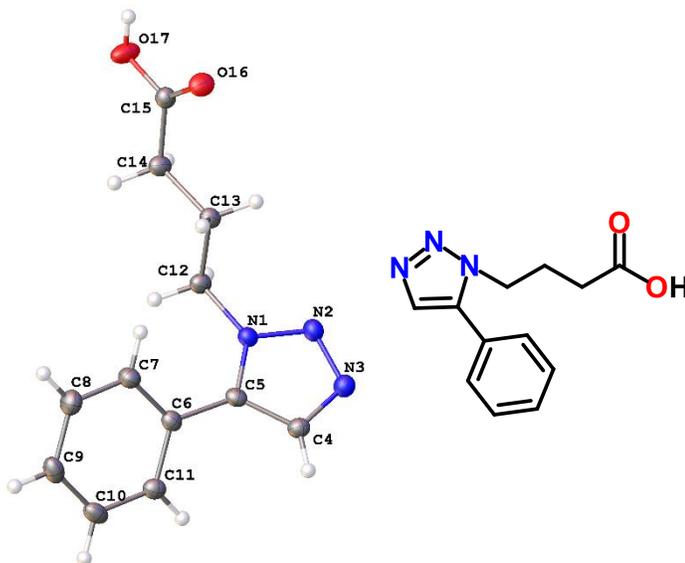


RMN 2D (HSQC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F2-169**.

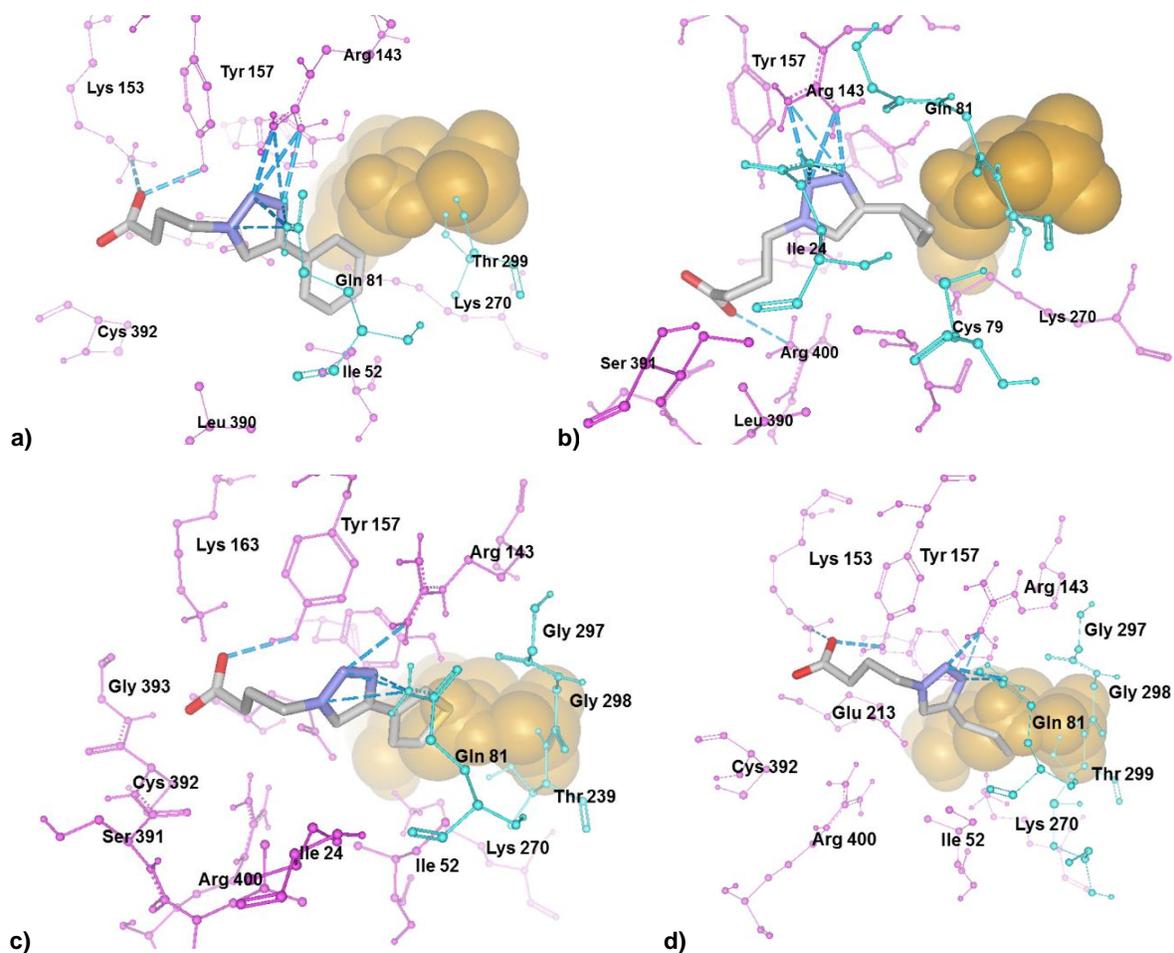


RMN 2D (HMBC, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **F2-169**.

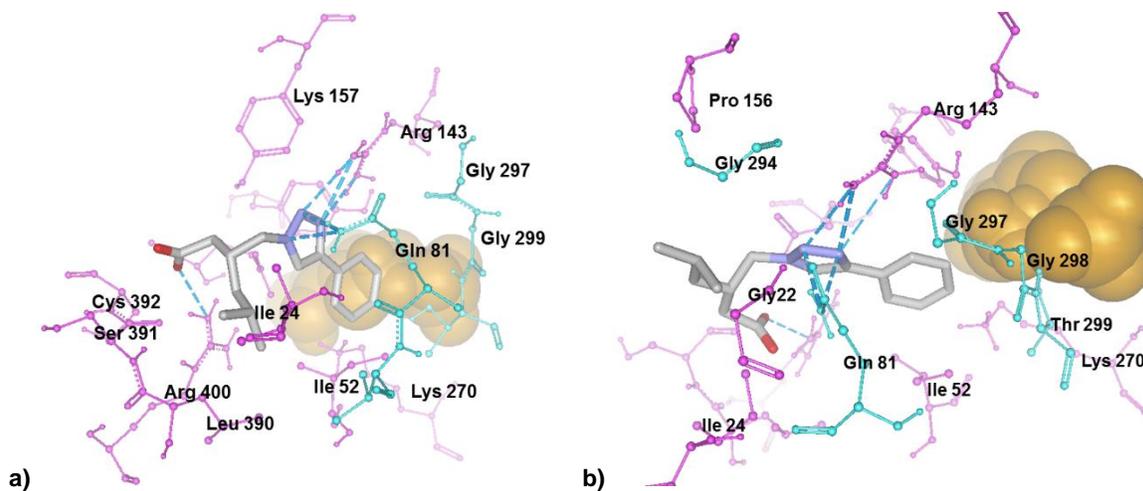
## 9.2 Datos cristalográficos.

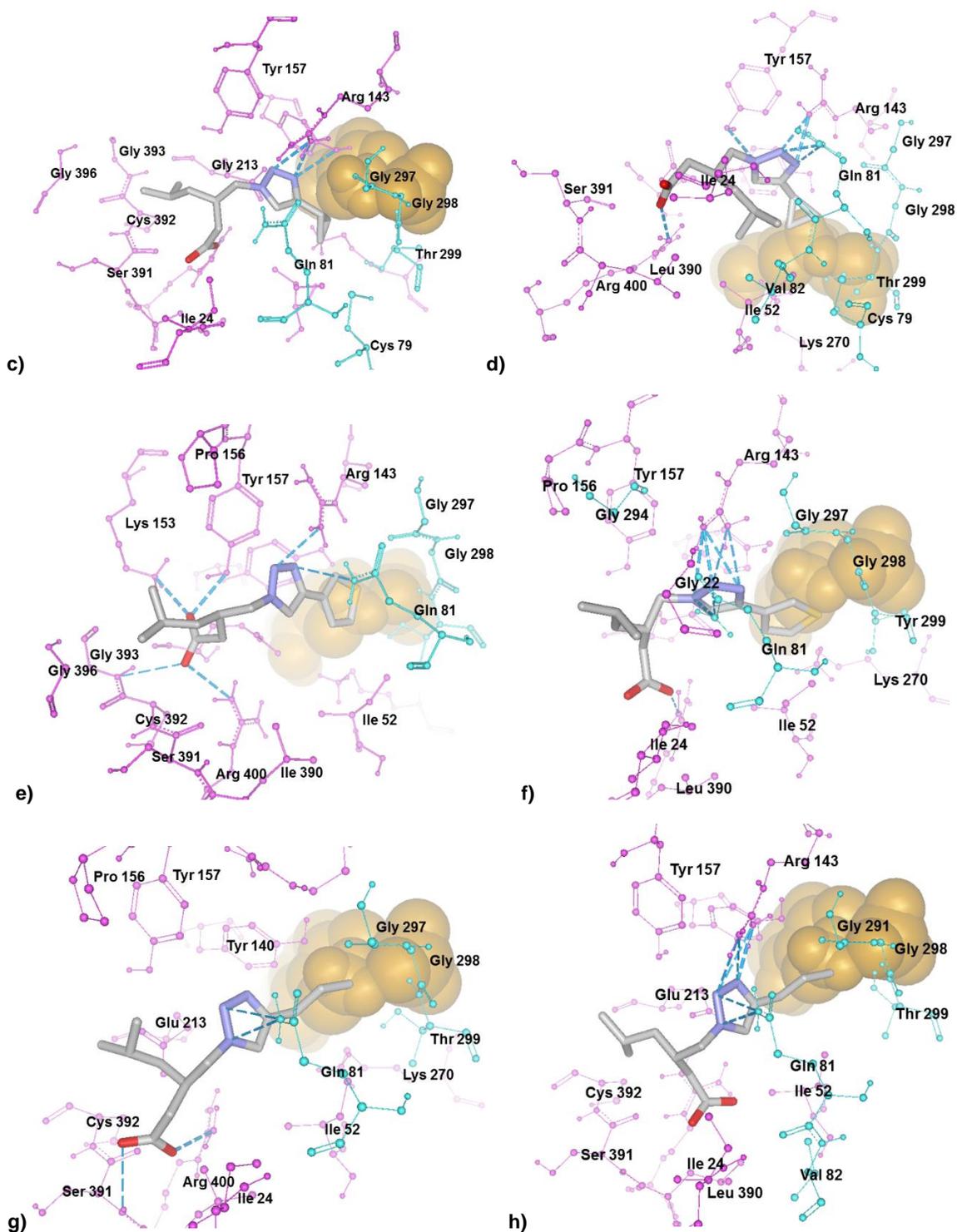
Ácido 4-(5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (146).

Formula empírica =	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular =	231.25 g/mol
Temperatura =	99.8(6) K
Sistema cristalino =	monoclínico
Grupo espacial =	P2 <sub>1</sub> /n
a =	11.85345 (11) Å
b =	5.60415 (5) Å
c =	17.63036 (15) Å
α =	90°
β =	103.7829 (9)°
γ =	90°
V =	1137.435 (18) Å <sup>3</sup>
Z =	4
Densidad calculada =	1.350 g/cm <sup>3</sup>
μ/mm <sup>-1</sup>	= 0.779
F (000) =	488.0
Reflexiones colectadas =	14910
Valor R final =	0.0380

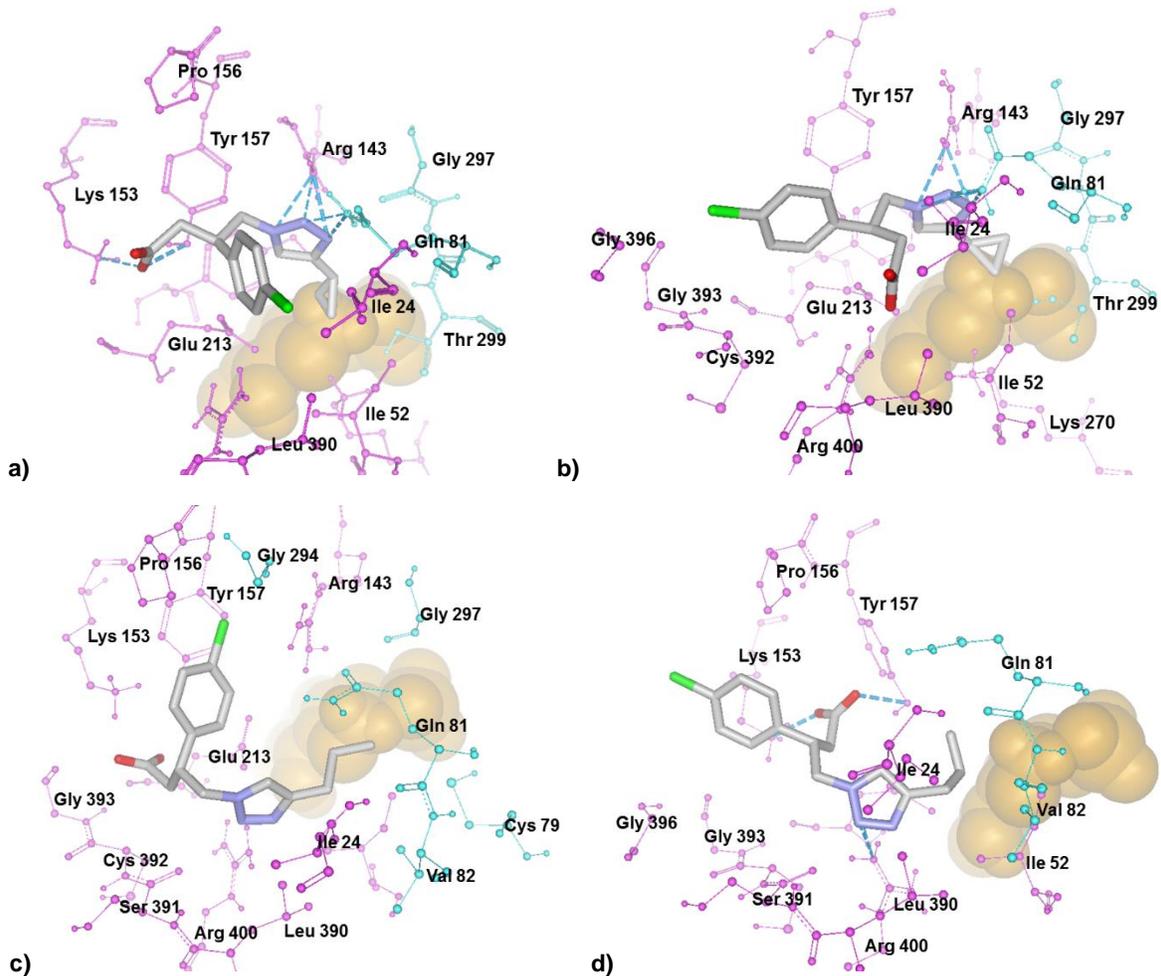
9.3 Detalles de acoplamiento molecular (*docking*).

**Figura 2S.** Interacciones entre los análogos **72-75** y la GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens*. a) **72**, b) **73**, c) **74**, d) **75**. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color púrpura y azul y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.

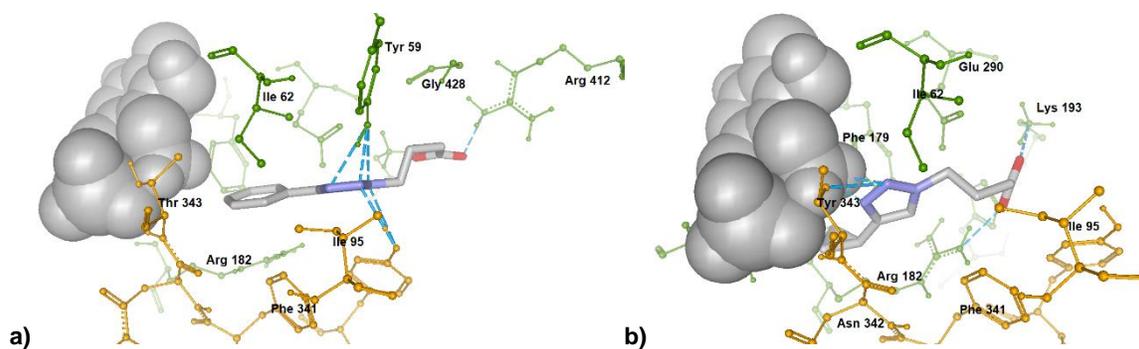


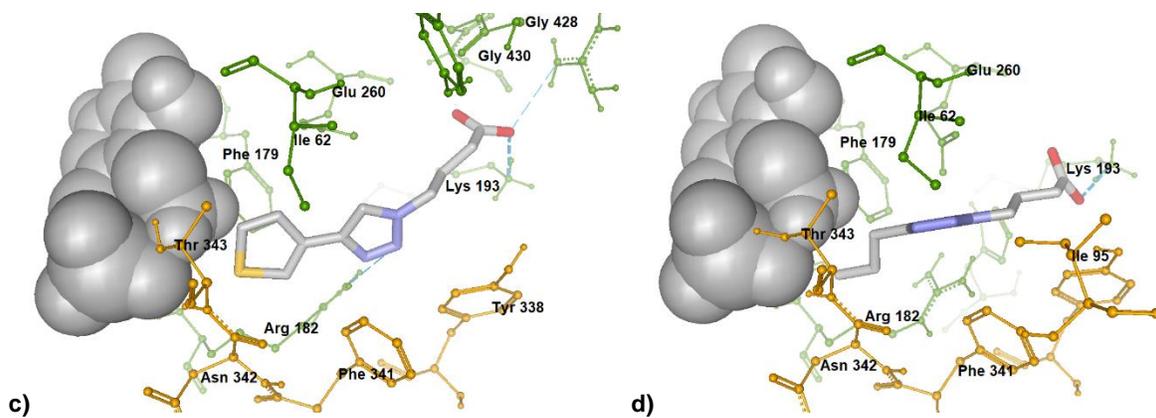


**Figura 3S.** Interacciones entre los análogos (*R*)- y (*S*)-76-79 y la GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens*. a) (*R*)-76, b) (*S*)-76, c) (*R*)-77, d) (*S*)-77, e) (*R*)-78, f) (*S*)-78, g) (*R*)-79, h) (*S*)-79. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color púrpura y azul y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.

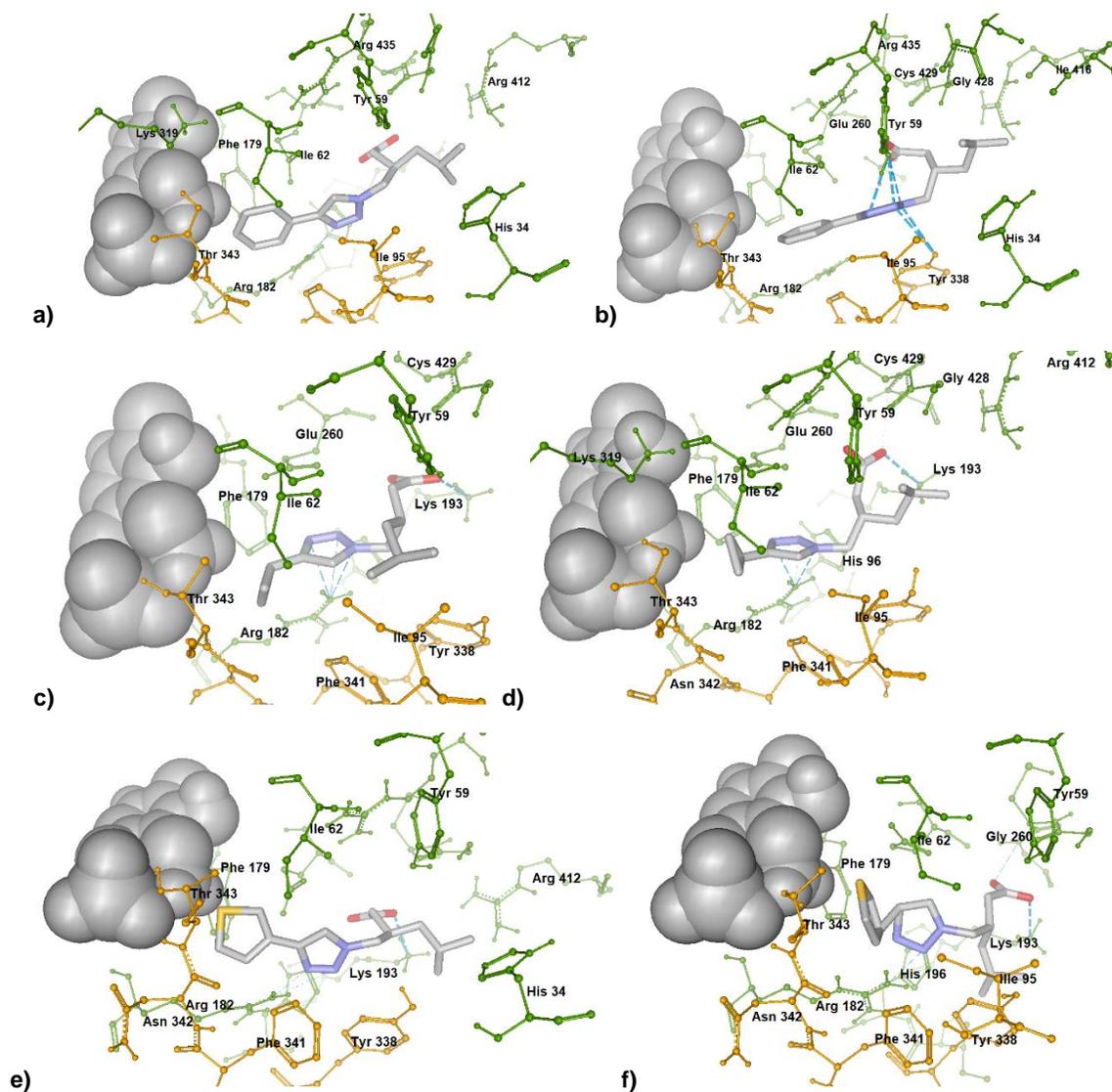


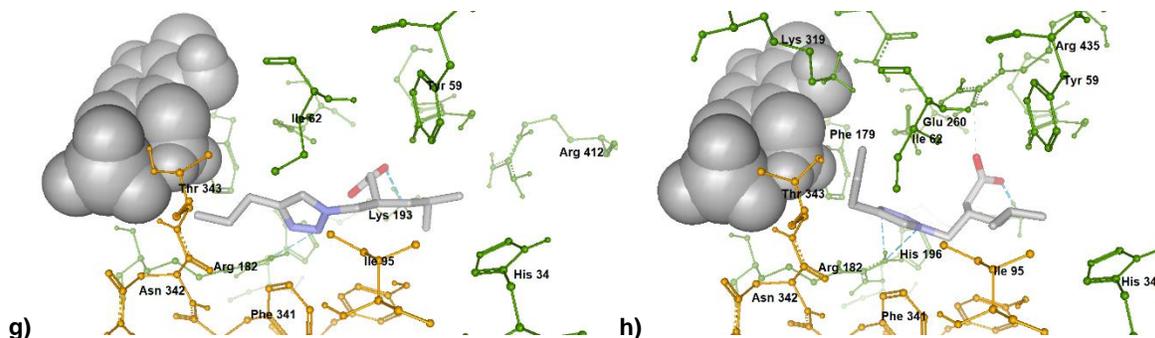
**Figura 4S.** Interacciones entre los análogos (*R*)- y (*S*)-**81** y **83** y la GABA-AT de *Pseudomonas fluorescens*. a) (*R*)-**81**, b) (*S*)-**81**, c) (*R*)-**83**, d) (*S*)-**83**. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color púrpura y azul y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.



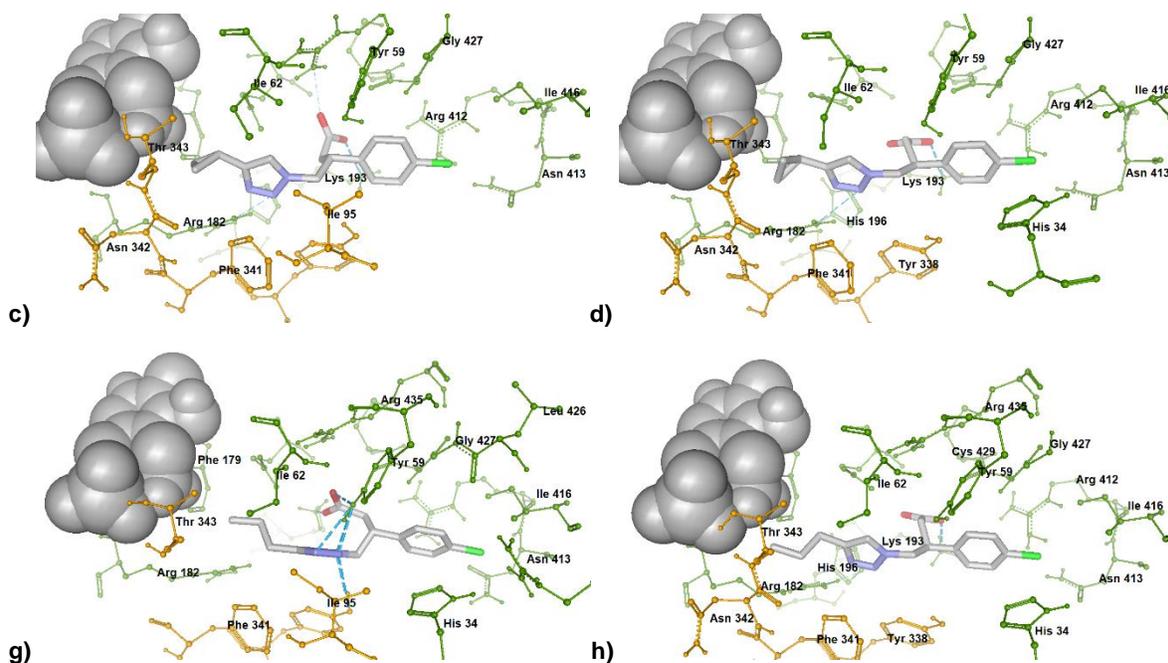


**Figura 5S.** Interacciones entre los análogos **72-75** y la GABA-AT de humano. a) **72**, b) **73**, c) **74** y d) **75**. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color verde y amarillo y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.

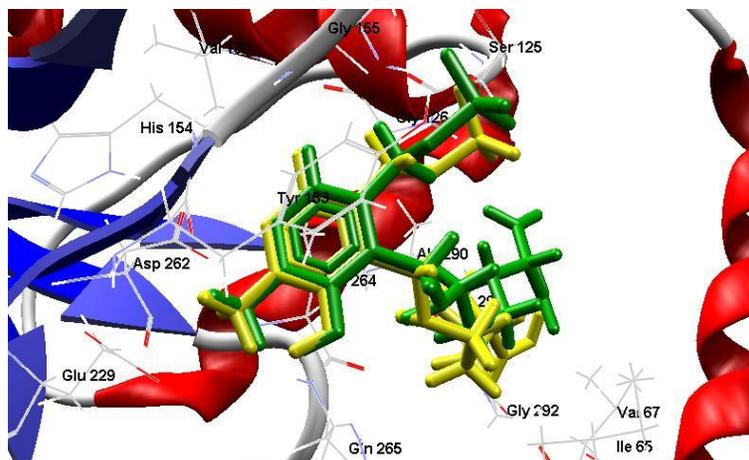




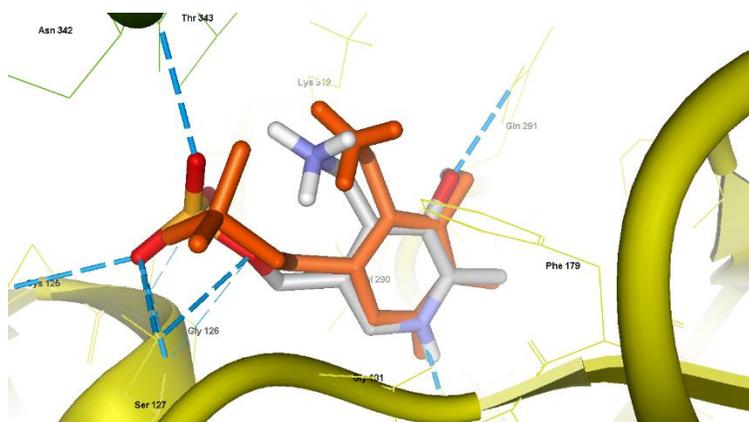
**Figura 6S.** Interacciones entre los análogos (*R*)- y (*S*)-76-79 y la GABA-AT de humano. a) (*R*)-76, b) (*S*)-76, c) (*R*)-77, d) (*S*)-77, e) (*R*)-78, f) (*S*)-78, g) (*R*)-79, h) (*S*)-79. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color verde y amarillo y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.



**Figura 7S.** Interacciones entre los análogos (*R*)- y (*S*)-81 y 83 y la GABA-AT de humano. a) (*R*)-81, b) (*S*)-81, c) (*R*)-83, d) (*S*)-83. El grupo prostético PLP se muestra como esferas van der Waals, los residuos de 4 Å en color verde y amarillo y los enlaces de hidrógeno como líneas discontinuas azules.



**Figura 8S.** Validación de los cálculos del docking molecular del modelo de *Pseudomonas*. Ligando experimental (amarillo) y conformación calculada (verde).



**Figura 9S.** Validación de los cálculos del docking molecular del modelo de humano. Ligando experimental (gris) y conformación calculada (naranja).