



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Síntesis de 1,2,3-triazoles catalizada por
un complejo bistriazolil de cobre(I) ”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

JESÚS SEGURA ARZATE

Director: Dr. Erick Cuevas Yáñez

Asesor Externo: M. en C. M. e I. María Teresa
Ramírez Palma



Toluca de Lerdo, Estado de México, 25 Noviembre de 2013



Tercer Oficio E. P./781/2013

Toluca, México, 25 de octubre de 2013

P. QFB. JESÚS SEGURA ARZATE
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad TESIS, estará formado por:

Dr. DAVID CORONA BECERRIL
PRESIDENTE

Dr. IVÁN GARCÍA OROZCO
VOCAL

Dr. ERICK CUEVAS YAÑEZ
SECRETARIO

Dra. MARÍA PAULINA AYDEE GRACIA FUENTES BENITES
SUPLENTE

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2013, 50 Aniversario Luctuoso del Poeta Horiberto Enriquez"


M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ
DIRECTORA



U. A. E. M.
FACULTAD DE QUÍMICA
DIRECCIÓN

C.c.p. Archivo

El presente trabajo se realizó en los laboratorios del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, bajo la dirección del Dr. Erick Cuevas Yañez en colaboración con el Dr. David Corona Becerril y la Maestra María Teresa Ramírez Palma. Además de la asesoría especial del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y la Maestra Elizabeth Chávez del Instituto de Química de la UNAM.

Así mismo la síntesis de las materias primas se llevó a cabo en Organo Síntesis S.A. de C.V. con asesoría y atención especial del Dr. Bayardo E. Velasco Montejo.

También un agradecimiento a los Químicos Humberto Cortes y Genaro Romero, por enseñarme las bases para ser un químico de investigación en una empresa como lo es Organo Síntesis S.A. de C.V.

Agradecimientos

Expreso mi agradecimiento a todos aquellos que han intervenido de manera asertiva en mi desarrollo profesional y personal, a los maestros de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México en especial a mi asesor y amigo Dr. Erick Cuevas Yañez quien a lo largo de estos cuatro épicos años supo apoyarme y motivarme para lograr lo que hasta hace 43 años sonaba imposible como era el acabar una carrera de Química en el tiempo mínimo de 8 semestres, y quien me orientó positivamente a través de sus consejos en el transcurso de mis decisiones académicas llevándome inclusive a la UNAM a realizar un verano de investigación y colocándome en el nivel de excelencia académica del Estado de México en el año en curso.

Agradezco igualmente al Dr. David Corona Becerril quien me forjó en el área de la Química Orgánica, quien sin lugar a duda es el mejor profesor de Química Orgánica a nivel licenciatura atreviéndome a decir que es el mejor educador en el Estado de México en esta disciplina, gracias por esa enseñanza tan fina y sutil.

Al Dr. Iván García Orozco que desde un principio en la licenciatura tuvo la confianza para involucrarme en la investigación, diciéndome que : “Química solo hay una”.

Al Dr. Juan Carlos Sánchez por ser mi autentico manager en esta carrera y poder ayudarme a madurar en la parte académica y personal.

También agradezco al soporte técnico de la Maestra María de las Nieves Zavala Segovia en la RMN, en EM a la M. en C. Lizbeth Triana Cruz, en el análisis elemental e IR a la M. en C. Alejandra Núñez Pineda y en la asistencia de difracción de Rayos X a la Dra. Marisol Reyes Lezama y al Dr. Diego Martínez Ortero.

Y a quienes solo Dios sabe también merecen un agradecimiento de mi parte por formarme como QFB.

Recuerden que:

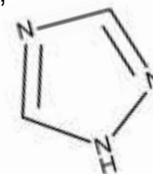
Lo hacemos por los momentos que detienen el tiempo,

Por ese instante que dura para siempre,

Cuando la determinación se convierte en celebración,

No nos hacemos campeones porque ganamos,

Ganamos porque somos campeones.



Dedicatoria

Especialmente a mis padres Norma Adriana Arzate Alvarez y Tomas Segura Gasca, quienes con disciplina y amor lograron llevarme por el camino de la educación, generando un ganador.

También a mis hermanos Alexis, Abril y Carlos que fueron mi motivación principal para levantarme por las mañanas.

A mi tío Leandro Arzate Alvarez por enseñarme que podía dar más y que a veces es necesario ser un poco más inteligente en otros aspectos que solo en Química, gracias tío por fin me aprendí algo con canciones.

A Daniela Mociño, Francisco Osfabel Valencia, María Guadalupe “Mechis”, Edgar “chaparro” y Monse Nuñez, sin quienes la escuela no hubiera sido la misma, gracias a todos ustedes.

A la Q.F.B. Guadalupe L. Díaz Flores por enseñarme que el profesionalismo es lo primordial en mi carrera y quien me alentó a mejorar en las ciencias microbiológicas.

Bajo la leyenda del 8-6-9= a 8 semestres, 6 exámenes por competencia y 9.0 de promedio, les dejo este mensaje: “las personas ganadoras, nose conforman con triunfar, buscamos objetivos que conlleven al bien de toda la sociedad, esta es la nueva generación de la Facultad de Química UAEMEx”.

Jesús Segura Arzate

Finalmente dejo esta reflexión que me compartió el Maestro Héctor Hernández Mercado y quien es una de mis estrellas en la dedicatoria:

“En este mundo el objetivo principal de una persona es servirle a su sociedad para bien, sino logramos eso, nuestra existencia no valdrá la pena”. Gracias Maestro por forjarme un carácter bueno como persona y profesional, y que sin duda nunca lo defraudaré pues ayudaré a cualquiera de los jóvenes talentos de nuestra universidad.

ÍNDICE

INDICE	5
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
I.-ANTECEDENTES	9
1.1-LA QUIMICA CLIC	10
1.2.-IMPORTANCIA DEL GRUPO 1,2,3-TRIAZOL EN QUIMICA ORGANICA Y A NIVEL FARMACOLÓGICO	11
1.3.- CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES DE HUISGEN	13
1.4.- SINTESIS DE AZIDAS ORGÁNICAS.	15
1.5.- SINTESIS DE ALQUINOS	17
1.6-GENERALIDADES Y METODOS DE SINTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES.	19
1.6.1.- [1,2,3]-TRIAZOLES.	19
1.6.2.-METODOS DE SINTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES	19
1.6.2.1.-EL CATALIZADOR DE COBRE.	24
1.6.2.2.-LIGANTES AUXILIARES PARA LA CATÁLISIS.	27
1.7.-COMPLEJOS DE Cu(I) USADOS EN LA SÍNTESIS DE 1,2,3- TRIAZOLES	32
II.-HIPÓTESIS	37
III.-OBJETIVOS	39
3.1.-OBJETIVO GENERAL	40
3.2.-OBJETIVOS PARTICULARES	40
IV.-ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	41
V.-CONCLUSIONES	60
VI-SECCIÓN EXPERIMENTAL	62
VII.-BIBLIOGRAFÍA	92
VIII.-ANEXOS	97

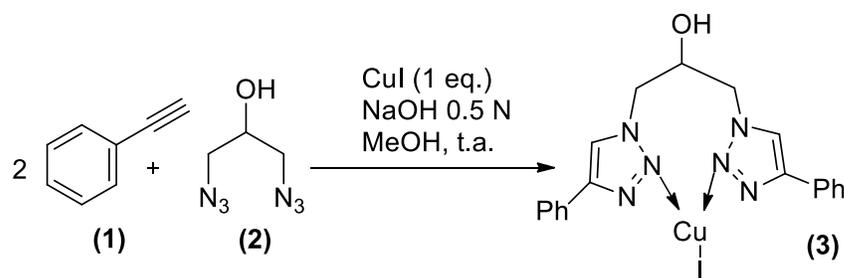
ABREVIATURAS

TBAI	Yoduro de tetra n-butilamonio
TBAB	Bromuro de tetra n-butilamonio
Bn	Bencilo
.c(o q)	Señal cuádruple
.d	Señal doble
CuAAC	Cicloaddición alquino-azida catalizada con cobre (siglas en inglés)
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
MeOH	Metanol
DIPEA	Diisopropiletildiamina
AcOEt	Acetato de etilo
g	Gramos
h	Horas
IR	Espectroscopia De Infrarrojo
m	Señal múltiple
mL	Mililitro
mmol	Milimoles
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
C-C	Enlace carbono-carbono
ppm	Partes por millón
RMN de ¹³ H	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
.s	Señal Simple
S _N ²	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
.t	Señal triple
TMS	Trimetilsilano
δ	Desplazamiento químico
°C	Grados centígrados
XPS	Espectroscopia Fotoeléctrica de Rayos X (pos sus siglas en inglés "X-Ray Photoelectric Spectroscopy")
eq.	Equivalente
TLC	Cromatografía de capa fina

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se muestra la síntesis de un nuevo catalizador complejo de bis triazolil cobre (I), el cual se utilizó en la obtención, en rendimientos buenos, de una serie de 1,2,3- triazoles, a partir de la reacción de cicloadición alquino-azida como un proceso Clic.

El paso inicial del proceso involucra la síntesis del yoduro de 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol-cobre (I) (**3**), mediante una reacción multicomponentes-Clic de la 1,3-diazidopropan-2-ol(**2**), el fenil acetileno (**1**) y yoduro de cobre(I) (ver **esquema 1**). El compuesto (**3**) fue caracterizado a partir de la Espectroscopia Fotoeléctrica de Rayos X, Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopia de Infrarrojo y Espectrometría de Masas.



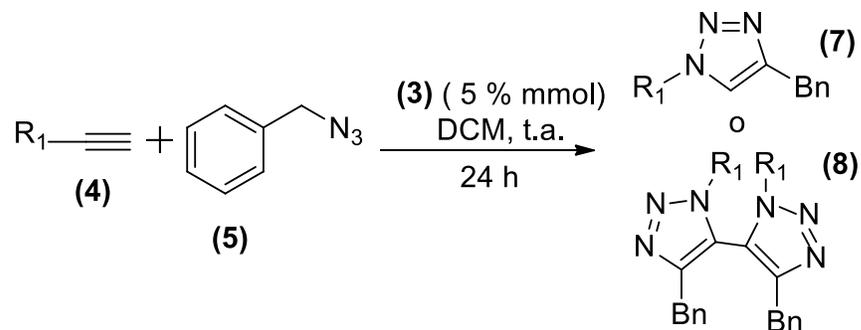
Esquema 1. Síntesis de catalizador bistriazolil de cobre(I).

Posteriormente se realizó un estudio de la actividad catalítica del complejo de cobre(I) **3** en presencia de diversos alquinos y la bencilazida, obteniendo los correspondientes 1,2,3-triazoles en rendimientos cercanos al 100%.

Adicionalmente, se estudió el efecto del disolvente, y se encontró que aunque se puede efectuar la reacción en una variedad amplia de disolventes, los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando diclorometano a temperatura ambiente.

Por otra parte, en algunos casos el proceso generó como productos mayoritarios bistriazoles, los cuales se aislaron y se estudiaron por la técnica de difracción de Rayos X,

corroborando la presencia de estas estructuras que previamente se habían caracterizado por Resonancia Magnética Nuclear. (esquema 2)



Esquema 2. Formación de 1,2,3-triazoles, utilizando al compuesto (3) como catalizador.

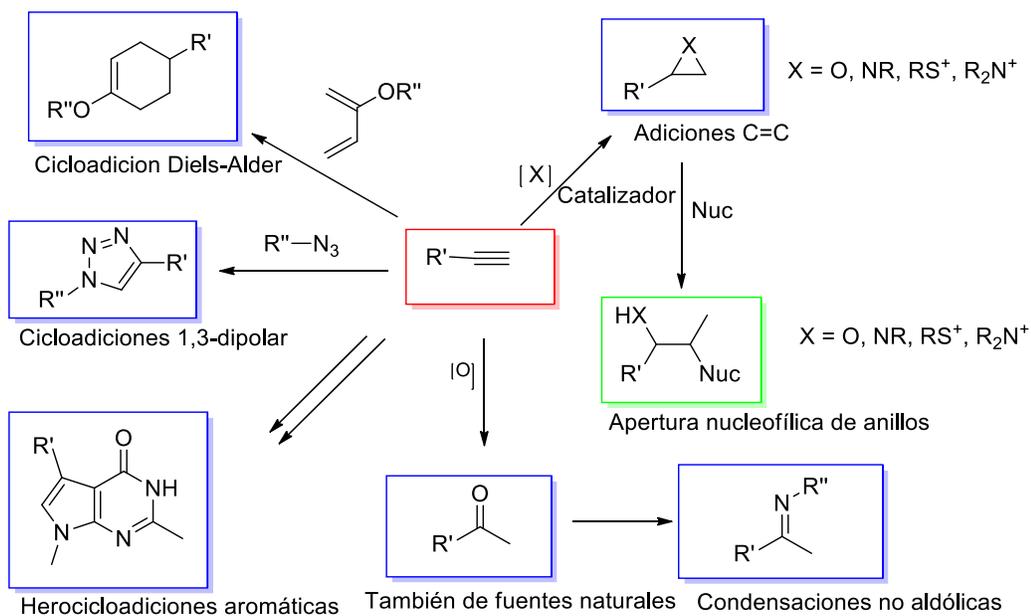
I. Antecedentes

I. ANTECEDENTES

1.1-La Química Clic.

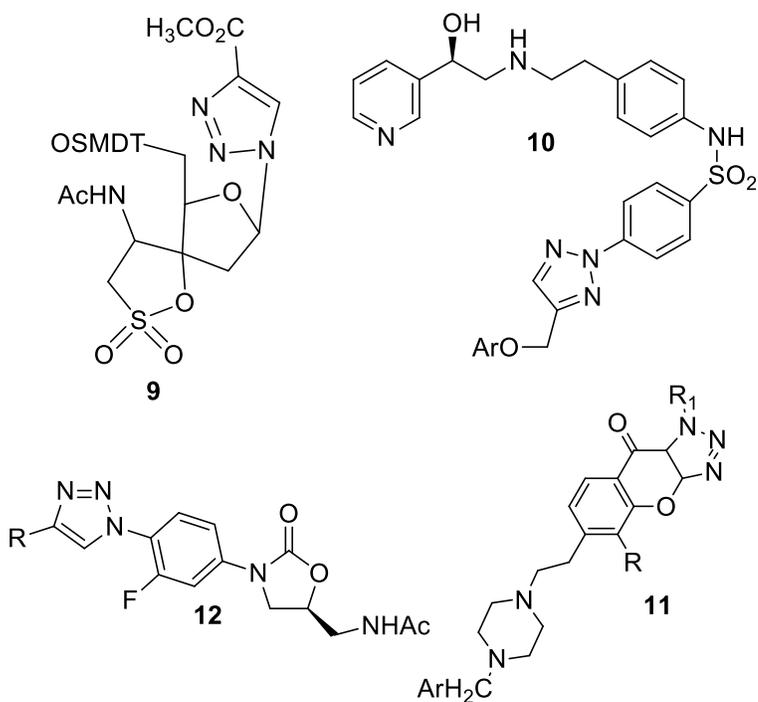
La "Química Clic"¹ es un término introducido por Sharpless en 2001 para describir las reacciones que tienen un alto rendimiento, amplio alcance, con la generación de productos únicos que se pueden aislar, son estereoselectivas pero no enantioespecíficas, fáciles de realizar.

Se han identificado varios tipos de reacción que cumplen estos criterios y que generan una importante gama de productos interesantes, tales como las reacciones de cicloadición; especialmente la 1,3-dipolar² y la hetero Diels-Alder^{3,4}. Las reacciones nucleofílicas de apertura de anillos⁵, particularmente sobre heterociclos rígidos tales como epóxidos, aziridinas, sulfatos cíclicos, sulfamidatos cíclicos, iones aziridínio e iones episulfonio, reacciones sobre grupos carbonilo no aldólicas, por ejemplo la formación de éteres de oximas, hidrazonas y heterociclos aromáticos, además de la adición a enlaces múltiples carbono-carbono, particularmente reacciones de oxidación, tales como la epoxidación⁶, hidroxilación⁷, aziridización⁸ y adiciones de halogenuros, sulfenilos y nitrosilos⁹, así como también algunas adiciones de Michael solo por citar varias que conforman el universo de la "Química Clic". El conjunto de reacciones "Clic" mencionados anteriormente se pueden ver de forma resumida en el esquema 3.



1.2.-Importancia del grupo 1,2,3-triazol en química orgánica y a nivel farmacológico.

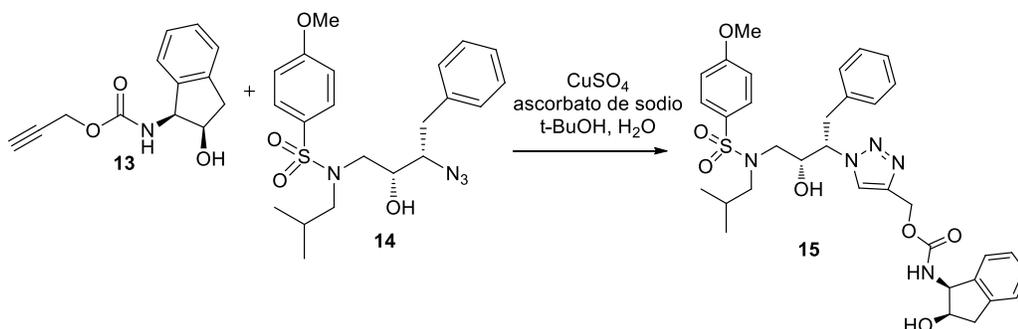
La capacidad de los 1,2,3-triazoles para mimetizar enlaces peptídicos y nucleótidos ha sido aprovechada por varios grupos de investigación, para preparar compuestos con actividad biológica, por ejemplo moléculas con actividad anti-VIH (**9**),¹⁰ inhibidores de receptores adrenérgicos (**10**),¹¹ sustancias con actividad antibacteriana (**11**),¹² antihistamínicos potentes (**12**),¹³ y antiinflamatorios, entre otros¹⁴ (ver esquema 4). Sin embargo, en todos los casos anteriores se utilizaron esquemas de síntesis distintos a la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre para obtener el anillo de 1,2,3-triazol.



Esquema 4. Estructuras de 1,2,3-triazoles que contienen diversa actividad biológica.

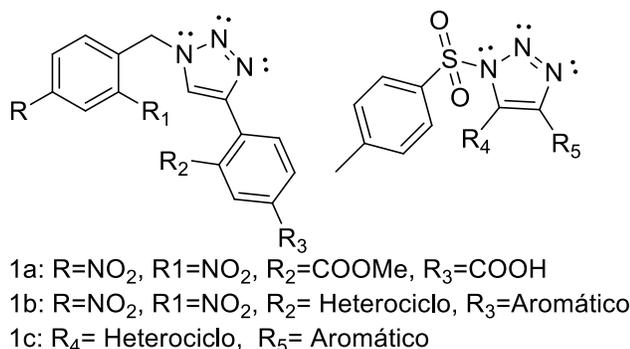
Con el advenimiento y el desarrollo de la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre, se han multiplicado los reportes en donde los 1,2,3-triazoles cumplen una función importante para mimetizar enlaces y/o potenciar la actividad biológica. A partir de la reacción "Clic" se han sintetizado glicoconjugados y triazoles unidos a carbohidratos,¹⁵ peptidomiméticos,¹⁶ análogos a nucleótidos,¹⁷ inhibidores enzimáticos,¹⁸ receptores dopaminérgicos,¹⁹ cannabinoides,²⁰ y otras sustancias biomiméticas.²¹ De manera

especial, una línea de investigación prometedora que se ha desarrollado en los últimos años consiste en la síntesis y desarrollo de nuevos compuestos con propiedades antivirales, tal como el compuesto **15** análogo al Indinavir que tiene actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que se obtiene a través de la reacción "Clic" entre los compuestos **13** y **14** (Esquema 5).²²



Esquema 5. Síntesis de la molécula antiviral **15** utilizando la reacción "Clic"

Con base a lo anterior, y de acuerdo a las experiencias previas de nuestro grupo de investigación con la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre,^{23,24} se propone en el presente trabajo entre otros objetivos evaluar la factibilidad para realizar cicloadiciones entre azidas y alquinos utilizando un catalizador bistriazolil cobre (I) (**3**) para obtener 1,2,3-triazoles y compuestos análogos, los cuales podrían presentar una importante actividad antiviral, específicamente actividad anti-VIH como los 1-(2',4'-dinitrofenil)-1,2,3-triazoles y 1-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3-triazoles (ver esquema **6**), y que a su vez sean de valor económico para la industria que busca procesos robustos con el uso de insumos que abaraten los costos de producción.

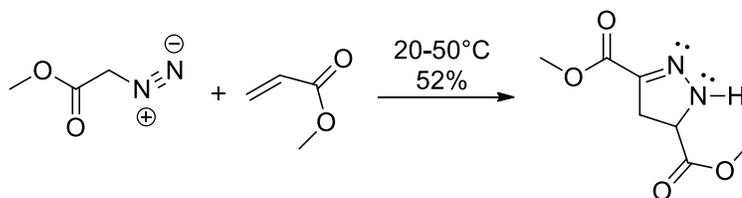


Esquema 6. Diversidad de 1,2,3-triazoles.

1.3.- Cicloadiciones 1,3-dipolares de Huisgen.

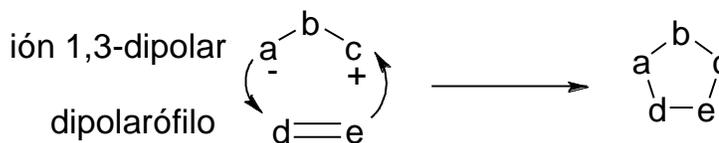
La reacción que mejor ejemplifica el concepto de química "clic" es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.^{25,26,27} Esta reacción fusiona compuestos 1,3-dipolares con dipolarófilos para formar un heterociclo de cinco miembros. Estos procesos de fusión solo requieren calor y generalmente funcionan mejor con los reactantes concentrados en un disolvente o solos. Normalmente este tipo de cicloadiciones toleran diversos grupos funcionales, al igual que otras reacciones "Clic", estas son altamente exotérmicas ($\Delta G^\circ \geq 40$ Kcal/mol) y normalmente proporcionan altos rendimientos y conversiones muy limpias. La fuerza motriz que conduce esta cicloadición es que se forman dos enlaces σ a expensas de dos enlaces π .

La primera reacción de cicloadición dipolar fue descubierta por Bucherer en 1888 y fue la reacción entre el diazoacetato de metilo y acrilato de metilo (Esquema 7).^{28,29} Poco tiempo después fue descubierta la reacción entre las azidas orgánicas y ésteres dicarboxílicos derivados del acetileno por Michael en 1893.³⁰ Posteriormente, en 1938 se publicó una revisión comprensiva de todas las cicloadiciones-1,3 conocidas.³¹



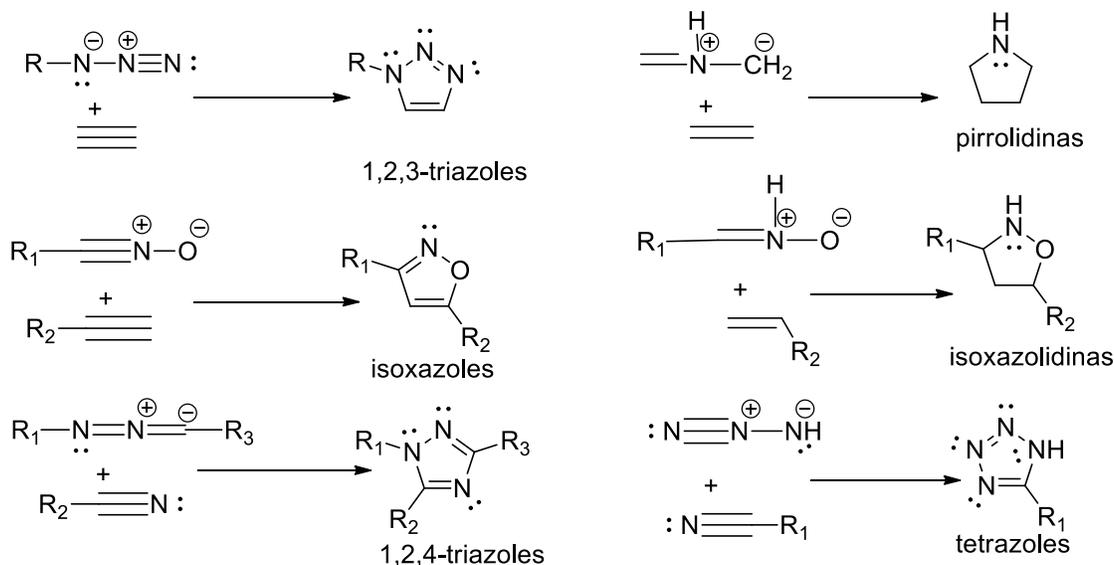
Esquema 7. Primera cicloadición 1,3-dipolar reportada por Bucherer.

Sin embargo no fue hasta 1958 cuando Huisgen propuso el concepto generalizado de estas cicloadiciones (Esquema 8), también conocido como las cicloadiciones [3+2].^{32, 33}



Esquema 8. Cicloadición 1,3-dipolar generalizada.

Algunos dipolos requieren de varios pasos para sintetizarlos y otros definitivamente no se pueden aislar. Al igual que la reacción de Diels-Alder, la cicloadición de Huisgen frecuentemente proporciona mezclas de regioisómeros. A pesar de esas desventajas, las reacciones de cicloadición de Huisgen son una fuente conveniente para obtener una variedad de heterociclos aromáticos y no aromáticos (Esquema 9).



Esquema 9. Heterociclos que pueden sintetizarse por medio de la cicloadición de Huisgen.

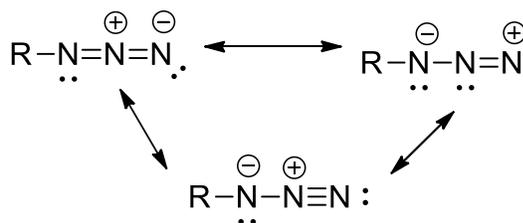
Huisgen fue el primero en sugerir que el mecanismo por el cual estas reacciones proceden es en un solo paso mediante un proceso concertado,³⁴⁻³⁶ tal como las reacciones de Diels-Alder,³⁷ Claisen³⁸⁻⁴⁰ y Cope.⁴¹ Posteriormente este proceso fue aclarado mediante la teoría de la simetría de los orbitales propuesta por Woodward y Hoffmann en su explicación de la reacción de Diels-Alder.⁴²⁻⁴⁵ Otros mecanismos también han sido propuestos,⁴⁶ sin embargo el mecanismo concertado ha sido ampliamente aceptado.

1.4.- Síntesis de azidas orgánicas.

Desde que Peter Grieb preparó la fenilazida en 1864 estos compuestos ha recibido considerable atención.^{47,48} Posteriormente Curtius descubrió la transposición de las acil azidas a isocianatos (transposición de Curtius).⁴⁹ En los años 1950's y 1960's⁵⁰ fueron objeto de mayor atención para encontrar nuevas aplicaciones, por ejemplo en preparación de heterociclos como triazoles y tetrazoles y como grupos funcionales en fármacos, así por ejemplo los azidonucleosidos han atraído mucho interés en el tratamiento del SIDA⁵¹ (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Al igual que el ácido hidrazóico, la mayoría de las azidas son sustancias tóxicas y también son explosivas, que se descomponen liberando nitrógeno. Las azidas de metales pesados por ejemplo son utilizadas como detonadores en la industria de los explosivos. A pesar de sus propiedades explosivas, las azidas orgánicas son intermediarios importantes en la síntesis orgánica; estas son utilizadas en reacciones de cicloadición, en la síntesis de anilinas, de *N*-alquilanilinas y como precursores para nitrenos.⁵²

Algunas de las propiedades fisicoquímicas de las azidas orgánicas se explican tomando en cuenta las estructuras resonantes mostradas en el esquema 10. Las azidas aromáticas son estabilizadas por la conjugación con el anillo aromático. Las estructuras resonantes mostradas que fueron propuestas por Pauling⁵³ explican la fácil descomposición de estos compuestos a nitrenos y nitrógeno también como su reactividad como dipolos-1,3.



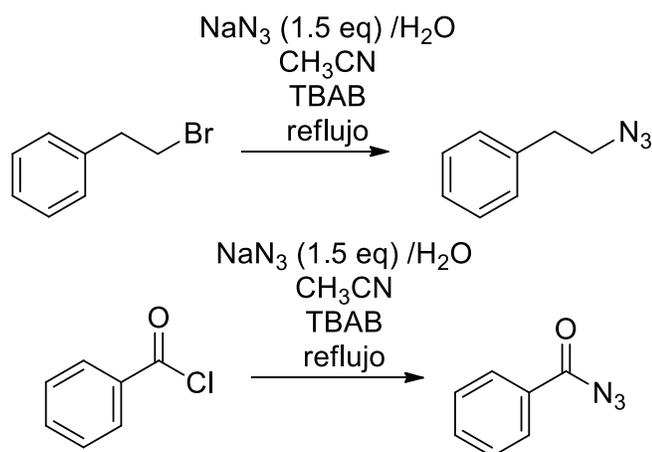
Esquema No. 10 Estructuras resonantes de las azidas.

Las estructuras resonantes explican la fuerte absorción IR a $\sim 2114\text{ cm}^{-1}$, la absorción UV en 287 y 216 nm, el débil momento dipolar de 1.44 D para fenilazida y la acidez de las azidas alifáticas. El ión azida es parecido a un pseudohalogenuro y las azidas orgánicas

son similares en ciertas propiedades a los compuestos halogenados.⁵⁴ Los parámetros de Hammett para arenos con grupos azido en posiciones *meta* y *para* son 0.35 y 0.10 respectivamente, valores muy similares a los fluoroarenos. En las reacciones de sustitución aromática el grupo azido orienta hacia la sustitución *orto* y *para*.

Las azidas orgánicas pueden prepararse a través de diversos métodos, pero la forma más sencilla y común es mediante sustituciones (esquema 11) :⁵⁵

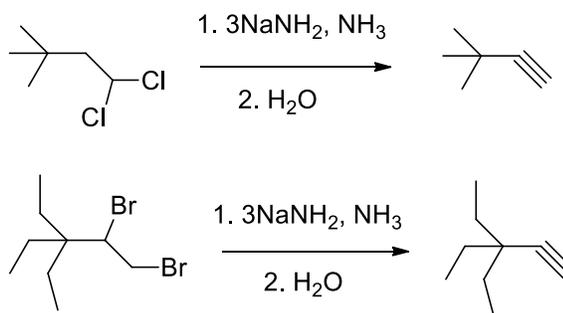
- Sustitución de halogenuros por azidas.



Esquema 11. Síntesis de azidas orgánicas por sustitución.

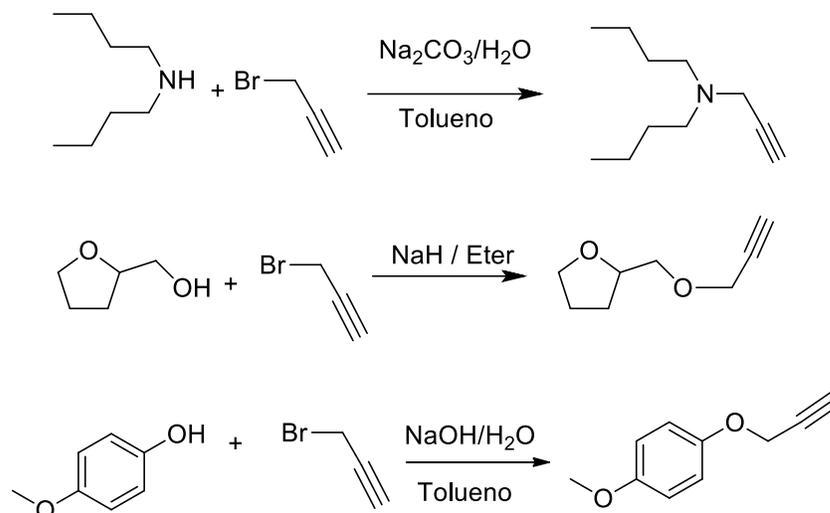
1.5.- Síntesis de alquinos.

Para obtener alquinos terminales existen varios métodos sintéticos, uno de ellos es la eliminación de haluros geminales o vecinales, el primer método da lugar a alquinos terminales y el segundo puede generar terminales y sustituidos (Esquema 12).



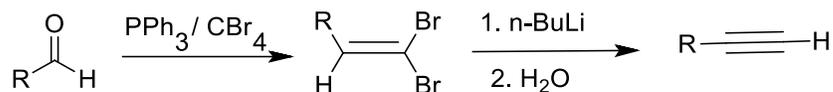
Esquema 12. Métodos para obtener alquinos.

Otro método simple para obtener alquinos terminales es la propargilación de alcoholes, aminas y fenoles, generando las sales estos en la primera etapa y después la reacción de tipo S_N² sobre el bromuro de propargilo. Así por ejemplo, el bromuro de propargilo se hace reaccionar con las aminas directamente en presencia de una base como puede ser exceso de la misma amina o utilizar una base inorgánica como carbonato de potasio. Los alcoholes reaccionan con hidruros como el de sodio, y luego se hacen reaccionar con el bromuro de propargilo. En el caso de los fenoles se prepara primero el fenolato de sodio correspondiente y posteriormente con bromuro de propargilo para obtener los correspondientes productos propargilados. En el esquema 13 se muestran algunos ejemplos de alquinos preparados para el desarrollo de esta investigación.

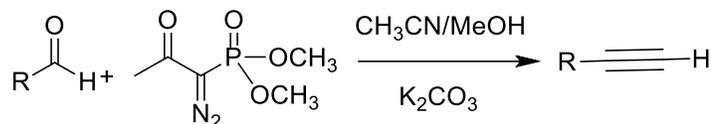


Esquema 13. Reacciones de propargilación.

Hay otros métodos reportados en la literatura para obtener alquinos terminales a partir de aldehídos como son las reacciones de Corey-Fuchs⁵⁶ y Ohira-Bestmann.⁵⁷ En la primera reacción, el aldehído reacciona con tetrabromometano en presencia de trifenilfosfina para obtener un dibromoalqueno terminal, el cual con n-butil litio se deshidrodehalogena produciendo el alquino terminal (Esquema 14). La segunda reacción involucra la reacción del diazometilfosfonato de dimetilo (reactivo de Bestmann) con el aldehído en acetonitrilo como disolvente produciendo directamente el alquino terminal. (Esquema 15)



Esquema 14. Reacción de Corey-Fuchs.

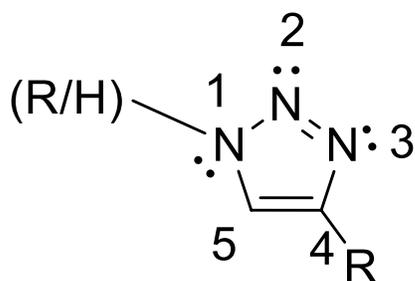


Esquema 15. Reacción de Ohira-Bestmann.

1.6-GENERALIDADES Y METODOS DE SINTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES.

1.6.1.-[1,2,3]-Triazoles.

Los [1,2,3]-triazoles son anillos aromáticos de cinco miembros conteniendo tres átomos de nitrógeno continuos y dos átomos de carbono (Esquema 16).⁵⁸⁻⁶⁰ Los triazoles poseen propiedades físicas notables, son bases de carácter débil ($pK_a \sim 1$ para el ácido conjugado) y el hidrógeno sobre el nitrógeno *N-H* es medianamente ácido ($pK_a \sim 9$).⁶¹ Además de poseen un fuerte momento dipolar y pueden interactuar con otras moléculas de varias maneras tales como puentes de hidrógeno y donación π .⁶² Los triazoles son compuestos muy estables, permitiendo utilizarlos para muchas aplicaciones.



Esquema 16. Numeración de los 1,2,3-triazoles.

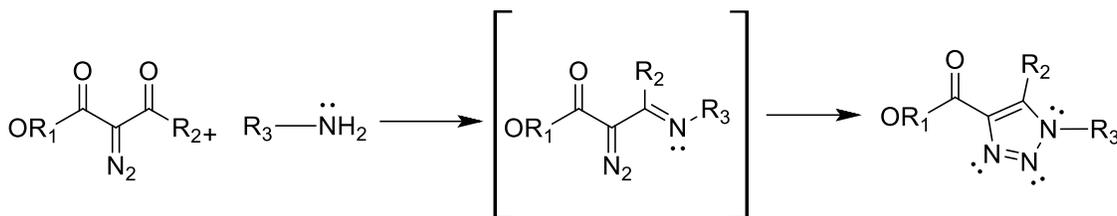
1.6.2.-Metodos de síntesis de 1,2,3-triazoles.

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos y azidas para obtener 1,2,3-triazoles es indudablemente una de las más importantes de todas las reacciones "clic".⁶³ Las azidas y alquinos son fáciles de obtener, a pesar de estar entre las especies más energéticas conocidas, pero también son las menos reactivas dentro de la química orgánica. Esta estabilidad (puramente de origen cinético) es responsable de la lentitud de la cicloadición y la pasividad de estos grupos funcionales hacia moléculas biológicas y a las condiciones dentro de los seres vivos.

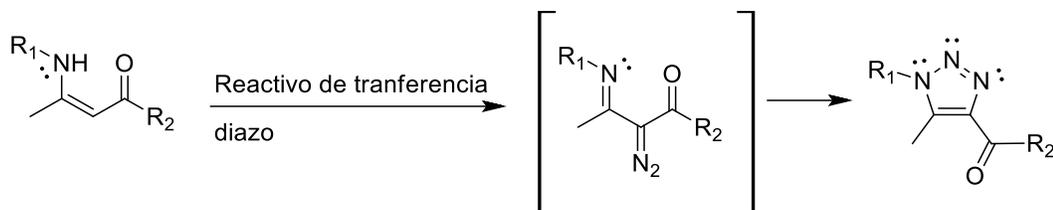
Los alquinos son grupos funcionales que se obtienen por medio de varios métodos bien establecidos^{64,65} y la mayoría están comercialmente disponibles. Las azidas orgánicas por otro lado, son fácilmente sintetizadas utilizando métodos establecidos en la literatura a

partir de arilaminas, haluros de alquilo y alquil aminas.⁶⁶ Quizá lo más sorprendente de esta reacción es que tanto las azidas como los alquinos presentan relativamente una baja reactividad hacia otros grupos funcionales y son estables bajo una gran variedad de condiciones de reacción. Los alquinos se pueden oxidar y reducir por varios métodos, sin embargo, sin la presencia de grupos polarizantes, su reactividad hacia nucleófilos y electrófilos es prácticamente inexistente. Por otro lado, las azidas son más resistentes y requieren condiciones más drásticas para oxidarse,⁶⁷ sin embargo su reducción es relativamente fácil utilizando catalizadores de hidrogenación, fosfinas, fosfitos e hidruros. Las azidas son inertes a todos los nucleófilos y electrófilos, esta tolerancia y estabilidad convierte a estas sustancias como ideales para realizar trabajos delicados y selectivos sobre superficies celulares y marcado de proteínas por medio de la reacción de Staudinger.⁶⁸⁻⁷¹

La síntesis más antigua que se conozca para obtener 1,2,3-triazoles proviene de la condensación-cicloadición de un compuesto α -dialo- β -dicarbonílico con aminas primarias desarrollada por Wolff (Esquema 17).⁷²⁻⁷⁴ La reacción involucra la formación de un intermediario α -dialo iminio que cicla para formar un triazol de una manera completamente regioselectiva. Un método más reciente con buenos rendimientos involucra la transferencia de un grupo diazo a enaminonas (esquema 18) utilizando un reactivo que transfiera un grupo diazo como el 3-dialo,1,3-dihidro-1H-indol-2-ona o las sulfonil azidas.⁷⁵⁻⁷⁷

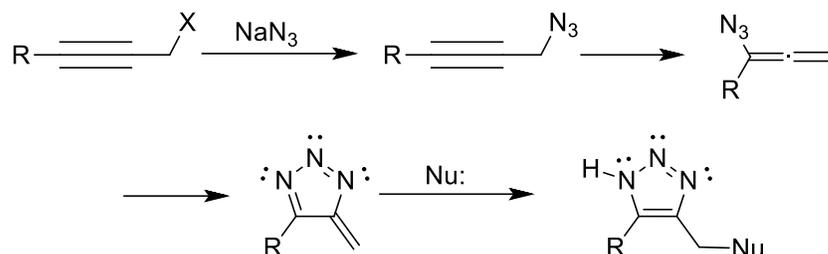


Esquema 17. Síntesis de Wolff para triazoles.



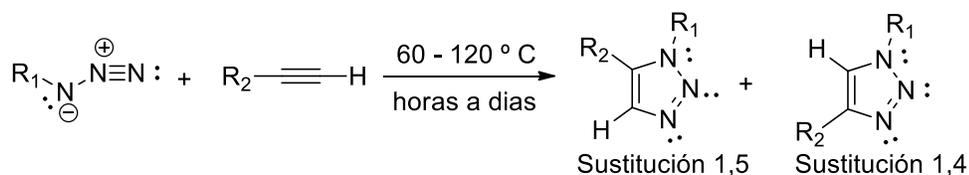
Esquema 18. Síntesis de triazoles por transferencia diazo a enaminonas.

El método más conveniente para obtener *N-H*-[1,2,3]-triazoles es el que involucra el uso de azidas orgánicas o inorgánicas. Así por ejemplo, al reaccionar alquinos con ácido hidrazoico o azida de sodio puede producir *N-H*-triazoles en buenos rendimientos. Sin embargo, debido a las altas temperaturas necesarias y a la explosividad y toxicidad del ácido hidrazoico dicho método no se prefiere. En lugar de dicho método, se utiliza el método de Banert,⁷⁸⁻⁸¹ el cual es más seguro y más versátil para obtener *N-H*-triazoles. Adicionalmente este método puede incorporar una amplia variedad de nucleófilos (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de Banert para obtener *N-H*-[1,2,3]-triazoles.

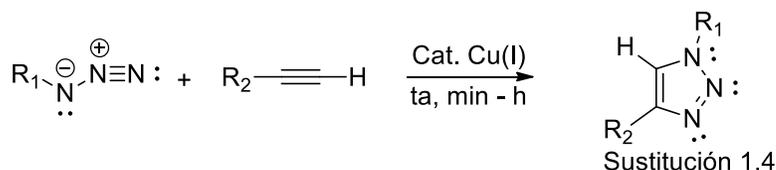
La reacción térmica de alquinos terminales y sustituidos con azidas orgánicas es conocida desde hace más de un siglo⁸² y constituye la técnica más directa y versátil para producir [1,2,3]-triazoles *N*-sustituidos. Es una reacción lenta, que no se lleva a cabo a temperatura ambiente y produce mezclas de productos de los respectivos regioisómeros 1,4 y 1,5. (Esquema 20)



Esquema 20. Productos de la reacción térmica entre alquinos y azidas.

Desde el descubrimiento de la catálisis de cobre(I), las cicloadiciones 1,3-dipolares entre alquinos y azidas se ha establecido como una de los medios más confiables para la unión covalente de moléculas complejas y ha permitido un gran número de aplicaciones en síntesis, química médica, biología molecular y ciencia de los materiales.

Por otro lado, la cicloadición alquino-azida catalizada con cobre(I) es una reacción que se lleva a cabo a temperatura ambiente, se completa en minutos o cuando mucho en horas y es regioespecífica al isómero 1,4 (ver esquema 21).



Esquema 21. Producto de reacción catalizada con compuestos de cobre (I) entre azidas y alquinos terminales.

La catálisis con sales de cobre(I) acelera dramáticamente la reacción entre una azida y un alquinos⁷⁹⁻⁸⁵ convirtiéndola en una reacción "clic" sumamente importante por los siguientes aspectos característicos:

1. La reacción no es significativamente afectada por efectos estéricos y por las propiedades electrónicas de los grupos unidos tanto en la azida como en el alquino. Por ejemplo, azidas con grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios, grupos deficientes o ricos en electrones, sustituyentes alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos normalmente reaccionan bien con alquinos terminales.

2. La reacción no es afectada por agua o por la mayoría de los disolventes orgánicos, eliminando con ello la necesidad de proteger grupos funcionales reactivos al agua o disolventes.

3. La velocidad de la reacción del proceso catalizada por cobre es aproximadamente 10^6 a 10^7 veces más rápida que la reacción no catalizada,⁸⁶ haciéndola convenientemente rápida en el intervalo de temperatura de 0 a 20 ° C. Adicionalmente, la velocidad de reacción se incrementa aún más ante la presencia de ciertos ligantes.⁸⁷

El 1,2,3-triazol que resulta de la reacción tiene varias propiedades químicas ventajosas:

1. Posee una alta estabilidad química (en general es resistente a condiciones severas de hidrólisis, condiciones oxidantes y reductoras y a altas temperaturas).
2. Posee un momento bipolar fuerte (5.2 – 5.6 Debyes).
3. Tiene carácter aromático.
4. Tiene la capacidad de aceptar enlaces de puente de hidrógeno,⁸⁸ por lo que puede interactuar favorablemente con moléculas biológicas y en ciertas circunstancias como un sustituto de la unión amida en los polipéptidos.

La robustez de las reacciones de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC, por sus siglas en inglés), la compatibilidad que presenta con la mayoría de los grupos funcionales orgánicos, disolventes y aditivos –sin considerar el origen del catalizador- son evidentes en diferentes condiciones experimentales que han sido exitosamente empleadas desde su descubrimiento.

1.6.2.1.-El catalizador de cobre.

El método preferido en las reacciones CuAAC ha sido el uso de alguna fuente de cobre(II) como CuSO_4 y la adición de un gran exceso de un agente reductor. El requisito más importante es que siempre existe una concentración de iones cobre(I) y la presencia del agente reductor hace a la reacción menos susceptible al oxígeno impidiendo que la especie cuprosa se desproporcione. Varias fuentes de cobre han sido utilizadas como catalizadores para la reacción “clic”, por ejemplo sales de cobre (CuI , CuBr) y complejos de coordinación (como $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ⁸⁹, $(\text{EtO})_3\text{P}\cdot\text{CuI}$ ⁹⁰, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ ^{91,92}, este último complejo ha sido utilizado exitosamente en presencia de disolventes orgánicos en los cuales las sales cuprosas tienen una solubilidad limitada.

Cuando el cobre(I) se genera *in situ* con la reacción de un agente reductor a partir de CuSO_4 , la especie inmediatamente forma el acetiluro de cobre, mientras que cuando se utilizan sales como CuI o CuBr , al menos una amina o una base tiene que actuar para formar el acetiluro de cobre; la base tiene que tener la suficiente fuerza para extraer un protón del acetileno terminal.

Esta diferencia se debe a que normalmente el CuI se presenta como partículas estables que requieren de una cierta concentración inicial del anión acetiluro para que el complejo se active y se pueda formar.

La robustez de la reacción permite utilizar diferentes condiciones de reacción: frecuentemente la reacción “clic” se lleva a cabo con CuI en THF, acetonitrilo o DMSO o con CuSO_4 /ascorbato de sodio en mezclas de agua y alcohol, frecuentemente t-butanol.

En algunos casos se prefiere el método del CuSO_4 /ascorbato por simplicidad para aislar el producto (1,2,3-triazol), mientras que en otros se prefiere utilizar halogenuros de cobre(I) por su mayor solubilidad en disolventes orgánicos aunque la pureza de los mismos tiene una gran influencia en la velocidad de las reacciones y en los rendimientos obtenidos. El método de los halogenuros de cobre, especialmente el CuI tiene aplicaciones en experimentos preparativos para obtener nuevos polímeros y en aplicaciones biotecnológicas.

Rostovtsev et al¹ Introdujeron el procedimiento para llevar a cabo la reacción en medio acuoso el cual es muy útil para experimentos de bioconjugación, en los que el uso de CuBr ha demostrado ser superior al CuI.

Otros procedimientos utilizan mezclas de Cu(0) en forma de alambre, polvo, limaduras o nanopartículas, con o sin la adición de una fuente de Cu(II) como el CuSO₄, estos métodos también llevados a cabo en agua o mezclas de alcohol/agua.

Finalmente, otras fuentes de cobre(I) se han propuesto como catalizadores para llevar a cabo la reacción “clic” principalmente por ser más solubles en disolventes orgánicos. Así por ejemplo se han utilizado los siguientes complejos: [Cu(CH₃CN)₄]PF₆, (EtO)₃P:CuI, Cu(CH₃CN)₄OTf o Cu(OAc)₂ que se ha demostrado son más reactivos que el CuSO₄.⁹³ Otros catalizadores desarrollados que han demostrado un desempeño favorable son aquellos en los que el ión cuproso ha sido soportado sobre zeolitas, alúmina y carbón activado.^{94,95,96,97}

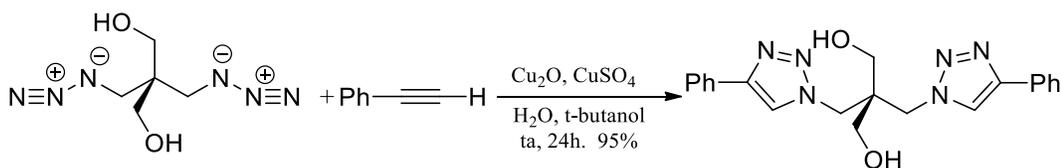
El Cu(CH₃CN)₄OTf es particularmente efectivo cuando se utiliza con la batofenantrolina como ligando en aplicaciones biológicas.⁹⁸ Se ha demostrado que el Cu(OAc)₂ cataliza la reacción tan efectivamente como el CuI.

El cobre (I) es termodinámicamente inestable y puede ser oxidado relativamente fácil a Cu (II) que es inactivo. El potencial estándar para el par Cu⁺² / Cu⁺¹ es 159 mV, pero puede variar ampliamente en función del disolvente y ligantes del metal. El Cu(II) es un oxidante y puede por lo tanto promover reacciones de acoplamiento oxidativo entre alquinos, conllevando a la ineficiencia de la cicloadición y dando como resultado la formación de subproductos indeseables.

Así, cuando un catalizador de Cu(I) es utilizado directamente, ya sea solo o en combinación con ligantes como las aminas, puede necesitarse la eliminación completa del oxígeno para evitar estas complicaciones. Alternativamente, puede utilizarse un reductor, como por ejemplo el ión ascorbato. La combinación de un reductor con sales de cobre(II) como el sulfato de cobre pentahidratado o acetato de cobre(II) es una alternativa práctica

y económica y es el método a elegir cuando se trate de síntesis preparativas de 1,2,3-triazoles, aunque este método ha demostrado limitaciones.

En algunos ejemplos experimentales reportados,⁹⁹ una pequeña pieza de cobre metálico es todo lo que se adiciona a la mezcla de reacción, se agita a temperatura ambiente durante 12 a 48 horas y se obtiene el producto en alto rendimiento, tal como se muestra en el esquema 22.



Esquema 22. Cicloadición azida-alkino catalizada por cobre metálico.

Como disolventes para la reacción reportada en el esquema 22 pueden utilizarse alcoholes (metanol, etanol, t-butanol) o soluciones acuosas, THF y DMSO. Puede también agregarse una pequeña cantidad de sulfato de cobre(II) para acelerar la reacción sin embargo, no es estrictamente necesario ya que sobre la superficie del cobre metálico normalmente se encuentran presentes cantidades pequeñas de óxido y carbonato cúprico que es suficiente para iniciar el ciclo catalítico.

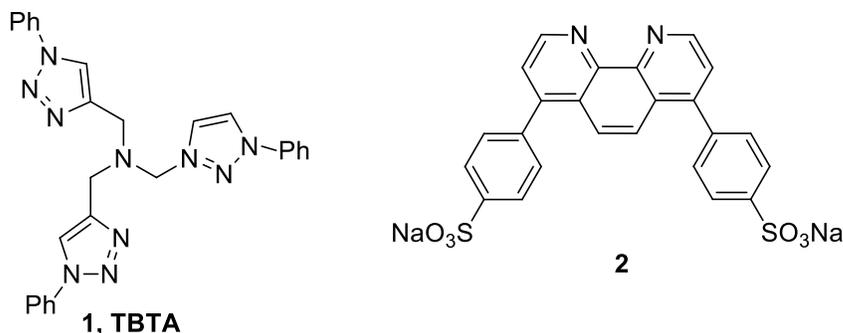
Los nanocúmulos y nanopartículas de cobre^{100, 101} también han mostrado excelente actividad catalítica, presentan facilidad para su obtención y son estables en el aire, sin embargo cuando estos catalizadores son utilizados experimentalmente requieren tiempos más largos de reacción que cuando se utiliza el sulfato cúprico y ácido ascórbico, pero se obtienen triazoles muy puros y con bajos contenidos de cobre residual. Este procedimiento es experimentalmente muy simple y muy conveniente para la fabricación de colecciones de compuestos que son directamente enviados al escrutinio de pruebas biológicas sin necesidad de purificación. Cuando se necesita eliminar las trazas remanentes de cobre, puede realizarse con resinas de intercambio iónico con técnicas de extracción en fase sólida.¹⁰²

1.6.2.2. Ligantes auxiliares para la catálisis.

A pesar de la simplicidad y eficiencia experimental, el procedimiento del ascorbato no siempre funciona bien para las aplicaciones biológicas, como en la producción de bio-conjugados en donde se requiere una alta quimioselectividad, compatibilidad y eficiencia. En estos sistemas la reacción no es lo suficientemente rápida y el cobre y/o el ascorbato promueven la degradación de moléculas biológicas.

El ligante tris[bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil]amina (TBTA, **1**, esquema **23**) descubierto poco después que las reacciones CuAAC ¹⁰³, acelera significativamente la reacción y estabiliza el estado de oxidación del Cobre(I), este secuestra iones cobre previniendo de esa forma el daño a las moléculas biológicas. Este ligante demostró su eficiencia y utilidad en la unión de moléculas de un colorante fluorescente conteniendo 60 grupos alquino a azidas marcadas sobre el virus del mosaico del frijol, ¹⁰⁴ también ha sido utilizado en estudios de bio-conjugación de ácidos nucleicos, proteínas y células.

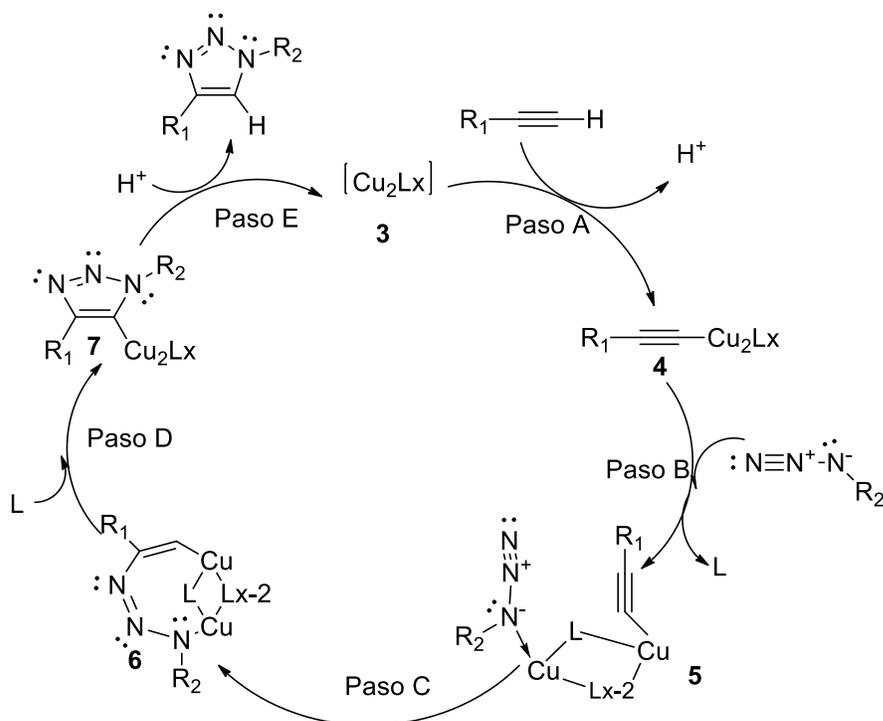
Otra alternativa al TBTA es la batofenantrolina sulfonada **2**¹⁰⁵ (ver esquema **23**), la cual es soluble en agua y se encuentra comercialmente disponible. En un reciente estudio reportado por Finn, et al. Demostró que **2** tiene un desempeño superior comparado con el TBTA¹⁰⁶. La desventaja de este ligante es la elevada sensibilidad que tiene al oxígeno, por lo que rigurosamente se tiene que eliminar todo el oxígeno de la mezcla de reacción.



Esquema 23. Ligantes tris[bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina y la batofenantrolina sulfonada.

Mecanismo de las reacciones de CuAAC.

Con base en la observación de la falta de reactividad de los alquinos sustituidos, se postuló la hipótesis que el intermediario clave en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de azidas con alquinos catalizada por cobre (CuAAC) es el acetiluro de cobre. Por lo que el grupo de Sharpless y Fokin llevaron a cabo un estudio computacional para estudiar y comprender los pasos fundamentales de la secuencia catalítica. Los cálculos se enfocaron en las posibles vías de reacción entre el acetiluro de cobre(I) y las azidas orgánicas (por simplicidad se eligieron a la metilazida y el propino¹⁰⁷). El ciclo catalítico que muestra los pasos clave del proceso se muestra en el esquema 24.



Esquema 24. Ciclo catalítico propuesto para las reacciones CuAAC.

Los cálculos teóricos para la formación del acetiluro **4** (paso **A**) predicen un proceso exotérmico de alrededor de 11.7 kcal/mol. Esto concuerda bien con la relativa facilidad de formación de los acetiluros y probablemente ocurra a través de un complejo π intermediario entre el alquino y el cobre. La coordinación π de un alquino al cobre reduciría en 10 unidades el pK_a del protón del alquino permitiendo que esta desprotonación se lleve a cabo en medio acuoso. En el siguiente paso (**B**), la azida es

activada mediante la coordinación con el cobre formando el intermediario **5**. En este paso se propone un intercambio de ligantes casi neutro en términos termodinámicos (~ 2 kcal/mol cuando L es una molécula de agua). El paso clave en donde se forma el enlace tiene lugar en el paso **C**, cuando el intermediario **5** se convierte en un metalociclo inusual **6**. Este paso es endotérmico en alrededor de 12.6 kcal/mol con una barrera energética calculada de 18.7 kcal/mol, la cual es considerablemente más baja para una reacción no catalizada (aproximadamente 26-27 kcal/mol), explicando con ello el enorme incremento de velocidad de reacción conseguida con catálisis de cobre(I), esta diferencia corresponde a una aceleración en la velocidad de reacción de $10^7 - 10^8$ veces en comparación con el proceso térmico.

Las reacciones CuAAC no son cicloadiciones concertadas y su regioespecificidad se explica por la unión de la azida y del alquino al cobre antes de la formación del enlace C-C. La contracción del intermedio cíclico **6** conduce al derivado triazolilo **7** a través una barrera energética bastante baja (aproximadamente 3.3 kcal/mol). Finalmente, la proteólisis de **7** libera el triazolilo y de esta manera se completa el ciclo catalítico. Estudios preliminares de deuteración sugieren que la protonación ocurre a través de la interacción con una molécula de base o disolvente. El estudio mecanístico descrito anteriormente está basado en la teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés).

Después de la formación del acetiluro de cobre activo, el desplazamiento de un ligante por la azida genera un complejo acetiluro-azida, tal como la especie mostrada en **5** (esquema 24). Consistente con este mecanismo y con resultados experimentales, se demuestra que los sustituyentes electro atractores en la azida aceleran el acoplamiento.

Posteriormente, una investigación de la cinética de las reacciones activadas por cobre entre bencilazida y fenilacetileno reveló que con concentraciones catalíticas de cobre(I) y bajo condiciones de saturación (independiente de la concentración del alquino), la reacción fue de segundo orden con respecto al cobre¹⁰⁸. También se ha demostrado que un exceso cobre(I) da lugar a la formación de agregados metálicos menos reactivos. Estos

resultados sugieren que puede existir un proceso cambiante y dinámico de diferentes especies de acetiluros de cobre que dependen de las condiciones de la reacción.

$$\text{Velocidad} = k [\text{alquino}]^0 [\text{azida}]^{0.2} [\text{Cu}]^{2.0 \pm 0.1}$$

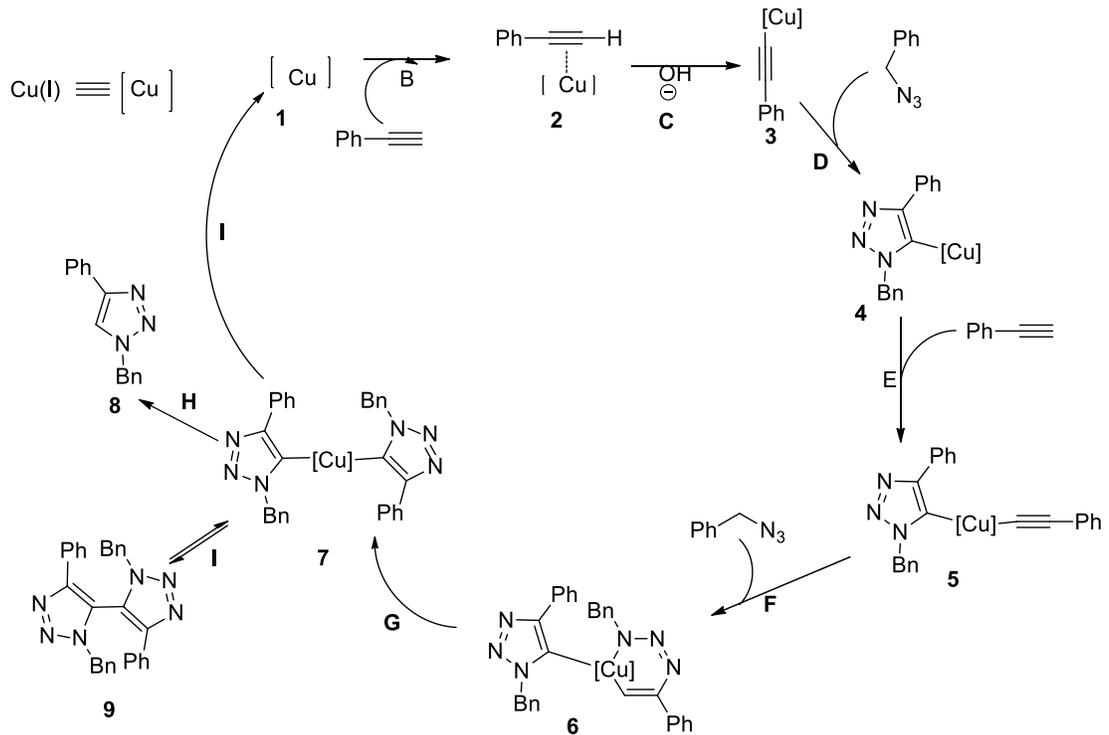
Fórmula 1. Cinética de la CuAAC.

La dependencia de segundo orden en el cobre no es cuestionable ya que la mayoría de los acetiluros de cobre son especies altamente agregadas¹⁰⁹ y un segundo átomo de cobre es necesario para la formación del metalacido **6**.¹¹⁰

Bajo condiciones de exceso de cobre, se encontró que la reacción es de primer orden en el cobre y de segundo con respecto al alquino, sugiriendo con ello que pueden existir dos posibles vías, una que involucra una o dos moléculas de alquino, y la otra sugiere que se requieren dos moléculas de acetileno, pero que se inhibe por la alta concentración de cobre. En este último caso, altas concentraciones de alquino pueden saturar el ión Cu(I) debido a la preferencia de este por coordinarse con el alquino en vez de hacerlo con la azida evitando con esto que la azida se una y por lo tanto reduce la velocidad de reacción. Existen comercialmente disponibles acetiluros de cobre previamente saturados con alquinos, los cuales no muestran actividad catalítica, enfatizando con esto la importancia de la disociación del ligante para la catálisis efectiva. Aunque todavía existen preguntas acerca de la verdadera naturaleza de los complejos de acetileno y Cu(I), la evidencia actual indica que el acetiluro involucrado en la catálisis requiere dos centros metálicos, uno o dos ligantes alquino y otro ligante lábil que permite el enlace competitivo de la azida. Aunque estudios cinéticos y han dado una explicación mecanística a la cicloadición alquino-azida, recientes e inesperados resultados experimentales agregan más preguntas acerca de la naturaleza de los intermediarios reactivos. En particular, es poco claro el papel del acomplejamiento π de las especies catalíticamente activas. Finn y colaboradores ponen de manifiesto el acomplejamiento π como un medio para posicionar los sustratos para explicar la poco usual ciclodimerización observada durante una prueba de ciclización de un péptido unido a un soporte sólido, pero otros factores como la

influencia de la resina (soporte sólido) y la interacción cobre – péptido pueden también contribuir a dichos resultados anómalos¹¹¹

Adicionalmente, González Arratia¹¹² reportó la síntesis eficiente de 1,2,3-triazoles a través de variaciones de temperatura y concentración de NaOH (150% mol), mostrando la aparición de bistriazoles como producto mayoritario cuando las reacciones se llevaban a cabo a -35°C en exceso de NaOH. De acuerdo con los resultados observados, se propone un mecanismo para explicar la formación de triazoles y bistriazoles, en donde en el último paso de reacción, la formación de la especie **7** genera los productos **8** y **9**, a través de un proceso de acoplamiento oxidativo. Es posible que **9** sea un producto de origen cinético debido a la cercanía de los anillos del triazol, y por los estudios a baja temperatura (esquema **26**).¹¹²



Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de triazoles y bistriazoles usando sales de **Cu(I)**.¹¹²

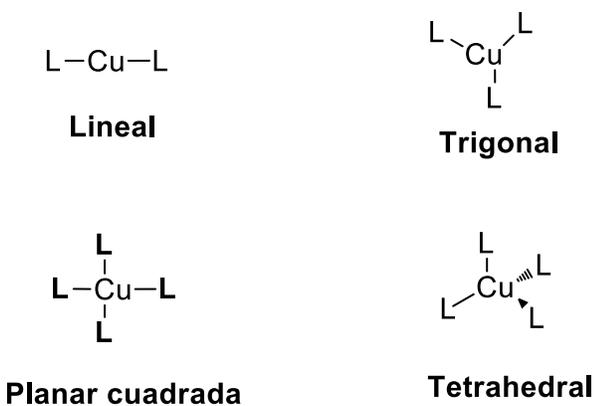
1.7.-Complejos de Cu(I) usados en la síntesis de 1,2,3-triazoles.

El Cobre, elemento químico cuyo símbolo es Cu ¹¹³ tiene un número atómico de 29, es un metal de transición del grupo 11. Este elemento tiene dos isótopos naturales, ⁶³Cu y ⁶⁵Cu, con abundancias isotópicas de 68.94% y 31.06% respectivamente. La configuración electrónica del cobre es $[1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6] 3d^{10} 4s^1$ o $[Ar] 3d^{10} 4s^1$.

El cobre es muy poco reactivo debido a que el potencial de ionización del electrón en el orbital 4s es mucho más alto de lo esperado, pero el segundo y tercer potencial de ionización del cobre son considerablemente más bajos, lo que explica sus estados de valencia más altos.

Los iones de Cu(I) son diamagnéticos, incoloros debido a que el orbital *d* se encuentra completamente lleno. Los complejos de Cu(I) consisten de dos o más ligantes enlazados al cobre en una geometría de coordinación particular (Esquema 27). El número de ligantes que acepta va de 2- 4, sin embargo se conocen algunos ejemplos de 5 ligantes.

Adicionalmente a estos complejos mononucleares, el cobre (I) presenta una gran variedad de complejos polinucleares que contienen dos o más átomos de cobre.

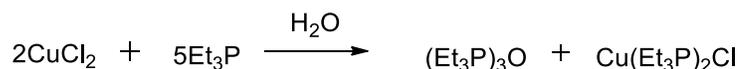


Esquema 27. Geometría de los complejos de Cobre (I). ¹¹⁴

Por otro lado el cobre(II) tiene orbitales *d* incompletos por lo que sus complejos son coloridos y tienen propiedades magnéticas debido a los electrones desapareados. Los números de coordinación para los complejos de cobre(II) van de 2 - 9, a diferencia de los complejos de cobre(I) que no forma complejos con número de coordinación mayor a 5.

El Cobre(I) tiende a formar complejos termodinámicamente más estables con ligantes polarizables o aceptores π . La estabilidad de los halogenuros de Cobre(I) se incrementa conforme se incrementa el número atómico del halógeno, por lo que el cobre es considerado un ión clase "b" o un ácido suave.^{115,116}

Las sales de Cobre(II) son reducidas a Cobre(I) en presencia de un exceso de ligantes del grupo VA, esta reacción ha sido utilizada para la preparación de complejos de Cobre (I), así por ejemplo la preparación del cloruro de bistrifilfosfina cobre(I) se obtiene a partir de CuCl_2 con un exceso de trietilfosfina a 45°C ^{117,118}. (Esquema 28)



Esquema 28. Preparación de Cloruro de bis(trietilfosfina) cobre (I)

Los halogenuros de cobre (I) forman complejos monodentados con ligantes del grupo VA con varias estequiometrías (1:1, 1:2, 1:3, 2:3 y 1:4), las cuales han sido comprobadas recientemente por estudios de rayos X. Estos complejos presentan equilibrios en solución que dependen del disolvente, ligante y halogenuro. La estabilidad de los complejos $[(\text{R}_3\text{P})_3\text{CuX}]$ parece ser dependiente de las propiedades estéricas del grupo R_3P más que de los efectos electrónicos.

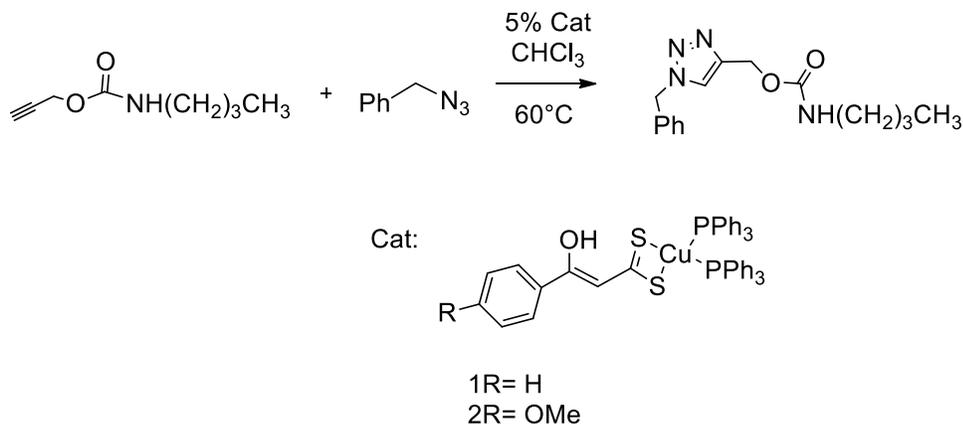
El yoduro de cobre(I) forma complejos rápidamente con trialquilfosfinas, todos ellos son tetrámeros y sus fórmulas son $[\text{CuI}(\text{PEt}_3)_4]$ y $[\text{CuI}(\text{n-BuP})_3]_4$. Los complejos de cobre(I) con dos ligantes tales como $[\text{CuI}(\text{PEt}_3)_2]$, $[\text{CuI}(\text{PMe}_2\text{PH})_2]$, $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2]$ y $[\text{CuSCN}(\text{PPh}_3)_2]$ son bien conocidos.^{119,120} Otros complejos de cobre(I) diferentes a los halogenuros son los nitratos, percloratos, borohidruros y acetilacetonatos conteniendo fosfina.¹²¹

Los pocos complejos 3:1 como por ejemplo $[\text{CuX}(\text{PPh}_3)_3]$ se disocian rápidamente por lo que son difíciles de determinar. Se han aislado unos pocos complejos con relaciones 4:1, como los $[\text{Cu}(\text{L})_4\text{NO}_3]$ y $[\text{Cu}(\text{L})_4\text{ClO}_4]$ ($\text{L}=\text{SO}_4^{2-}$, CN^-).¹²²

Reichle et al¹²³ reportó en un estudio sistemático la preparación de complejos de cobre (I) con trifenilfosfina a partir de halogenuros, pseudohalogenuros, oxoaniones como ClO₄, SO₄, NO₃, etc. El método más general parece ser la reacción directa de CuX con PPh₃ o el método de la reacción de CuX₂ con un exceso de PPh₃, seguido de recristalización o sublimación con vacío.

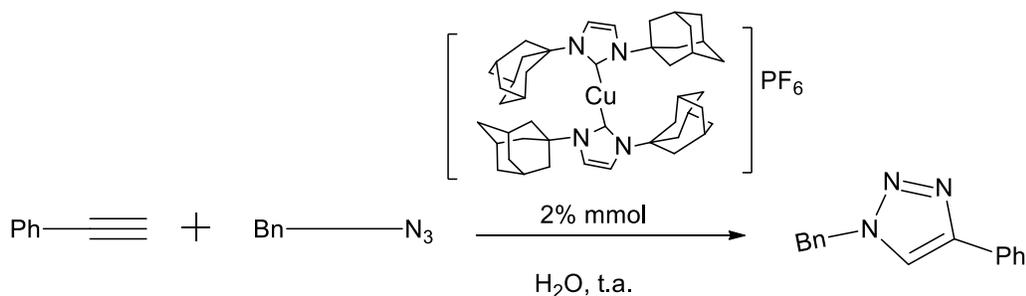
Dentro de la infinidad de complejos de cobre(I) que se han reportado aquellos que presentan una notable actividad catalítica y que facilitan la CuACC, se debe a que los ligantes permiten mantener estable al cobre(I) durante el proceso catalítico, sin requerir de alguna base que intervenga en la generación de subproductos, por la misma naturaleza de actuar como una base débil debido al pK_b del ligante.

Velasco y Cuevas –Yañez¹²⁴ han reportado la utilización de complejos de cobre(I) cuyos ligantes son el 3-hidroxitiocinámico (**1R**) y el 4'-metoxi-3-hidroxitiocinámico (**2R**), estos presentan una notable actividad catalítica en la obtención de 1,2,3-triazoles en condiciones normales de temperatura. (esquema 29)



Esquema 29. Obtención de 1,2,3-triazoles usando complejos de Cobre(I) derivados del ácido ditioico.¹²⁴

También dentro de la literatura Díez-González y Nolan¹⁰⁸ describen la utilización de complejos de cobre (I) a partir de la coordinación del metal con carbenos N- heterociclos cuyo sistema es [(NHC)₂Cu]X, que permiten la obtención de 1,2,3-triazoles(ver esquema 30).



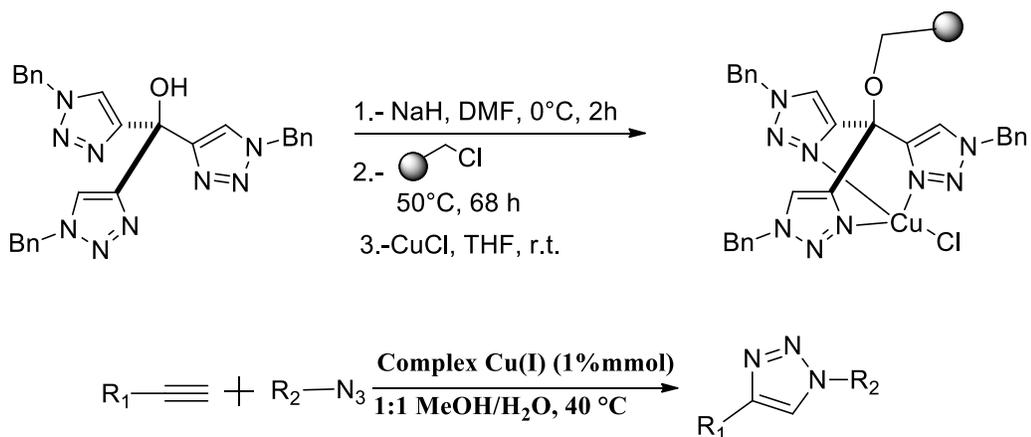
Esquema 30. Síntesis de 1,2,3-triazoles usando como catalizador un carbenoide N-heterocíclico de Cu(I). ¹²⁵

Así mismo se han generado complejos de cobre(I) *in situ*, donde el ligante se coordina de manera selectiva al cobre(I) debido a que este tiene un comportamiento de ácido blando según la teoría de Pearson. Esto permitió a Campbell-Verduyn y Feringa¹²⁶ utilizar como ligante a derivados fosforamidita, que son ligantes organofosforados monodentados, de naturaleza blanda debido al fósforo, con lo cual se puede utilizar tanto sales de Cu(II) que pueden ser reducidas *in situ* o utilizar directamente sales de Cu(I), pero lo sobresaliente de esta investigación es obtener la CuACC en medio acuoso y con excelentes resultados(ver esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de 1,2,3-triazoles asistida por complejos de Cu(I) con ligantes de fosforamidita. ¹⁰⁹

Sin embargo, debido a la generación de proyectos asequibles principalmente en la industria farmacéutica se ha optado por la utilización de catalizadores cuya desempeño catalítico sea cuantitativo en la CuACC y que tenga una mayor vida útil durante el proceso. Se ha logrado inmovilizar complejos de cobre(I) utilizando resinas como la de Mierfield. Ozkal y Pericas¹²⁷ reportan el uso de un complejo de Cu(I) de tipo triazolico con actividad catalítica para la CuAAC, donde el ligante es un tris(triazolil) metanol que es soportado en la resina de Mierfield y posteriormente acomplejado con CuCl. Con este complejo se obtuvieron los 1,2,3-triazoles con excelentes rendimientos. (Esquema 32).



Esquema 32: Síntesis de complejo tris (triazolil) metanol de cobre(I) soportado en un polímero y su evaluación en la CuAAC. ¹²⁷

Con base a lo anterior, la síntesis de nuevos y mejores catalizadores a partir de complejos de cobre(I) para la cicloadición alquino-azida constituye un área de interés creciente, en donde se busca la preparación de ligantes de forma rápida y sencilla, pero que además cumpla la función de estabilizar al catión cobre(I). En este sentido, el mismo anillo de 1,2,3-triazol ha demostrado ser un ligante que cubre las necesidades antes mencionadas, por lo que el presente trabajo pretende realizar un estudio sobre la factibilidad de obtener directamente complejos triazol-cobre a partir de la cicloadición alquino-azida para utilizarlos en esta clase de procesos.

III. HIPÓTESIS

III. HIPOTESIS

El complejo de cobre(I) derivado del 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol obtenido en un solo paso usando una reacción tipo Clic con multicomponentes, presenta actividad catalítica para la obtención de 1,2,3-triazoles sustituidos con anillos de 5 miembros derivados de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la bencilazida y diferentes alquinos.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

2.1.-Objetivo General:

- ❖ Obtener el complejo de cobre(I) derivado del 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol y demostrar su actividad catalítica en la síntesis de 1,2,3-triazoles derivados de la bencilazida.

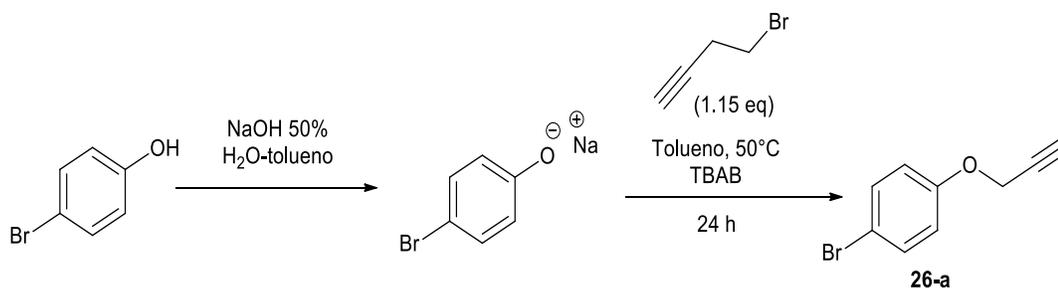
2.- Objetivos Particulares:

- ✓ Preparar en el laboratorio la 1,3-diazidopropan-2-ol como materia prima para la formación del complejo de cobre(I) derivado del 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol y la bencilazida como materia prima para síntesis de 1,2,3-triazoles .
- ✓ Preparar en el laboratorio una serie de alquinos, a partir de la reacción de propargilación de derivados de fenol debidamente funcionalizados mediante la síntesis de Williamson.
- ✓ Proponer una ruta de síntesis modelo para la obtención 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol variando las condiciones de reacción como disolvente y cantidad de catalizador.
- ✓ Evaluar el número de ciclos catalíticos para el yoduro de 1,3-bis (4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol-cobre(I) para la reacción modelo antes mencionada.
- ✓ Preparar diferentes 1,2,3-triazoles a partir de la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre(I) presente en el complejo bistriazolil entre la bencilazida y distintos alquinos.

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con base en los objetivos planteados en el presente trabajo, se procedió primeramente a sintetizar las materias primas. Inicialmente se propuso preparar los alquinos que se utilizarían en el estudio, para lo cual se pensó que una fuente adecuada de alquinos provendría del acoplamiento de fenóxidos con bromuro de propargilo a través de la reacción de Williamson. En este sentido, se preparó una serie de fenóxidos a partir de la reacción de los correspondientes fenoles con NaOH en una disolución acuosa con una concentración del 50% de la base a temperatura ambiente, posteriormente, los fenóxidos se hicieron reaccionar con bromuro de propargilo utilizando tolueno como disolvente y TBAB como catalizador de transferencia de fase a una temperatura de 50°C por 24h. (Esquema 33, donde se ilustra la síntesis para obtener **26-a**).



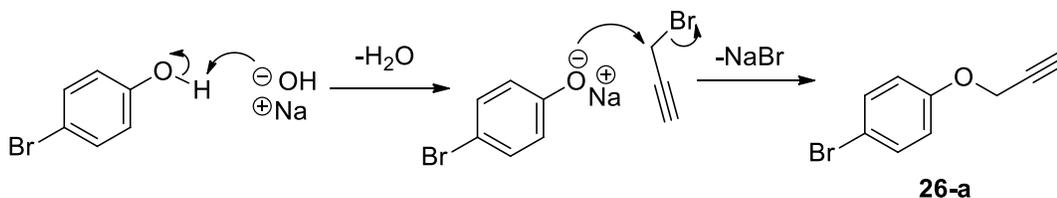
Esquema 33. Síntesis de alquinos por propargilación de fenoles.

Uno de los primeros hallazgos que permitieron diferenciar el producto de las materias primas fue TLC, en donde se compararon el fenol, la coelusión de la materia prima y la mezcla de reacción, y en una tercera aplicación se colocó únicamente la mezcla de reacción, la TLC se desarrolló en un sistema 8:2 hexano-AcOEt. Donde se observó que el alquino posee mayor polaridad que el fenol que sirvió como materia prima ($R_f = 0.37$). Para corroborar la síntesis del éter propargilado, en este caso, del compuesto **26-a**, se realizó el análisis del producto por medio de IR donde se observó una banda en 2100 cm^{-1} , la cual corresponde al triple enlace C-C del alquino, además de la serie de bandas correspondientes al anillo de benceno sustituido por los sobretonos en 1700 cm^{-1} (Anexo 6). Adicionalmente, se determinó el espectro de RMN de ^1H en donde se observa una señal simple en δ 2.49 ppm que corresponde al hidrógeno del alquino, por otra parte, se

presenta una señal simple en δ 4.61 ppm asignada a los hidrógenos del metileno ubicado entre oxígeno y el triple enlace, además de dos dobletes que integran para cuatro protones, uno en δ 7.3 ppm y el otro en δ 6.8 ppm correspondientes a los hidrógenos del anillo de benceno (ver Anexo 4).

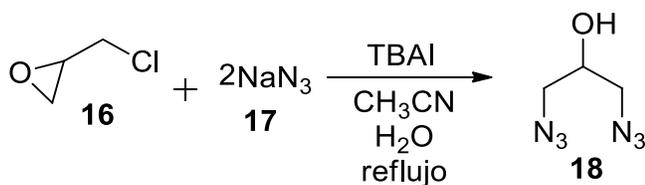
Así mismo, en el caso del espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **26-a**, se observaron los carbonos del triple enlace carbono-carbono en δ 78.1 y 75.8 ppm, por lo cual la propargilación fue adecuada. Además de las señales en δ 156.5, 132.2, 116.7 y 113.21 ppm correspondientes a los carbonos del anillo de benceno. (ver anexo 5)

La formación de los alquinos se puede racionalizar como una reacción de tipo S_{N}^2 entre el fenóxido y el bromuro de propargilo de acuerdo al esquema 34.



Esquema 34. Mecanismo S_{N}^2 para la formación del alquino **26-a**.

El otro grupo de materias primas fundamentales que se sintetizaron para el estudio son las azidas orgánicas. En primer lugar se preparó el 1,3-diazidopropan-2-ol **18**, partiendo de epiclorhidrina **16** y azida de sodio **17** para obtener **18**. (ver esquema 35)



Esquema 35. Condiciones de síntesis de **18**.

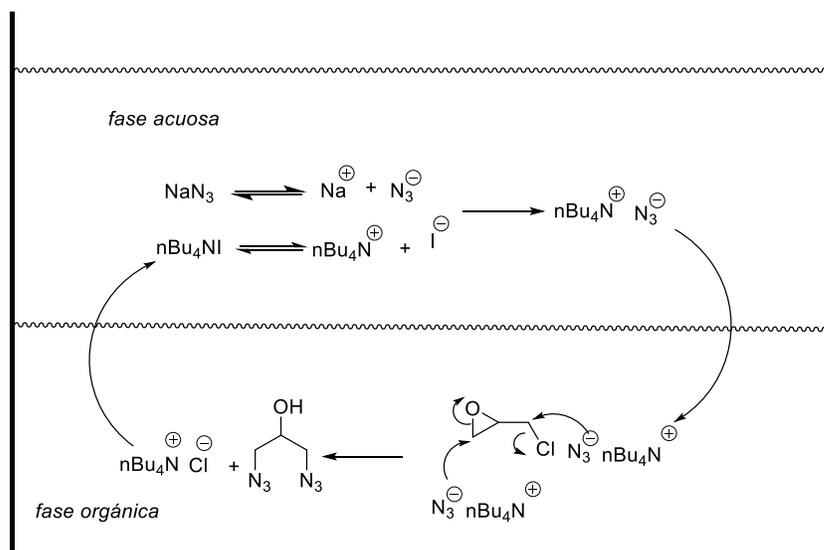
El producto **18** se analizó por espectroscopia de IR donde se observa la banda característica del grupo azida en 2089 cm^{-1} (anexo 25). Además de una banda 2870 cm^{-1} correspondiente a los metilenos, otra de 2930 cm^{-1} correspondiente al metino y una en 3353 cm^{-1} asignada al grupo OH.

Además en el análisis de RMN de ^1H se muestra un multiplete en δ 3.9 ppm correspondiente al protón del metino unido al grupo OH, una señal simple ancha en δ

3.66 ppm que indica el protón unido al oxígeno del grupo OH, y también un doblete en δ 3.4 ppm que integra para los 4 protones de los dos metilenos que están unidos a los grupos azida (Anexo 23).

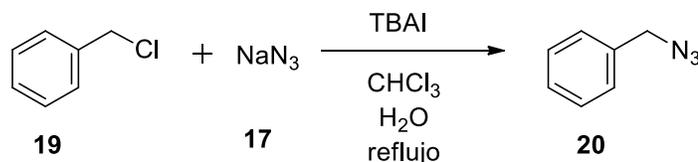
Mientras que en RMN de ^{13}C se observan los carbonos correspondientes a los metilenos unidos a los grupos azida como una señal en δ 53.5 ppm y una que hace referencia al metino unido al grupo OH en δ 69.2 ppm (ver anexo 24).

La apertura completa de **16** generó la correspondiente diazida **18**, pues el TBAI (yoduro de n-tetrabutilamonio) sufre un intercambio de anión por la azida para pasar como una azida de tetrabutilamonio a la fase orgánica, generando la apertura del epóxido y la sustitución del cloruro en la epiclorhidrina (esquema 36). Por lo cual el uso de condiciones de transferencia de fase permitió realizar la reacción de sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$ en ausencia de atmósferas inertes y disolventes anhidros, con lo cual el procedimiento se hace más económico y ambientalmente sustentable, además de que evitan pasos de purificación de disolventes.



Esquema 36. Reacción de transferencia de fases para la formación de **18**.

Por otro lado, se preparó la bencilazida **20** a partir de cloruro de bencilo **19** y azida de sodio **17**, utilizando como catalizador de transferencia de fases TBAI, y como disolventes, una mezcla de cloroformo y agua, de acuerdo al procedimiento reportado por González Arratia (esquema 37).¹¹²

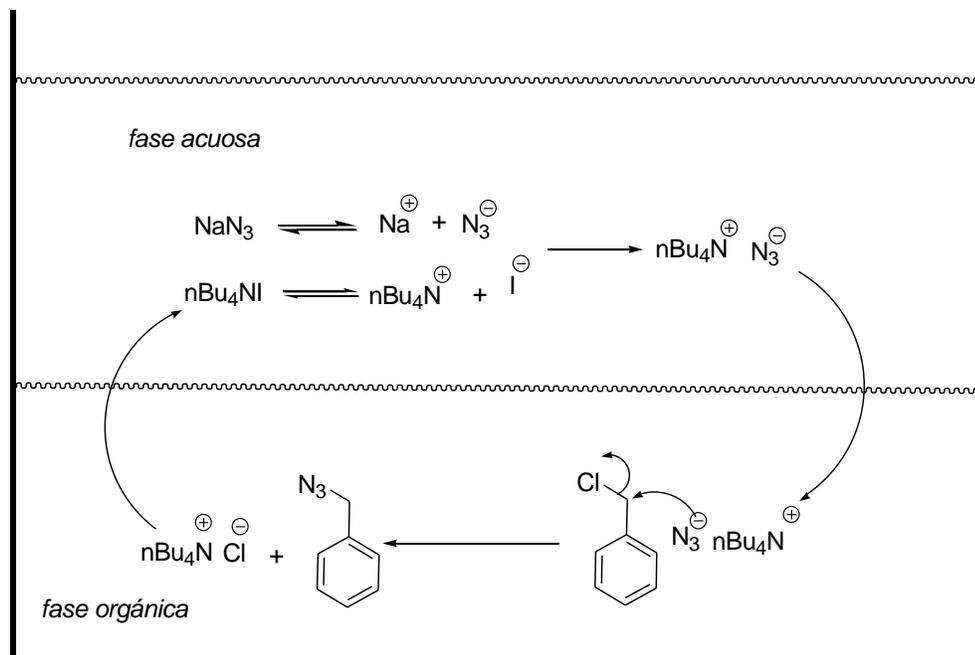


Esquema 37. Obtención de bencilazida **20**.

La azida orgánica **20** resultó ser un líquido con un ligero color amarillento, con una polaridad similar al cloruro de bencilo, sin embargo, es posible distinguir la bencilazida de su materia prima por el conjunto de señales espectroscópicas observadas en el espectro de infrarrojo: una banda de absorción de 2090 cm⁻¹ (ver anexo **22**) la cual indica la presencia del grupo azida en el compuesto, además de los sobretonos en la región de 1700 cm⁻¹ que indica un anillo mono sustituido correspondiente al bencilo. Además de dos bandas débiles en 3065 cm⁻¹ y 3032 cm⁻¹, una señal mediana en 1253 cm⁻¹ y una señal fuerte en 697 cm⁻¹ correspondientes al benceno mono sustituido.

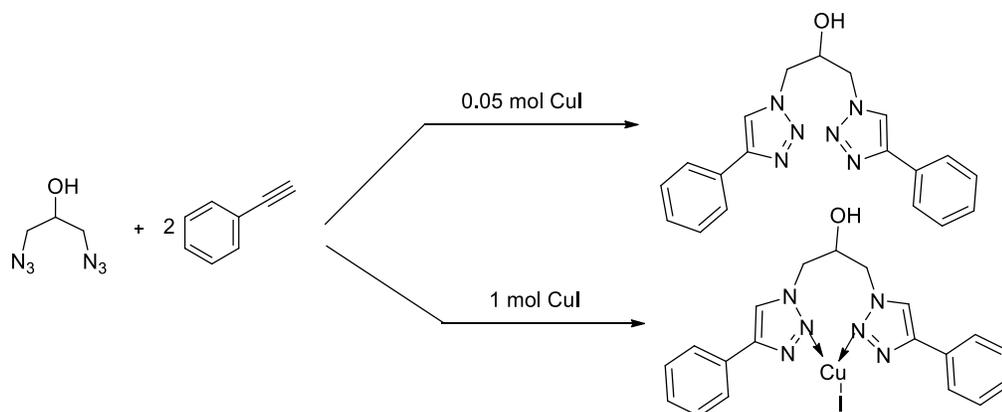
En el espectro de RMN de ¹H se observa una señal simple en δ 4.31 ppm que integra para dos hidrógenos del metileno y se observa además una señal múltiple en δ 7.38 ppm que integra para 5 hidrógenos del grupo aromático.

Como lo había establecido previamente González López,¹²⁹ para que este proceso funcione de la manera adecuada, es necesario adicionar el catalizador de transferencia de fase, que en este caso fue el TBAB, el cual, al ser soluble en agua, tiene la capacidad de formar la azida de tetrabutilamonio que se traslada a la fase orgánica para promover la sustitución nucleofílica del cloro en el cloruro de bencilo (esquema **38**).



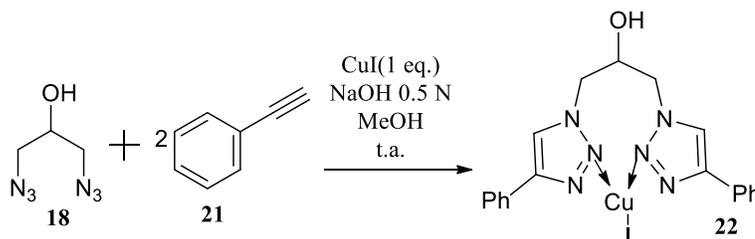
Esquema 38. Mecanismo de transferencia de fases en la obtención de bencilazida.

La siguiente etapa consistió en la síntesis del catalizador, para lo cual se partió del principio de que la reacción de cicloadición entre el 1,3-diazidopropanol **18** y el fenilacetileno **21** produce el bistriazol **22** utilizando una cantidad no superior al 5% mol de yoduro de cobre.¹¹² Sin embargo, si se aumenta la cantidad de catalizador hasta utilizar cantidades equimolares del compuesto de cobre, existe la posibilidad de que el sistema de dos anillos de triazol actúe como un ligante que se pueda coordinar al cobre, generando así un nuevo compuesto de coordinación, con la ventaja de que tanto el proceso de síntesis de ligante como el de coordinación con el metal de transición ocurriría en un solo paso de reacción. (esquema **39**)



Esquema 39. Síntesis de ligante y de complejo 22 en base a la cantidad de CuI utilizado.

Con base en lo anterior, se colocaron simultáneamente fenilacetileno, la diazida **18** y yoduro de cobre (I) en cantidades equimolares utilizando como disolvente metanol, de acuerdo al esquema **40**.

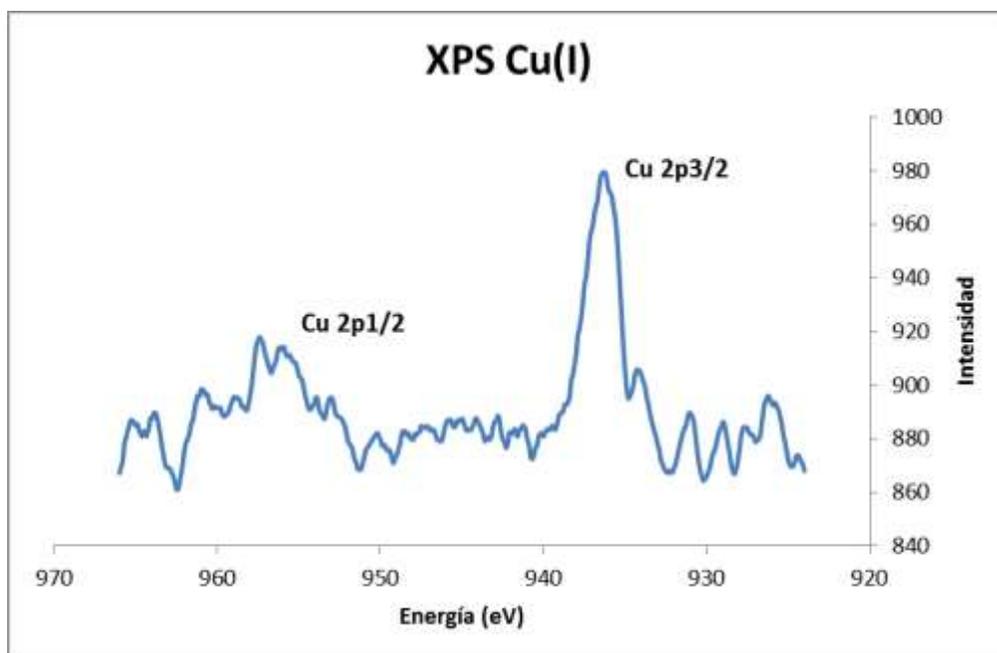


Esquema 40. Síntesis de complejo bistriazolil de cobre (I) 22.

Después de 18 h de reacción, se formó un precipitado de color verde el cual se filtró y se analizó con el objeto de elucidar su estructura. Una de las características espectroscópicas más notables se observó en el espectro de RMN de ^1H (anexo **26**), en donde aparece una señal simple en δ 8.6 ppm la cual integra para dos hidrógenos, los cuales se han asignado a los hidrógenos de la posición 5 de los anillos de triazol. Además de los protones de los fenilos presentes en δ 7.9 (s, 4H), 7.4(s, 4H) y 7.3(s, 2H) ppm. Mientras que en δ 5.9 ppm se observa un singulete que corresponde al protón del metino. Este se desplazó casi 1.2 ppm con respecto al metino del ligante que es un doblete de δ 4.7 ppm. Por lo cual hay un efecto de desprotección sobre el protón ya que fue desplazado a campos más bajos en el espectro de RMN de ^1H . La señal del metino en el complejo aparece como un singulete y es ancha debido a que el sistema es dinámico.

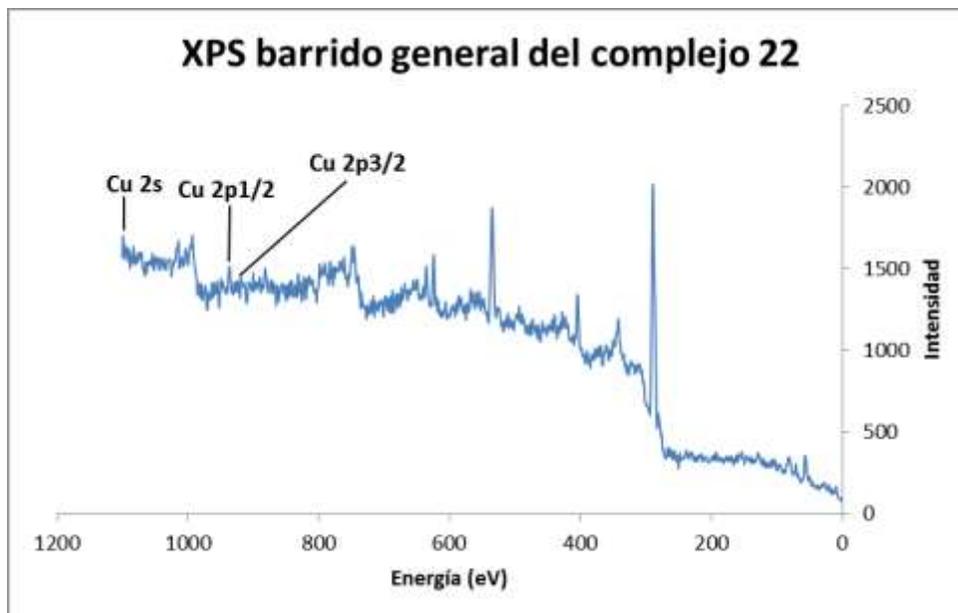
Adicionalmente, en el espectro de RMN de ^{13}C (anexo 27) se observan dos señales en δ 146.1 y 130.0 ppm que corresponden a los carbonos de los anillos de triazol.

Mientras que el análisis de XPS demostró la existencia del Cu(I) coordinado al nitrógeno 2 presente en el ligante de 1,2,3-triazol del complejo 22. En el espectro de XPS del esquema 41 se señalan los picos de las energías de enlace para los electrones de cobre(I), las cuales corresponden a 955 eV en el caso de 2p $_{1/2}$ y 934 eV para 2p $_{3/2}$. Por lo cual en el complejo 22 está presente el cobre en su estado de oxidación (I) mayoritariamente.



Esquema 41. Espectro de XPS en la región Cu(I) 2p.

El análisis XPS mostró también la presencia de los demás componentes como fue el caso de O, N y C. (Anexo 32 al 34)



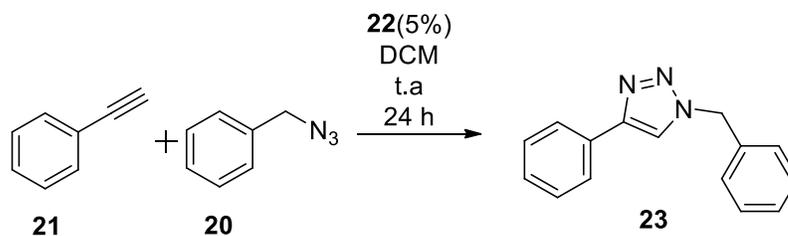
Esquema 42. Espectro general de XPS del complejo 22.

En el esquema 42 se observa en 1098 eV el pico correspondiente a la energía de enlace de 2s en el Cu(I).

El análisis elemental del complejo bistriazolil cobre(I), presentó valores muy cercanos a los calculados teóricamente en los porcentajes de C, 65.88%; H, 5.24%; N, 24.26%; y los valores encontrados fueron de C, 65.3%; H, 5.4%; N, 24.0%.

Una vez obtenido el complejo de cobre(I), se estudió el uso de este compuesto como catalizador en reacciones de CuAAC entre la bencilazida (20) y diferentes alquinos.

Los estudios catalíticos iniciales fueron realizados para la cicloadición entre fenilacetileno (21) y bencilazida (20) en presencia de cantidades catalíticas de 22. De manera similar a los experimentos reportados por Velasco y Cuevas-Yañez,¹²⁸ la reacción generó 1-bencil-4-fenil-1,2,3-triazol (23) como producto único de reacción en un rendimiento cuantitativo (esquema 43).



Esquema 43. Obtención del 1,2,3-triazol **23**.

Para comprobar la presencia del compuesto **23**, se llevó a cabo su análisis de RMN de ^1H . En el espectro se la presencia de la señal simple del protón correspondiente al anillo del 1,2,3-triazol en δ 7.66 ppm. Además de un doblete en δ 7.8 ppm correspondiente a los dos hidrógenos de los anillos de fenilo, un multiplete en δ 7.4 ppm que integra para tres hidrógenos correspondientes al fenilo, un multiplete en δ 7.3 ppm que integra para 5 protones del anillo de bencilo y un singulete en δ 5.55 ppm correspondiente a los dos protones del metileno presente en el bencilo. (ver anexo **36**)

En el espectro de RMN de ^{13}C se observan las señales de los carbonos correspondientes al anillo del 1,2,3-triazol en δ 130.5 y 148.2 ppm. Mientras que en δ 134.7, 129.1 128.7, 128.1, 127.9, 125.65, 119.48 ppm son las correspondientes a los dos anillos de benceno y una en 54.14 ppm que corresponde al metileno del bencilo. (ver anexo **37**)

Por otra parte, en el espectro de infrarrojo se observó la desaparición de la banda de 2090 cm^{-1} correspondiente al grupo azida (ver anexo **38**), mientras que en el espectro de masas se encontró un patrón de fragmentación, registrando el pico base m/z en 91 correspondiente al catión cicloheptatrienilo (ión tropilio) que deriva del bencilo y un ion molecular de m/z 235 (anexo **39**).

Con el objetivo de explorar los alcances de la reacción, se realizó un estudio sobre el papel del disolvente y catalizador en este proceso. Los resultados, resumidos en la **tabla 1**. Indican que la reacción es muy eficiente en la mayoría de los disolventes utilizados. Además, se llevaron a cabo reacciones entre el alquino **21** y la azida **20** con diferentes concentraciones de catalizador, y se encontró que el proceso no pierde eficiencia si se baja la concentración del catalizador hasta 5 % molar, generando el triazol **23** en rendimiento cuantitativo y un tiempo de reacción estimado de 24h (Tabla 1).

Rendimiento (%)	Disolvente	Cantidad de catalizador (% mmol)			
		1	2	5	10
	DCM	80	89	100	100
	H ₂ O	35	43	100	100
	Acetona	40	60	100	100
	THF	45	70	95	100
	DMF	46	69	96	100
	Acetato de etilo	30	60	93	96
	Cloroformo	35	50	94	100
	Metanol	40	50	96	100
	Etanol	45	69	96	100
	Propanol	30	45	94	100
	Acetonitrilo	25	67	93	100
	Éter etílico	30	45	94	100
	H ₂ O-Acetona 5:1	70	75	100	100
	H ₂ O-MeOH 3:1	15	35	88	93

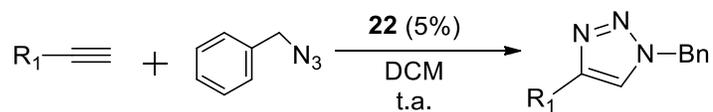
Tabla 1: Pruebas catalíticas de **22** en diferentes disolventes y mezclas para la reacción del esquema **43**.

Posteriormente, se evaluó la capacidad del complejo de cobre **22** para reutilizarse en varios ciclos de reacción, para los cuales el complejo **22** se filtró de la reacción una vez que había concluido un ciclo. Los resultados muestran que el uso del catalizador genera rendimientos del 90-100% después de 5 ciclos, disminuyendo abruptamente la eficiencia de la reacción a partir del sexto ciclo, lo cual permitiría tener procesos asequibles para una posterior aplicación industrial de **22**. Los resultados obtenidos de los ciclos catalíticos se muestran en la tabla **2** para la reacción modelo mostrada anteriormente en el esquema **43**.

Número de ciclo	Rendimiento (%)
1	100
2	99
3	98
4	95
5	91
6	85
7	76
8	57
9	30
10	12

Tabla 2. Rendimientos de ciclos catalíticos para la reacción del esquema **43**.

En virtud del éxito de las reacciones anteriores, se llevaron a cabo varios experimentos usando diferentes alquinos, para generar los correspondientes 1,2,3-triazoles. Los resultados se muestran en la tabla **3**.



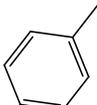
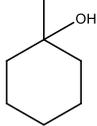
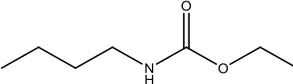
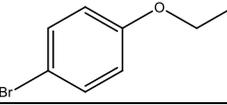
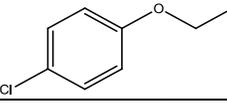
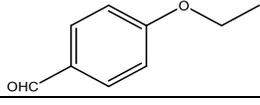
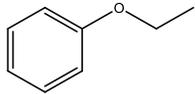
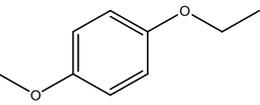
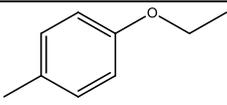
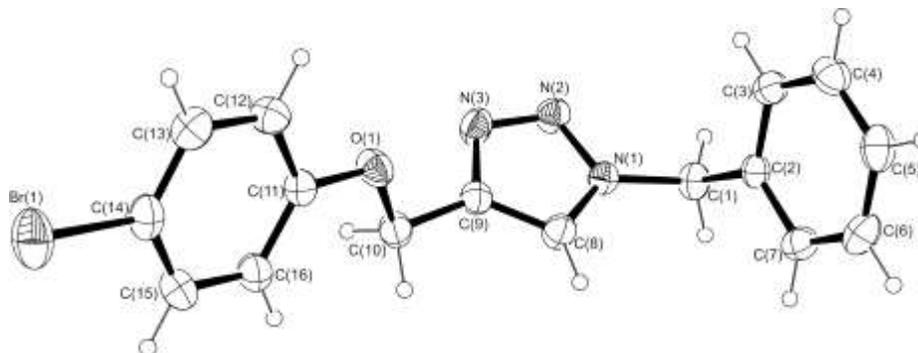
Compuesto	R ¹	% Rendimiento
23		100
24		95
25		93
26		20
27		20
28		94
29		94
30		95
31		98

Tabla 3: Síntesis de 1,2,3-triazoles y sus rendimientos usando como catalizador al complejo **22**.

Todos los triazoles sintetizados se caracterizaron por técnicas espectroscópicas convencionales. Una característica importante común que presentaron los triazoles es la presencia de una señal simple aproximadamente en δ 7.5 ppm que corresponde a la señal del hidrógeno de la posición 5 del anillo de triazol.

Algunos de los triazoles obtenidos resultaron ser sólidos cristalinos, lo que permitió estudiarlos por técnicas de difracción de rayos X de monocristal. El esquema 44 muestra la proyección ORTEP del compuesto 26, confirmando la estructura de este.



Esquema 44. Diagramas ORTEP de 26.

Las longitudes de enlace en el anillo de triazol del esquema 44 fueron comparadas con las teóricas en la tabla 4.

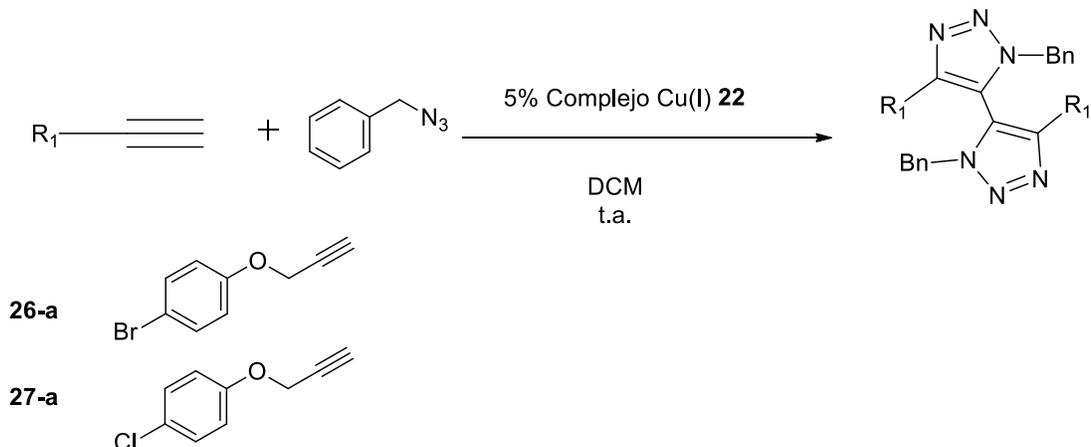
Enlace	Longitud encontrada (Å)	Longitud teórica (Å)	Tipo de enlace
N(1)-N(2)	1.336	1.40	Sencillo
N(2)-N(3)	1.312	1.33	Doble
N(3)-C(9)	1.351	1.47	Sencillo
C(9)-C(8)	1.366	1.34	Doble
N(1)-C(8)	1.338	1.47	Sencillo
C(8)-H	0.929	1.1	Sencillo

Å =ångström.

Tabla 4. Longitudes de enlace para el anillo de 1,2,3-triazol de 26.

Otro rasgo interesante que mostraron este conjunto de reacciones fue que en algunos casos hubo la formación de dos productos, en una TLC usando como sistema de elución la mezcla 7:3 hexano-AcOEt se observó que el primer producto era más polar, este correspondía al anillo de triazol (0.15), mientras que el segundo se identificó como bistriazol (Rf= 0.59).

La formación de esta clase de compuestos se observó particularmente cuando se utilizaron los alquinos **26-a** y **27-b**. (esquema 47)

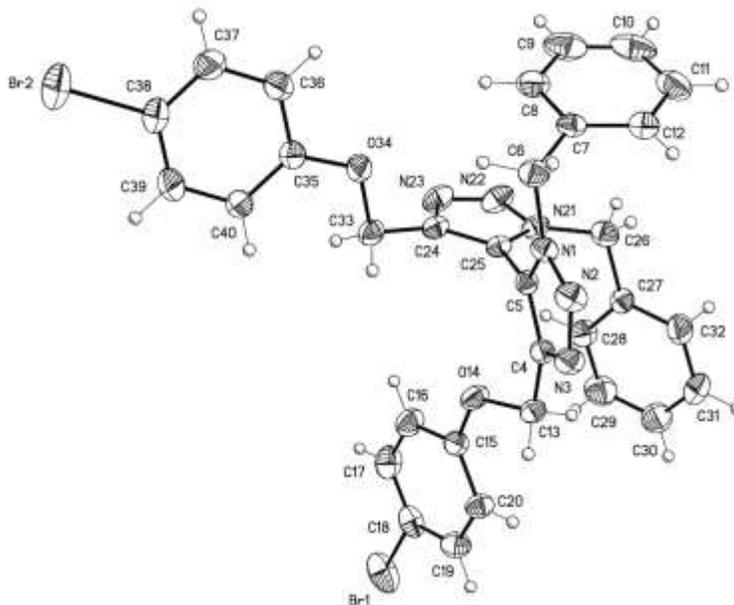


Esquema 45. Bistriazoles obtenidos utilizando **22** como catalizador.

El análisis de RMN de 1H de **26-b** (ver anexo 51) muestra la ausencia de la señal simple del hidrogeno de triazol en δ 7.5 ppm, sin embargo el espectro de RMN de ^{13}C (anexo 52) muestra las señales asociadas a este tipo de anillo heterocíclico.

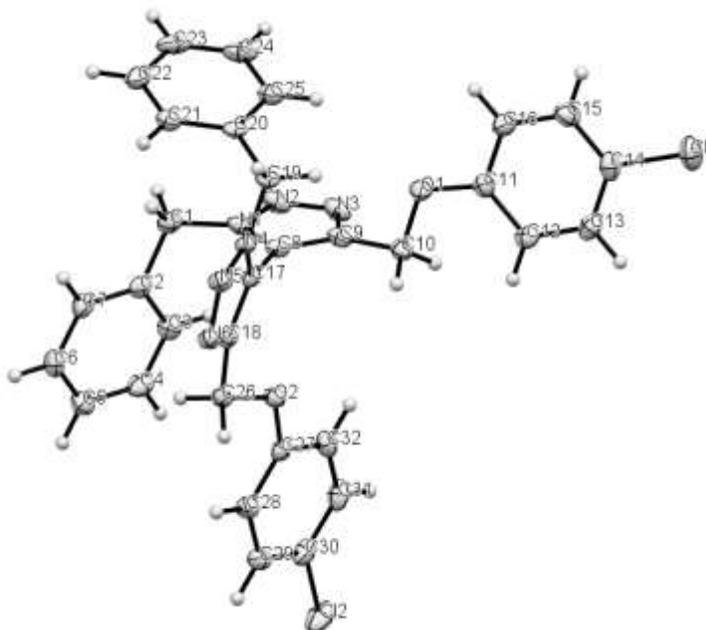
Otro rasgo importante que se observa en el espectro de RMN de 1H y que lo diferencia de los triazoles, es una señal reconocida como un cuarteto en δ 4.45 ppm con una $J = 14.5$ Hz que integra para 4 hidrógenos asignados a los metilenos del dímero. El espectro de masas (anexo 53) encontró como patrón de fragmentación a un pico base m/z en 91 y un ion molecular de m/z 686, que coincide con el peso molecular del bistriazol **26-b**.

El análisis del monocristal del producto **26-b** por medio de difracción de rayos X, corroboró la obtención del bistriazol de acuerdo al modelo ORTEP.(esquema 48)



Esquema 46. Diagrama de elipsoide de la Oak Ridge (ORTEP) y celda matriz que ilustra la estructura cristalina del dímero **26-b**.

El otro bistriazol obtenido fue el **27-b**, este presentó características espectroscópicas similares (ver los anexos **58 al 61**), también fue posible estudiarlo por difracción de rayos X debido a que también resultó ser un sólido cristalino. El diagrama ORTEP que demuestran la existencia de esta estructura se representa en el esquema **47**.



Esquema 47. Diagrama ORTEP de 27-b.

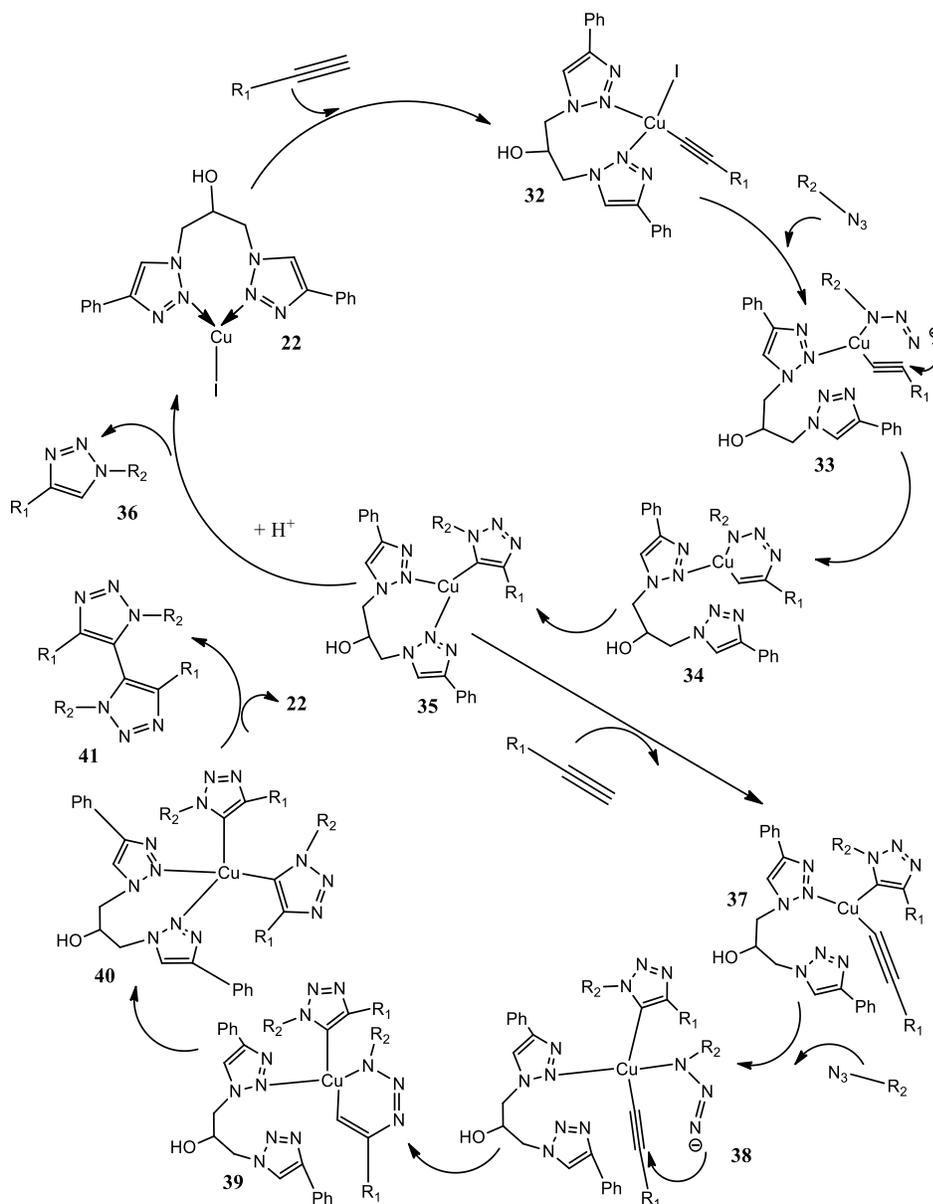
Las longitudes de enlace en de los anillos de triazol del esquema 46 y 47 se compararon con las teóricas.(Tabla 5)

Bistriazol	Enlace	Longitud encontrada (Å)	Longitud teórica (Å)	Tipo de enlace
26-b	N(2)-N(3)	1.319	1.330	Doble
	N(1)-N(2)	1.343	1.400	Sencillo
	N(1)-C(5)	1.357	1.470	Sencillo
	C(4)-C(5)	1.370	1.340	Doble
	N(3)-C(4)	1.352	1.470	Sencillo
	C(5)-C(25)	1.462	1.540	Sencillo (Dímero)
27-b	N(1)-N(2)	1.345	1.400	Sencillo
	N(2)-N(3)	1.315	1.330	Doble
	N(3)-C(9)	1.363	1.470	Sencillo
	C(9)-C(8)	1.373	1.340	Doble
	N(1)-C(8)	1.359	1.470	Sencillo
	C(8)-C(17)	1.4666	1.540	Sencillo (Dímero)

Å =ångström.

Tabla 5. Longitudes de enlace para el anillo de 1,2,3-triazol de 26-b y 27-b.

Una explicación para entender la formación tanto del triazol como del bistriazol en este proceso se presenta en el mecanismo (esquema 50), en donde se propone la formación inicial del complejo de acetiluro de cobre **32**, posteriormente hay una cicloadición con la azida para formar el triazolido de cobre **35**, este sufre una protonación para así generar el triazol **36**, o bien, puede formar un nuevo complejo de acetiluro **37** que a su vez se cicloadiciona con más azida para formar un intermedio **40** con dos anillos de triazol que posteriormente se unen para dar finalmente el bistriazol **41**.



Esquema 48. Posible mecanismo de CuAAC del complejo **22** para la generación de monotriazoles y bistriazoles.

Las reacciones anteriormente descritas muestran que es posible la síntesis de un nuevo complejo de cobre (I) en un solo paso de reacción. Asimismo, se observa que el complejo obtenido tiene una capacidad catalítica notoria en reacciones de tipo CuAAC generando triazoles como productos mayoritarios, y en algunos casos bistriazoles los cuales se han propuesto como un conjunto de compuestos con aplicaciones prometedoras como ligantes para procesos catalíticos. Estas características sugieren que los procedimientos aquí reportados pudieran tener una aplicación amplia en química sintética.

V. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

El complejo yoduro de 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol-cobre(I) preparado mediante una reacción Clic tipo multicomponentes, presenta actividad catalítica para la CuACC, obteniendo los 1,2,3-triazoles en buenos rendimientos y en algunos casos los correspondientes bistriazoles.

VI. SECCIÓN EXPERIMENTAL

V. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Reactivos y Equipo.

Se empleó la epiclorhidrina grado reactivo (Sigma-Aldrich), el acetonitrilo (Sigma-Aldrich) utilizado fue grado HPLC, el TBAI que se empleó como agente de transferencia de fases fue grado reactivo (Sigma-Aldrich). El cloruro de bencilo fue grado reactivo y fue otorgado por la empresa Organo Síntesis S.A. de C.V.

El metanol y el DCM que se utilizó fue grado reactivo (Sigma-Aldrich). El yoduro cuproso fue grado reactivo (Sigma-Aldrich). La azida de sodio utilizada fue grado reactivo (Sigma-Aldrich), la solución de hidróxido de sodio fue 0.5 N se preparó con NaOH grado reactivo (Fluka), los fenoles usados en la síntesis de los correspondientes alquinos 26-a , 27-a, 28-a, 29-a y 31-a son grado reactivo(Sigma-Aldrich) y fueron otorgados por la empresa Organo Síntesis S.A. de C.V., el 1-Etínil-1-ciclohexanol utilizado fue grado reactivo (Sigma-Aldrich), el bromuro de propargilo utilizado fue grado reactivo (Sigma-Aldrich), el fenilacetileno usado fue grado reactivo (Sigma-Aldrich) y finalmente el sulfato de sodio anhidro grado técnico (Fluka).

Se usaron cromatofolios de aluminio gel de sílice 60 Merck G.F.-254 para monitorear las reacciones mediante cromatografía en capa fina empleando revelador radiación ultravioleta con la lámpara minarlight UVG 11.

Los disolventes empleados para la fase móvil fueron hexano y acetato de etilo (Sigma – Aldrich). La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los puntos de fusión descritos se obtuvieron en un aparato Mel. Temp II, en grados centígrados y no están corregidos. Los espectros de Infrarrojo, de Resonancia Magnética Nuclear, Análisis elemental, XPS, Rayos X y parte de masas fueron realizados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. Mientras que algunos espectros de masas fueron realizados en el Instituto de Química de la UNAM.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker, modelo Tensor 27 de manera directa bajo la técnica de ATR, los espectros de masas de baja resolución fueron determinados en un espectrómetro Shimadzu GCMS-QP2010 Plus por impacto electrónico a 70 eV y en un JEOL GCmate en baja resolución por impacto electrónico. Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental por combustión modelo Vario Micro Cube.

En IR para definir la intensidad de los picos se utilizaron las siguientes abreviaturas:

d: Débil

m: Mediana

f: Fuerte

La difracción de Rayos X se realizó en los equipos Difractómetro de Rayos X Apex II Superduo y en un Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01.

El XPS se realizó en un equipo JEOL JPS-9200.

Los espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C fueron obtenidos en los equipos Varian Gemini y Bruker en CDCl_3 y DMSO deuterado ambos Sigma-Aldrich, los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm relativo al TMS como estándar interno (0.00).

Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes:

s: Señal simple

d: Señal doble

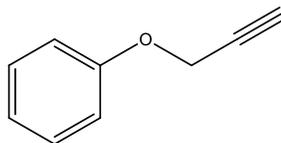
t: Señal triple

m: Señal múltiple

METODOLOGÍA GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE LOS ALQUINOS TERMINALES A PARTIR DE FENOLES p-SUSTITUIDOS

En un matraz redondo de vidrio de 200 mL se agregaron 0.1611 moles del fenol, 25 mL de agua, 13.7 g de hidróxido de sodio al 50% (0.1611 moles), la mezcla se agitó hasta formar una solución, luego se destiló toda el agua en el rotavapor de tal forma que la sal del fenol queda libre de agua, posteriormente se agregaron 100 mL de tolueno y 1.0 g de TBAB como catalizador de transferencia de fase. Posteriormente se gotearon 27.6 g (0.2320 moles) de bromuro de propargilo a temperatura ambiente, terminada la adición del bromuro de propargilo se dejó en agitación toda una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante dos horas más. Se agregaron 50 mL de solución de hidróxido de sodio al 10% y separó la fase acuosa, se realizaron dos lavados de 50 mL con agua. Se destiló completamente el tolueno con la ayuda de vacío.

Obtención de *p*-fenil propargil éter



Siguiendo la metodología experimental general para obtener alquinos se sometió a reacción el fenol, obteniendo el producto deseado como un líquido de color café claro, con un rendimiento de 7.0 g (65%). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación.

C₉H₈O

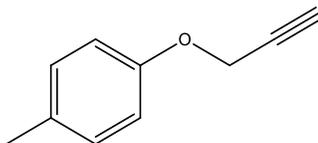
P.M. = 132.16 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹): 3290 (m), 3064(d), 3039(d), 2918(d), 2897(d), 2121(d), 1594(f), 1492(f), 1454(m), 1373(m), 1300(m), 1212(f), 1173(m), 1079(m), 1034(f), 920(m), 751(f), 687(f).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7.221-7.197(m, 2H, arom.), 6.922-6.893(m, 2H, arom.), 4.545-4.536 (d, 2H, CH₂), 2.425-2.409 (t, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 157.341, 129.266, 121.323, 114.682, 78.528, 75.371, 55.382.

1-metil-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno



Siguiendo la metodología experimental general para obtener alquinos se sometió a reacción el p-cresol obteniendo el producto deseado como un líquido de color café claro, con un rendimiento de 7.0 g (65%). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación.

C₁₀H₁₀O

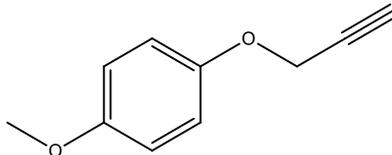
P.M. = 146.19 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹): 3289(m), 3030(d), 2921(d), 2864(d), 2121(d), 1666(d), 1608(d), 1586(d), 1500(d), 1452 (d), 1376(d), 1292(m), 1213(f), 1176(m), 1028(f), 922(m), 805 (f), 637(m), 508(m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7.058-7.029 (d, 2H, arom.), 6.841-6.812 (d, 2H, arom.), 4.565-4.557 (d, 2H, CH₂), 2.442-2.426 (t, 1H, CH), 2.244(s, 1H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 155.32, 130.598, 129.749, 114.636, 78.730, 75.201, 55.641, 20.289.

1-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi) benceno



Usando la metodología experimental general para obtener alquinos se sometió a reacción el p-hidroxifenol obteniendo el producto deseado como un líquido de color ligeramente amarillo, con un rendimiento de 23.9 g (91.5%). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación.

C₁₀H₁₀O₂

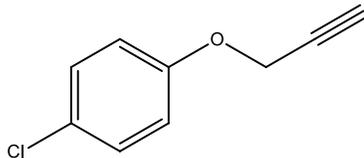
P.M. = 162.19 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹)= 3287(d), 2999(d), 2952(d), 2929(d), 2835(d), 2119(d), 1592(d), 1503(f), 1442(m), 1374(d), 1293(d), 1204(f), 1108(d), 1035(f), 922(d), 823(f), 708(m), 675(m), 640(m), 520(m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.880-6.764(m, 4H, arom.), 4.548-4.54(d, 2H, CH₂-O), 3.667(s, 3H, CH₃), 2.520-2.504(t, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 154.055, 151.279, 115.702, 114.210, 78.683, 75.140, 56.068, 55.101.

1-cloro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno



Usando la metodología experimental general para obtener alquinos se sometió a reacción el p-clorofenol obteniendo el producto deseado como un líquido de color ligeramente amarillo, con un rendimiento de 16.0 g (61%). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación.

C₉H₇OCl

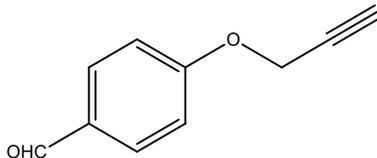
P.M. = 166.45 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹): 3300(f), 2100(m), 1582(m), 1487(f), 1452(m), 1375(d), 1286(m), 1215(f), 1171(m), 1092(m), 1024(f), 924(m), 821(f), 625(f), 504(m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.202-7.168(m, 2H, arom.), 6.866-6.814(m, 2H, arom.), 4.577-4.569(d, 2H, CH₂), 2.497-2.486(t, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 155.94, 129.18, 126.29, 116.11, 78.11, 75.77, 55.81.

4-(prop-2-in-1-iloxi) benzaldehído



Usando la metodología experimental general para obtener alquinos se sometió a reacción el p-hidroxibenzaldehído obteniendo el producto deseado como un sólido cristalino de color ligeramente amarillo, con un rendimiento de 22.7 g (87%). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación.

C₁₀H₈O₂

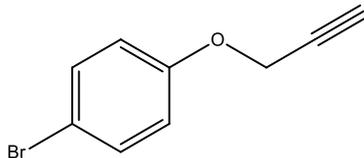
P.M. = 160.17 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹): 3208(m), 3079(d), 3058(d), 2929(d), 2830(d), 2807(d), 2747(d), 2120(m), 1725(d), 1676(m), 1600(f), 1572(f), 1450(f), 1377(m), 1300 (m), 1243(f), 1166(f), 1106(m), 976(f), 825(f), 760(m), 508(f).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.88 (s, 1H, CO-H), 7.862-7.833(d, 2H, arom.), 7.098-7.069(d, 2H, arom.), 4.780-4.772(d, 2H, CH₂), 2.608-2.592(t, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 190.615, 162.239, 131.745, 129.766, 115.057, 77.476, 76.312, 55.827.

1-bromo-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno



Usando la metodología experimental general para obtener alquinos se sometió a reacción el p-bromo fenol obteniendo el producto deseado como un líquido de color amarillo, con un rendimiento de 9.7 g (80%). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación

C₉H₇BrO

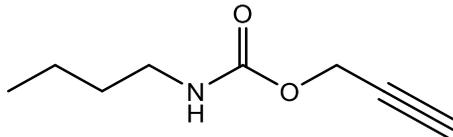
P.M. = 211.06 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹): 3292(m), 2820(d), 2100(d), 1580(m), 1484(f), 1452(m), 1373(d), 1286(m), 1216(f), 1172(m), 1024(f), 1003(m), 924(m), 819(f), 636(f), 501(m).

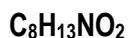
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ 7.375-7.345(d, 2H, arom.), 6.837-6.807(d, 2H, arom.), 4.615(d, 2H, CH₂-O), 2.511-2.495(t, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.497, 132.196, 116.679, 113.218, 78.069, 75.838, 55.857.

Obtención de 2-Propinil-1-N-butil carbamato ¹³²



En un matraz de vidrio se disolvieron 56 g (1 mol) de alcohol propargílico en 200 mL de tolueno, luego se adicionó gota a gota 109 g (1.1010 moles) de n-butilisocianato manteniendo la temperatura entre 40 – 50 ° C. La mezcla de reacción se mantuvo a 50 ° C durante 12 horas. Se destiló el tolueno y se aplicó vacío a 60 ° C. Dejando un residuo líquido viscoso que pesó 150 g (96% de rendimiento). El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación.



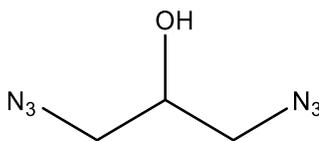
P.M. = 155.19 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹): 3308(m), 2958(m), 2933(m), 2873(d), 2127(d), 1701(f), 1522(f), 1464(m), 1439(m), 1366 (d), 1333(d), 1298(d), 1244(f), 1134(m), 1027(m), 932(m), 897(d), 856(d), 773(m), 6668(m), 626(m), 5120(m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.184(s, 1H, NH), 4.673-4.665 (d, 2H, CH₂), 3.220-3.153(m, 2H, CH₂-NH), 2.497-2.482(t, 1H, CH), 1.543-1.446 (m, 2H, CH₂-CH₂-NH), 1.407-1.286(m, 2 CH₂-CH₂-CH₂-NH), 0.946-0.898(t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.393, 78.257, 74.298, 52.081, 40.682, 31.722, 19.652, 13.485.

Obtención de 1,3-diazido-2-isopropanol



En un matraz se agregaron 0.9245 g de epiclorhidrina (10 mmol), 10 mL de acetonitrilo, 1.3 g de azida de sodio (20 mmol) disuelta en 10 mL de agua y 0.5 g de TBAI como catalizador de transferencia de fase. La reacción se llevó a cabo a 70 ° C (reflujo) durante 24 h. La fase orgánica es extraída y secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada a sequedad obteniéndose 1.177g correspondiente al 88.5% de un líquido levemente amarillento. El producto se utilizó tal cual sin posterior purificación. La mezcla de sales de la fase acuosa se puede reciclar a un siguiente lote haciendo el ajuste de azida de sodio faltante.

C₃H₆N₆O

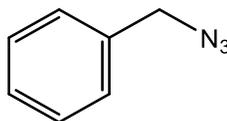
P.M. = 142.12 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹) = 3353(d), 2930 (d),2870(d), 2089 (f), 1659(m), 1610(m), 1442(d)1393(d), 1347(d), 1266(m), 1089(m), 920(d), 872(d), 614(d), 600(d), 553(d), 504(d), 467(d), 451(d).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.933 (m, 1H, CH); 3.66 (s, 1H, OH), 3.374-3.393 (d, J = 9 Hz, 4H, N₃);

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 69.239, 53.544.

Obtención de (azidometil) benceno



En un matraz redondo de 100 mL, se agregó una mezcla de 50 mL de cloroformo: agua (1:1), se adicionó 10 g (79.082 mmol) de cloruro de bencilo y 11.40 g (175 mmol) de azida de sodio, después de 10 minutos en agitación a temperatura ambiente, se adiciona 1.069 g (2.92 mmol) de TBAI como catalizador de transferencia de fase. La mezcla de reacción se lleva a reflujo por 24 h. La fase orgánica es extraída y secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada a sequedad, obteniendo 15.1 g de un líquido amarillo con un rendimiento del 88%, el cual se almacena en refrigeración.

C₇H₇N₃

P.M. = 133.15 g/mol

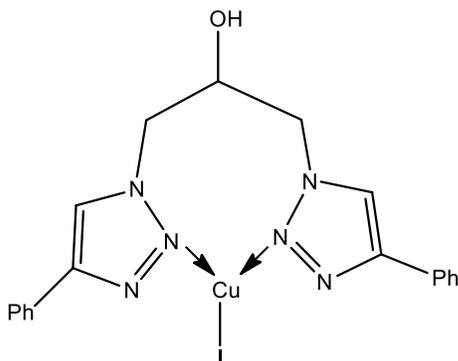
IR (ATR, cm⁻¹) = 3065(d), 3032(d), 2963 (d), 2934(d), 2875 (d), 2090 (f), 2005(d), 1495(d), 1453(m), 1253(m), 1077(d), 1028(d), 875(d), 748(m), 697(f), 675(m), 568(d).

RMN ¹H (CDCl₃, 125 MHz) δ 5.58 (s, 2H, CH₂); 7.39 (m, 5H, arom.).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 54.7, 128.2, 128.3, 129.3, 135.5.

E.M. m/z = 133 (M⁺, 100).

Obtención del yoduro de 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol-cobre (I)



En un matraz redondo con boca esmerilada 14/20 de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 1 mmol de 1,3 diazidopropan-2-ol en 15 mL de metanol, 2 mmol de fenil acetileno, 0.2 mL de NaOH 0.5 N y 1 mmol de CuI; la mezcla de reacción se dejó en agitación magnética por 24 h a t. a. y en atmosfera inerte de nitrógeno.

Posteriormente se obtuvo un sólido color arena, este se filtró y se lavó con metanol y éter etílico, obteniéndose 0.97 mmol (0.335 g), con un rendimiento final de 97%.

C₁₉H₁₈N₆OCuI

p.f.: 180°C

IR (ATR, cm⁻¹): 3369(d), 3122(d), 3093(d), 3067(d), 3031(8dd), 20942(d), 1605(d), 1578(d), 1466(d), 1440(d), 1406(d), 1374(d), 1227(d), 1157(d), 1124(d), 1055(d), 1023(d), 973(d), 911(d), 868(d), 823(d), 804(d), 764(f), 690(f), 506(d), 467(d).

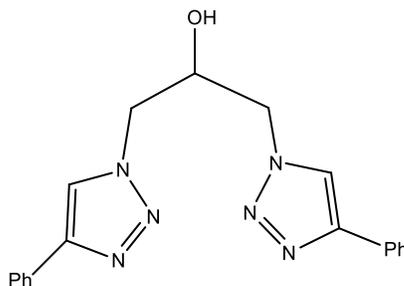
RMN ¹H (DMSO d₆, 500 MHz) δ 8.59(s, 2H, Triazol), 7.891(s, 4H, arom.), 7.44(s, 4H, arom.), 7.343(s, 2H, arom.), 5.85(s, 1H, CH), 4.67(s, 2H, CH₂), 4.453 (s, 2H, CH₂), 3.15 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO d₆, 125 MHz) δ 146.121, 130.807, 128.911, 127.814, 125.131, 122.501, 68.307, 53.227

E.M. m/z = 346 [M]⁺ (22), 102 [M - 2C₆H₅N₂]⁺ (100).

Análisis elemental: Calculados para C, 65.88%; H, 5.24%; N, 24.26%; obtenidos de C, 65.3%; H, 5.4%; N, 24.0%.

Datos espectroscópicos del 1,3-bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol



C₁₉H₁₈N₆O

P.M. = 346 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹)= 3369 (d), 3122 (d), 3093 (d), 3067 (d), 3031 (d), 2099 (d) , 1605 m, 1578 m, 1146(d) (d), 1227, 764 (f), 690 (f).

p.f.= 110 °C

RMN ¹H (DMSO d₆, 500 MHz) δ 8.566(s, 2H, Triazol), 7.874-7.85(d, 4H, arom.), 7.453(m, 4H, arom.), 7.43(t, 2H, arom.), 4.65 (d, 2H, CH), 4.43(s, 4H, CH₂) , 4.0 (d, 2H, CH₂), 3.2(s, 1H, OH).

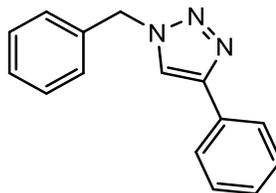
RMN ¹³C (DMSO d₆, 125 MHz) δ 146.094, 130.139, 128.81,128.017, 125.426, 123.053, 68.013, 53.126.

E.M. m/z (%) = 346 [M]⁺ (22), 102 [M - 2C₆H₅N₂]⁺ (100).

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA OBTENER 1,2,3-TRIAZOLES Y TRIAZOLIL- TRIAZOLES

En un matraz redondo de 25 mL se adicionaron 1.05 mmol de bencilazida, 10 mL de DCM, 1.0 mmol de alquino, 5% mmol del catalizador de bistriazolil cobre (I) con respecto al alquino, , dejando en agitación magnética por 24h. Después de transcurrido este tiempo, se filtró la mezcla de reacción en un embudo al vacío con celita y carbón activado, al líquido obtenido se le evaporó el disolvente en el rotavapor y se obtuvo un sólido que contiene el 1,2,3-triazol y en alguno casos el bistriazol correspondiente, por lo cual se separó en columna cromatográfica los productos de interés a través de un sistema móvil 7:3 hexano-acetato de etilo. El catalizador si se desea reutilizar se puede retirar si se filtra la mezcla de reacción ya que el catalizador es de tipo heterogéneo.

Obtención de 1-Bencil-4-Fenil-1H-1,2,3-Triazol



Seguendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1 mmol) con fenilacetileno (1.05mmol). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.506g del triazol en 100% de rendimiento.

C₁₅H₁₃N₃

P.M. = 235.28

IR (ATR, cm⁻¹) = 3140 (d), 3028 (d), 2974(d), 1606(d), 1579(d), 1489(d), 1468(d), 1448 (m), 1359(d), 1221(m), 765(f), 726(f), 692(f), 585(m), 504(m), 477(m).

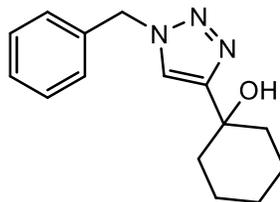
p.f. = 130 °C (lit. 130-130.9°C)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.78-7.81 (m, 2H, arom.), 7.66 (s, 1H, triazol), 7.41-7.36 (m, 3H, arom.), 7.32-7.25 (m, 5H, arom.), 5.55 (s, 2H, CH₂) ppm

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 148.16, 134.67, 130.52, 129.09, 128.7, 128.1, 127.9, 125.65, 119.48, 54.14 ppm

E.M. m/z (%) = 235 [M]⁺ (20), 206 [M -HN₂]⁺ (50), 116 [M - C₇H₇N₂]⁺ (100), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (85) .

1-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexanol



Siguiendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la benzilazida (1.05 mmol, 0.139 g) con 1-Etilil-1-ciclohexanol (1.0mmol, 0.1242 g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.2444 g del triazol en 95% de rendimiento.

C₁₅H₁₉N₃O

P.M. = 257.33 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹) = 3386(d), 3291(d), 3161(d), 3035(d), 2930(d), 2855(d), 1604(f), 1584(f), 1157(d), 726(f), 695(f).

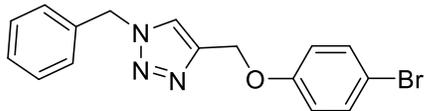
p.f. = 150°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.983(s, 1H, triazol), 7.389(m, 5H, arom.), 5.604(s, 1H, CH₂), 4.916(s, 1H, OH), 1.9-1.465(m, 10H, CH₂).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 136.237, 128.73, 128.552, 128.004, 121.126, 68.007, 52.696, 37.803, 25.224, 21.652.

E.M. m/z (%) = 257 [M]⁺ (20), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100) .

1-Bencil-4-(4-bromo-fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol



Siguiendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1 mmol , 0.139 g) con 1-bromo-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (1.0 mmol, 0.211 g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.0688 g del triazol en 20% de rendimiento.

C₁₆H₁₄N₃BrO

P.M. = 344.21

IR (ATR , cm⁻¹) = 3138(d), 3094(d), 3040(d), 2954(d), 2926(d), 2873(d), 1581(m), 1487(f), 1379(m), 1333(d), 1234(f), 1177(d), 1116(d), 994(f), 812(f), 762(f), 718(f), 619(m), 510(m), 471(m).

p.f. = 109- 101°C

RMN ¹H (CDCl₃,300 MHz) δ 5.139 (s, 2H), 5.52(s, 2H), 6.81 - 6.85 (d, 2H), 7.26- 7.27(m, 2H) , 7.33- 7.38(m, 5H), 7.51(s,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 54.271, 62.251, 113.48, 116.663, 122.659, 128.11, 128.859, 129.171, 132.33, 134.39, 144.16, 157.29.

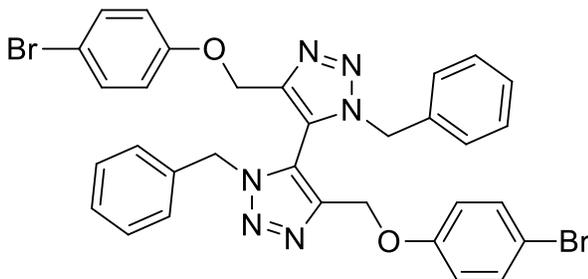
E.M. m/z (%) = 343 [M]⁺ (5), 172 [M-C₆H₄BrO]⁺ (15), 144 [M-C₈H₈BrO]⁺ (65), 91 [M-C₉H₇BrN₃O]⁺ (100).

Análisis elemental: Calculado de C, 55.83%; H, 4.10 % ; N, 12.21 % ; encontrado para C, 55.46 % ; H, 4.15 % ; N, 12%.

Datos del cristal de 1-Bencil-4-(4-bromo-fenoximetil)-1H-[1,2,3]triazol

Formula: $C_{16}H_{14}BrN_3O$, **P.M.=** 344.21 g/mol; **Sistema:** ortorrómbico; **Espacio:** P2(1)2(1)2(1); **Temperatura** , K=293(2), λ , Å=0.71073 Å; **Dimensiones de la celda:** a, Å=5.66570(10); b , Å=8.13440(10); c, Å= 32.7210(4); α deg=90; β deg=90; γ deg=90; **V**, 1508.01(4) Å³; **Z=** 4; **D calculada (mg m⁻³)=** 1.516; **coeficiente de absorción (mm⁻¹),** 3.732; **F(000)=** 696; **Tamaño del cristal** , mm³=0.34 x 0.15 x 0.08; **θ rango (°), deg=**2.70 a 66.59; **rangos:** $-6 \leq h \leq 6$, $-9 \leq k \leq 9$, $-38 \leq l \leq 38$; **Reflexiones:** 12494; **Reflexiones Independientes (R_{int})=** 2648 (0.0173); **No. De Datos / Restricciones / Parámetros =** 2648 / 0 / 190; **GoF on F^2 =**1.062; **Índices R final [$I > 2\sigma(I)$]** $R_1 = 0.0251$, $wR_2 = 0.0697$; R_1 , wR_2 (para todos los datos): 0.0253, 0.0699; **Pico Diferencial más largo / Sostenido** , e⁻Å⁻³=0.247 y -0.249.

3,3'-dibencil-5,5'-bis((4-bromofenoxi)metil)-3H,3H'-4,4'-bi(3H-1,2,3 triazol).



Adicionalmente, en la reacción donde se obtuvo el **1-Bencil-4-(4-bromo-fenoximetil)-1H-[1,2,3] triazol**, se logró aislar el **3,3'-dibencil-5,5'-bis((4-bromofenoxi)metil)-3H,3H'-4,4'-bi(3H-1,2,3 triazol)** en 70% de rendimiento. Se obtuvieron 0.1201 g sólido cristalino transparente (70%).

C₃₂H₂₆Br₂N₆O₂

P.M.= 686.40 g/mol

p.f. = 179-180°C

IR (ATR, cm⁻¹) = 3063(d), 3033(d), 2921(d), 2853(d), 1581(m), 1484(f), 1457(m), 1282(m), 1232(f), 1172(m), 1116(d), 1070(m), 1027(m), 996(f), 857(m), 815(f), 711(m), 620(m), 5038(m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.24-4.28 (d, 2H), 4.45-4.47 (dd, 4H), 4.97-5.02(d,2H), 6.44-6.47 (d, 4H), 6.87-6.89 (d, 4H), 7.23-7.33 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 52.676, 61.108, 113.739, 116.146, 122.156, 128.094, 129.062, 129.171, 132.357, 133.678, 145.510, 156.613.

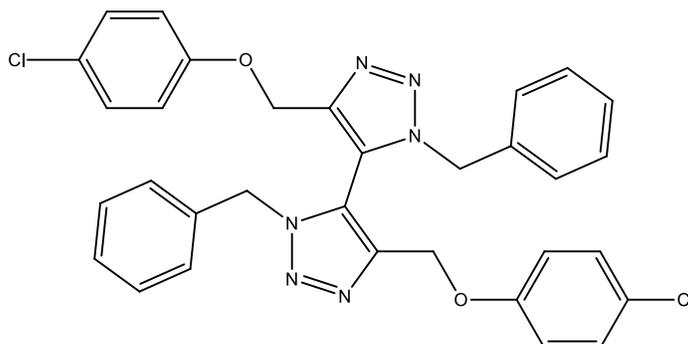
E.M. m/z (%)= 686 (2), 525 (26), 115 (15), 92(100)

Análisis Elemental: Calculado para C, 55.99% ; H, 3.82 % ; N, 12.24 % ; encontrado: C: 55.13 %; H, 4.0 % ; N, 12.05 %.

Datos del cristal de 3,3'-dibencil-5,5'-bis((4-bromofenoxi)metil)-3H,3H'-4,4'-bi(3H-1,2,3 triazol).

Formula : $C_{32}H_{26}Br_2N_6O_2$, **P.M.** 686.41 g/mol; **Sistema:** Triclínico ; **Espacio :** $P -1$; **Temperatura** , $K = 298(2)$ K , λ , $\text{Å} = 0.71073$ Å; **Dimensiones de la celda :** a , $\text{Å} = 9.8102(6)$; b , $\text{Å} = 12.5498(8)$; c , $\text{Å} = 13.5830(9)$; α deg=70.289(2); β deg=80.340(2); γ deg=77.336(2); **V**, 1527.96(17) Å³; **Z**=2 ; **D calculada (mg m⁻³)**= 1.492 ; **coeficiente de absorción (mm⁻¹)**, 2.692; **F(000)**= 692; **Tamaño del cristal** , mm³=0.452 x 0.292 x 0.258; **θ RANGO (°)**, deg=1.601 a 25.350; **rangos:** $-11 \leq h \leq 11$, $-15 \leq k \leq 14$, $-16 \leq l \leq 16$; **Reflexiones:** 14556; **Reflexiones Independientes (R_{int})**= 5578 (0.0358); **No. De Datos / Restricciones / Parámetros** =5578 / 0 / 379; **GoF on F^2** =1.020; **Índices R Final [$I > 2\sigma(I)$]** $R1 = 0.0453$, $wR2 = 0.0892$; $R1$, $wR2$ (para todos los datos): 0.0825, 0.1026; **Pico diferencial más largo /Sostenido** , $e \cdot \text{Å}^{-3} = 0.472$ y -0.659 .

3,3'-dibencil-5,5'-bis((4-clorofenoxi)metil)-3H,3'H-4,4'-bi(1,2,3-triazol)



Seguendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida 0.1398 g (1.05 mmol) con 1-cloro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno 0.1666 g (1.0mmol). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.1328 g del triazol en 89% de rendimiento.

P.M. = 597.49 g/mol

p.f. = 159°C

IR (ATR, cm⁻¹) =3092(d), 3064(d), 3037(d), 2945(d), 2873(d), 1582(m), 1488(f), 1458(m), 1318(d), 1282(m), 1233 (f), 1171(m), 1089(m), 1029(d), 997(m), 857(m), 817(m), 762(m), 736(m), 712(m), 645(m), 583 (m), 506(m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.25-4.29 (d, 2H), 4.48 -4.57 (t, 4H), 4.97-5.02(d, 2H), 6.5-6.52 (d, 4H), 6.87-6.9 (d, 4H), 7.11-7.14 (m, 4H), 7.22-7.31(m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 52.64, 61.16, 115.61, 122.14, 126.33, 128.06, 129.01, 129.13, 129.36, 133.66, 145.52, 156.09

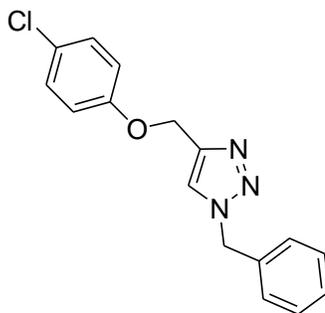
E.M. m/z (%)= 596(2), 496(40), 128(30), 92(100)

Análisis elemental: Calculado para C de 64.33%, N de 14.07% e H de 4.39%; encontrado de 64.1% de C, 13.77% de N y 4.48% de H.

Datos del cristal de 3,3'-dibencil-5,5'-bis((4-clorofenoxi)metil)-3H,3H'-4,4'-bi(3H-1,2,3 triazol).

Formula: $C_{32}H_{26}Cl_2N_6O_2$, **P.M.** 597.49 g/mol; **Sistema:** Triclínico ; **Espacio** : $P -1$; **Temperatura,** K=100(2) K, λ , Å=0.71073 Å; **Dimensiones de la celda** : a, Å=9.6045(5); b , Å= 12.3075(6); c, Å=13.4812(7); α deg= 71.2710(10); β deg=79.6420(10); γ deg=78.1410(10); **V**, 1465.80(13) Å³; **Z=2** ; **D calculada (mg m⁻³)= 1.354** ; **coeficiente de absorción (mm⁻¹), 0.262**; **F(000)= 620.0**; **Tamaño del cristal**, mm³=0.29 x 0.22 x 0.17; θ RANGO (°), deg=1.77 a 25.06; rangos: $-11 \leq h \leq 11$, $-14 \leq k \leq 14$, $-16 \leq l \leq 16$; **Reflexiones:** 22139; **Reflexiones independientes(R_{int})= 5196 (0.0239)** ; **No. De Datos / Restricciones / Parámetros** A=5196 / 0 / 379; **GoF on F^2 =1.043**; **Índices R final [$I > 2\sigma(I)$]** $R1 = 0.0329$, $wR2 = 0.0807$; $R1$, $wR2$ (para todos los datos): 0.0369, 0.0836; **Pico Diferencial Más Largo /Sostenido**, e⁻Å⁻³=0.312 y -0.461.

1-Bencil-4-(4-cloro-fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol



Siguiendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1.05 mmol, 0.1398 g) con 1-cloro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (1.0mmol, 0.166 g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.05989 g del triazol en 10% de rendimiento.

C₁₆H₁₇N₃OCl

P.M. = 299 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹) = 3080(d), 3064(d), 3037(d), 2945(d), 2873(d), 1582(m), 1488(f), 1458(m), 1318(d), 1282(m), 1233 (f), 1171(m), 1089(m), 987(m), 857(m), 817(m), 762(m), 736(m), 712(m), 645(m), 583 (m), 506(m).

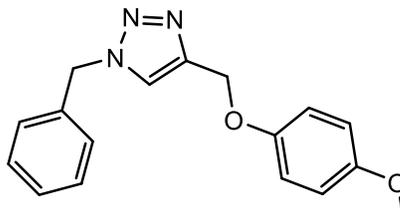
p.f. =102°C

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.89 – 6.92 (dd, 2H, J = 2Hz, J = 9Hz), 7.22 - 7.25 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9Hz), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.38 – 7.40 (m, 3H), 7.53 (s, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 54.2 , 62.2, 116.0 , 122.6, 128.0 , 128.8, 129.4, 129.7, 134.3, 144.1, 156.7.

E.M. m/z (%)= 299[M]⁺ (15), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100), 144 [C₁₀H₁₀N]⁺ (78), 172 [C₁₀H₁₀N]⁺ (25).

1-Bencil-4-(4-metoxi-fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol



Siguiendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1.05 mmol, 0.1398 g) con 1-metoxi-4-(prop-2-in-1-ilo)benzeno 0.162 g (1.0 mmol, 0.162g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.280 g del triazol en 95% de rendimiento.

C₁₇H₁₇N₃O₂

P.M. = 295 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹) = 3122(d), 3080(d), 3006(d), 2946(d), 2831(d), 1505(f), 1455(m), 1436(m), 1286(d), 1221(f), 1113(d), 1040(f), 811(f), 772(m), 705(f), 672(m), 652(m), 515(m), 470(d).

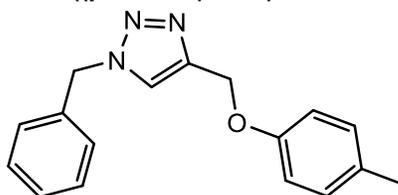
p.f. = 78°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.744 (s, 3H), 5.117 (s, 2H), 5.507(s, 2H), 6.78-6.87 (d, 2H), 6.88-6.9(d, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 3H), 7.5(s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 54.226, 55.678, 62.839, 114.668, 115.905, 122.573, 128.094, 128.777, 129.126, 134.534, 144.857, 152.352, 154.216.

E.M. m/z (%) = 295 [M]⁺ (20), 144 [M - C₇H₇N₂O₂]⁺ (35), 123 [M - C₉H₈N₃]⁺ (100), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (50).

1-bencil-4-(p-toliloxi)metil-1H-1,2,3-triazol



Seguendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1.05 mmol, 0.1398 g) con 1-metil-4-prop-2-inloxi-benceno (1.0 mmol, 0.146 g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.273 g del triazol en 98% de rendimiento.

C₁₇H₁₇N₃O

P.M. = 279.34 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹) = 3135(d), 3031(d), 2954(d), 2919(d), 2869(d), 1607(d), 1584(d), 1506(m), 1460(d), 1428(d), 1382(d), 1330(d), 1287(d), 1219(f), 1180(m), 1115(m), 1051(m), 1005(f), 860(m), 812(f), 703(f), 639(d), 581(m), 511(m), 467(d).

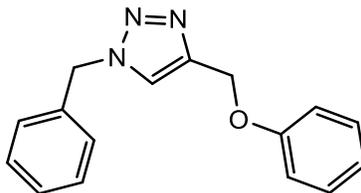
p.f. = 109-110°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.27(s, 3H), 5.149(s, 2H), 5.508 (s, 2H), 6.83(d, 2H), 7.04-7.07 (d, 2H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.5 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 54.22, 62.27, 114.67, 122.53, 128.11, 128.7, 129.134, 129.95, 130.51, 134.5, 144.89, 156.1.

E.M. m/z (%)= 279 [M]⁺ (25), 172 [M-C₇H₇O]⁺ (10), 144 [M-C₈H₈O]⁺ (90), 91 [M-C₉H₇N₃O]⁺ (100).

1-bencil-4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol



Seguendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1.05 mmol, 0.1398 g) con (prop-2-in-1-iloxi)benceno 0.132 g (1.0 mmol). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.2491 g del triazol en 94% de rendimiento.

C₁₆H₁₅N₃O

P.M. = 265.13 g/mol

IR (ATR , cm⁻¹) = 3133 (d), 2922(d), 2872(d), 1598(m), 1584(m), 1559(d), 1490(m), 1383(m), 1331(dm), 1240(f), 1220(f), 1178(m), 1053(m), 1029(m), 1005(m), 987(m), 856(m), 818(m), 755(f), 716(f), 693(m), 640(d), 587(m), 558(d), 513(m), 467(m).

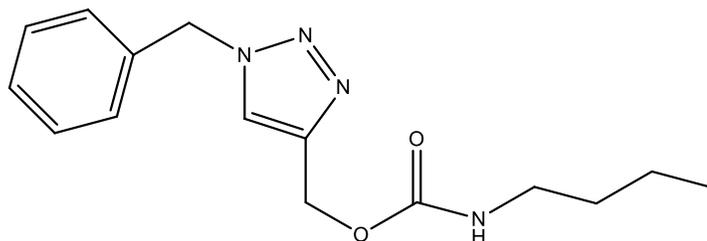
p.f. = 119-120°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.17(s, 2H), 5.5(s, 2H), 6.63-6.97(m, 3H), 7.24-7.4(m, 7H), 7.52(s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 54.15, 61.99, 114.74, 121.19, 122.54, 128.04, 128.73, 129.07, 129.46, 134.45, 144.62, 158.17

E.M. m/z (%)= 265 (7%), 172(12), 144(30), 91(100).

(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil butilcarbamato



Siguiendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1.05 mmol, 0.1398 g) con prop-2-in-1-il butilcarbamato (1 mmol, 0.155 g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.267g del triazol en 93% de rendimiento.

C₁₅H₂₀N₄O₂

P.M. = 288 g/mol

IR (ATR, cm⁻¹) = 3312(m), 3130(d), 3085(d), 3064(d), 2958(m), 2930(m), 2868(m), 1684(f), 1531(m), 1460(m), 1376(d), 1349(d), 1249(m), 1221(m), 1114(m), 1050(m), 1011(m), 948(d), 851(d), 719(m), 695(f), 670(m), 580(d), 469(d).

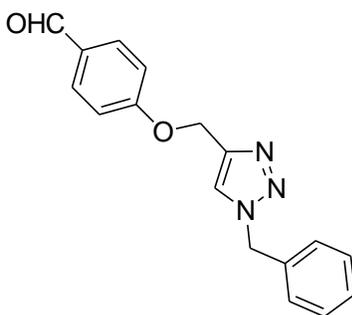
p.f. = 99-100°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.87-0.91 (t, 3H), 1.26-1.49(m, 4H), 3.11-3.176 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.5 (s, 2H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.35–7.4 (m, 3H), 7.544 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.6, 19.76, 31.88, 40.71, 54.11, 57.75, 123.52, 128.06, 128.72, 129.06, 134.45, 143.94, 156.13.

E.M. m/z (%)= 288 [M]⁺ (4), 144 [M – C₅H₁₀N₃O₂]⁺ (10), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100).

4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzaldehído



Seguendo la técnica experimental para obtener **1,2,3-triazoles**, se hizo reaccionar la bencilazida (1.05 mmol, 0.1398 g) con 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído (1 mmol, 0.160 g). Después de trabajar la reacción se obtuvieron 0.275g del triazol en 94% de rendimiento.

p.f. : 79.3 ° C.

IR (ATR, cm⁻¹): 3360(f), 3158(f), 3120(f), 3030(m), 3004(d), 2821(d), 2798(d), 2731, 2688 (d), 1693 (f), 1653(m), 1599 (f), 1508(m), 1261(f), 1162(f), 1131(m), 1047(m), 1027(m), 937(d), 920(d), 864(d), 823(m), 752(m), 701(f), 637(m), 610(m), 577(m), 509(d), 464(d), 424(d).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.07 – 7.09 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9Hz), 7.82 – 7.83 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9Hz), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 7.36 – 7.38 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 54.3, 62.2, 115.3, 123.1, 128.2, 128.9, 129.2, 130.3, 130.9, 134.3, 143.6, 163.3, 190.7.

E.M. m/z (%)= 293[M]⁺ (5), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100), 144 [C₁₀H₁₀N]⁺ (65), 172 [C₁₀H₁₀N₃]⁺ (35).

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- 2.- Huisgen R. (1984) 1,3-Dipolar cycloaddition –introduction, survey, mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Vol. 1) (Padwa, A., ed.), pp. 1-176, Wiley
- 3.- Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3558-3588.
- 4.- Tietze, L. F. and Ketschau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1 – 120
- 5.- Kolb, H. C. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- 6.-Adolfsson, H. et al. *Tetrahedron Lett.*,**1999**, *40*, 3991–3994.
- 7.-Kolb, H.C. et al. *Chem. Rev.***1994**, *94*, 2483–2547.
- 8.- Gontcharov, A.V. et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 783–786.
- 9.- Kühle, E. *Synthesis (Mass.)*, **1970**, *11*, 563–586.
- 10.- Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Carmarasa, J. M.; J. Med. Chem. **1994**, *37*, 4185.
- 11.- Brockunier, L. L.; Parmee, E. R.; Ok, H. O.; Candelore, M. R.; Cascieri, M. A.; Colwell, L. F.; Deng, L.; Feeney, W. P.; Forrest, M. J.; Hom, G. J.; MacIntyre, D. E.; Tota, L.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2111
- 12.-- Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Schaad, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
- 13.- Buckle, D. R.; Rockell, C. J. *M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* , **1982**, 627
- 14.- Tuckler, R. T.; Hartzler, H. E.; Kurchacova, E.; Nichols, G.; Phillips, B. M. . *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1254
- 15.- Tullis, J. S.; Van-Rens, J. C.; Natchus, M. G.; Clark, M. P.; De B.; Hsieh, L. C.; Janusz, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1665
- 16.- Hotha, S.; Anegundi, R. I.; Natu, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4585.
- 17.- Franke, R.; Doll, C.; Eichler, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4476.
- 18.- Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.
- 19.- Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Rauscel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.
- 20.- Bettinetti, L.; Lubber, J.; Hubrer, H.; Gmeier, P. J. *Comb. Chem.* **2005**, *7*, 309.
- 21.- Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; de Petrocellis, L.; di Marzo, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9312.
- 22.- Pagliai, F.; Pirali, T.; del Gross, E.; di Brisco, R.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2006**
- 23.- Gissibl, A.; Padie, C.; Hager, M.; Jaroschik, F.; Rasappan, R.; Cuevas-Yañez, E.; Turrin, C. O.; Caminade, A. M.; Majoral, J. P.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2895.
- 24.- Gheorghe, A.; Cuevas Yañez, E.; Horn, J.; Bannwarth, W.; Narsaiah, B.; Reiser, O. *Synlett*, **2006**, 2767-2770.
- 25.- Padwa A. Pearson WH, **2003**, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. John Wiley & Sons, Chichester, U. K.
- 26.- Huisgen R. (1984) 1,3-Dipolar cycloaddition –introduction, survey, mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Vol. 1) (Padwa, A., ed.), pp. 1-176, Wiley.
- 27.- Padwa, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, p 1069-1109.

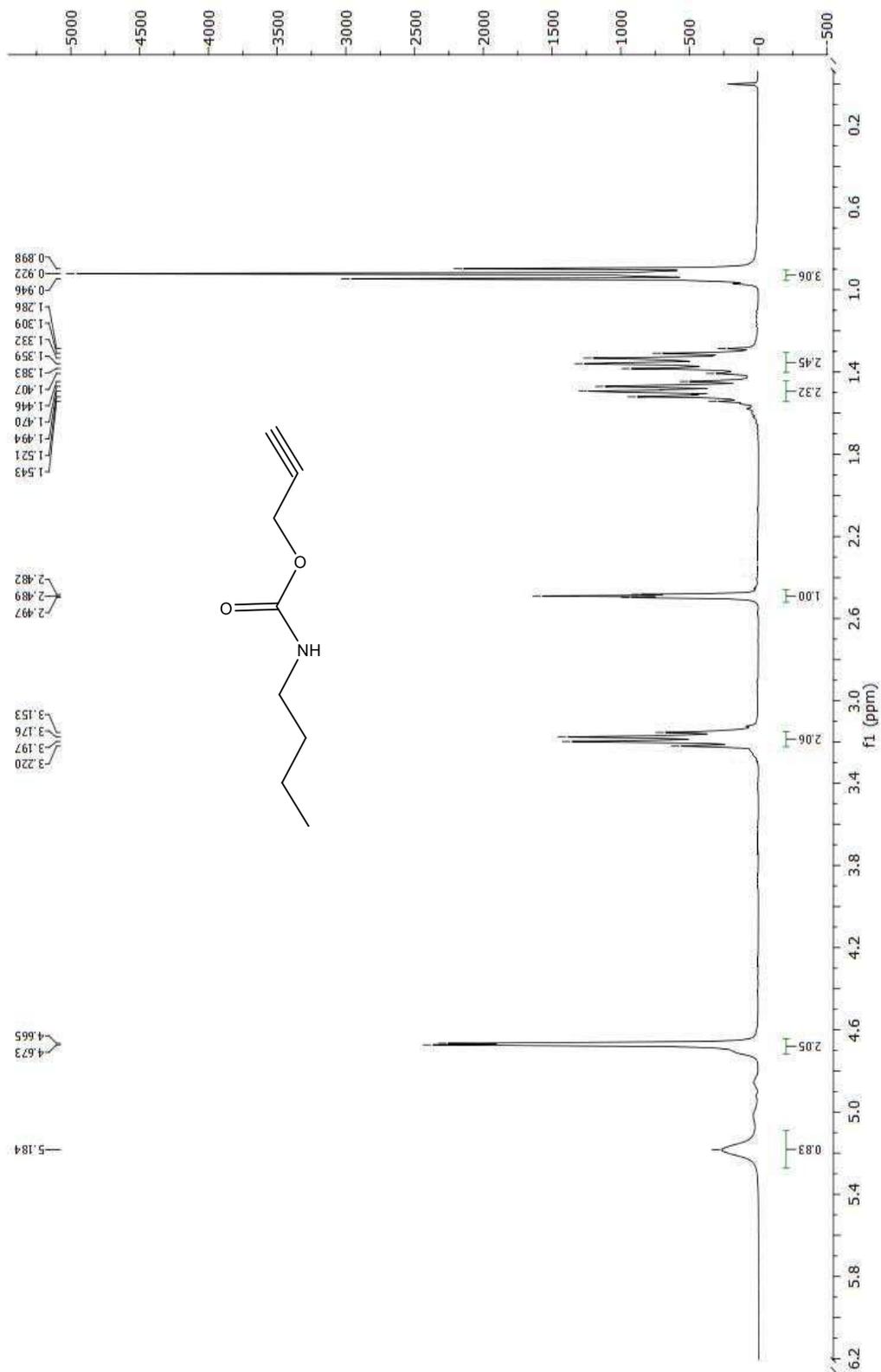
- 28.- Buchner, E. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1888**, 21, 2637.
- 29.- Buchner, E.; Papendieck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 273, 232.
- 30.- Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.
- 31.- Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1938**, 23, 193.
- 32.- Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
- 33.- Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 2, 565.
- 34.- Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291.
- 35.- Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403.
- 36.- Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633.
- 37.- Diels, O.; Alder, K. *Ann.* 1928, 460, 98
- 38.- Claisen, L. *Ber.* **1912**, 45, 2157.
- 39.- Claisen, L.; Tietze, E. *Ber.* **1925**, 58, 275.
- 40.- Claisen, L.; Tietze, E. *Ber.* **1926**, 59, 2344.
- 41.- Cope, A. C.; Hardy, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441
- 42.- Wookward. R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1969**, 8, 781.
- 43.- Wookward. R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Ed.* **1965**, 87, 395.
- 45.- Wookward. R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Ed.* **1965**, 87, 2046.
- 46.- Wookward. R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Ed.* **1965**, 87, 2511.
- 47.- Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285.
- 48.- P. Griess, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1864**, 13, 377
- 49.- P. Griess, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.
- 50.- T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 50, 275.
- 51.- J. H. Boyer, F. C. Canter, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1 – 57.
- 52.- T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 109 –112.
- 53.- H. M. S. Kumar, B. V. S. Reddy, S. Anjaneyulu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1999**, , 8305 – 8306.
- 54.- L. Pauling, L. O. Brockway, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 13 –20.
- 55.- I. C. Tornieporth-Oetting, T. M. Klap"tke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 511 – 520.
- 56.- P. A. S. Smith, *Open-Chain Nitrogen Compounds*, vol. 2, Benjamin, New York, **1966**, 211 – 256.
- 57.- Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.
- 58.- G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis*, **2004**, 59-62.
- 59.- Dehene, H. In *Methoden der Organischem Chemie (Houben-Weyl)*; Schumann, E., Ed.; Stuttgart, 1994; Vol. E8d, p 305.
- 60.- Tomé, A. C. In *Science of Synthesis*; Storr, R. C. Gilchrist, T. L., Eds.; Thieme: New York, 2004; Vol. 13, p 415-601.
- 61.- Wamhoff, H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 5, p 669.
- 62.- Catalan, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Laynez, J.; Menendez, M.; Anvia, F.; Quian, J.H.; Taagepera, M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4105.
- 63.- Horne, W.S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366.
- 64.- Tyrrel, E. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Katritzky, A. R., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: **2005**; Vol. 1, p 1083-1176.
- 65.- Bradsmá, L. *Preparative Acetylene Chemistry*; 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam, 1988.
- 66.- E. F. V. Scriven and D. Turnbull. *Chem. Rev.* 1988, Vol. 88, No. 2, 351-368.

- 67.- Prakash, G. K.S.; Etkorn, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 26.
- 68.- Kiich, K. L.; Saxon, E.; Tirrell, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 19.
- 69.- Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science*, **2000**, *287*, 2007
- 70.- Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353.
- 71.- Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 156.
- 72.- Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 23.
- 73.- Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 49.
- 74.- Romeiro, G. A.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M. C. B. B.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5103.
- 75.- Augusti, R.; Kascheres, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6723.
- 76.- Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7079.
- 77.- Regitz, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3287.
- 78.- Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911.
- 79.- Loren, J. C.; Sharpless, K. B. *Synthesis* **2005**, *9*, 1514.
- 80.- Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1963.
- 81.- Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1175.
- 82.- Michael, A. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1893**, *48*, 94.
- 83.- Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- 84.- Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357-369.
- 85.- Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.
- 86.- Huisgen R. (1984) 1,3-Dipolar cycloaddition –introduction, survey, mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Vol. 1) (Padwa, A., ed.), pp. 1-176, Wiley
- 87.- Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3558-3588.
- 88.- Tietze, L. F. and Ketschau, G. *Top Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1 – 120.
- 89.- Kolb, H. C. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- 90.- Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*.
- 91.- Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059.
- 92.- Krivopalov, V. P.; Shkurko, O. P. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 339.
- 93.- Perez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asin, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.
- 94.- Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663.
- 95.- Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928.
- 96.- Zhu L.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7267
- 97.- Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Biauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689.
- 98.-Kantam, M. L.; Jaya, V. S.; Sreedhar, B.; Rao, M. M.; Choudary, B. M. *J. Mol. Catal.* **2006**, *256*, 273.
- 99.-Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Adri, K.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4807.
- 100.-Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Somer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.
- 101.- Gupta, S. s.; Kuzelka, J.; Singh, P.; Lewis, W.; Manchester, M.; Finn, M. G. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572.

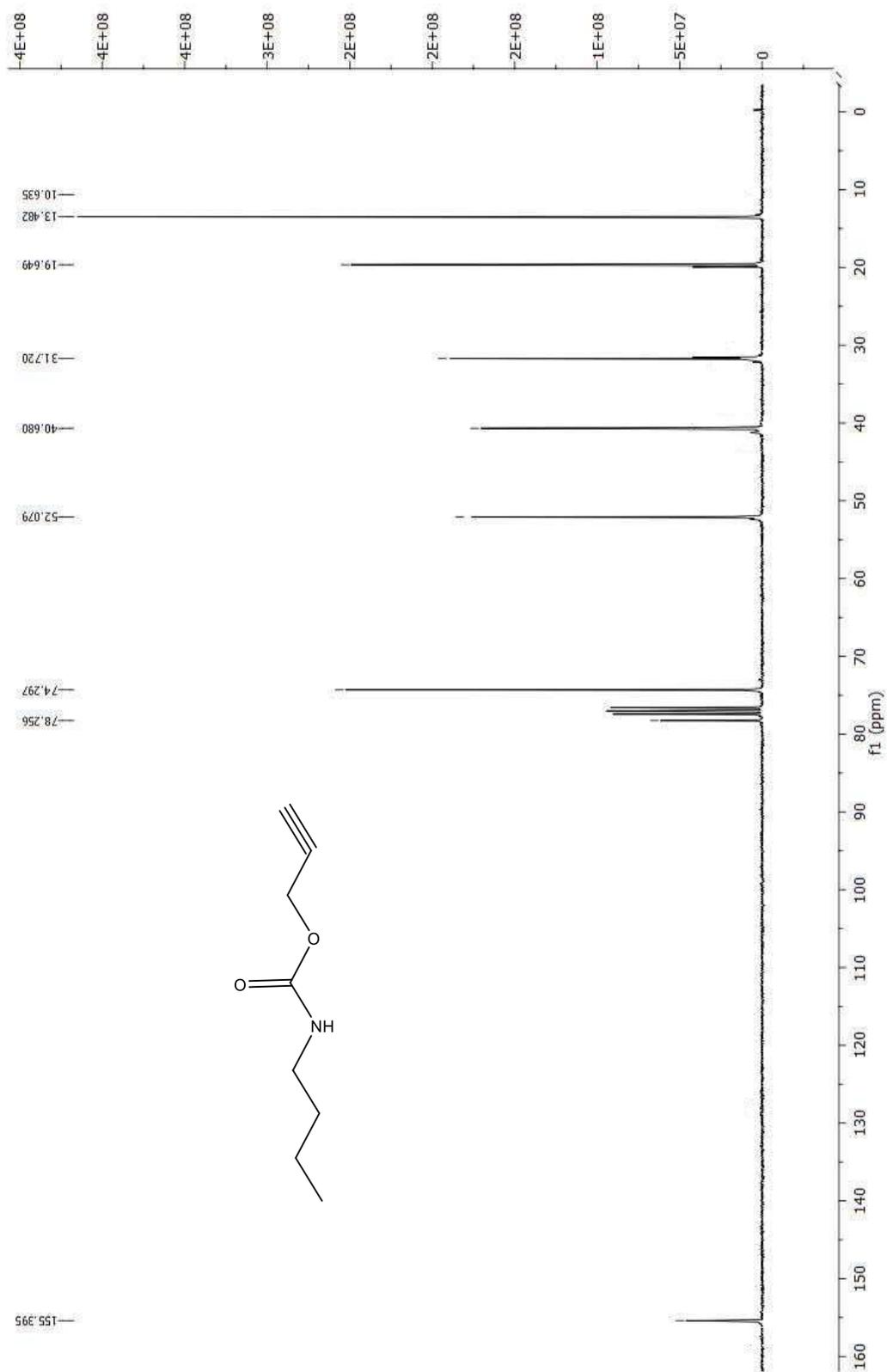
- 102.- Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.
- 103.- Pachón, L. D.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811.
- 104.- Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137.
- 105.- Chan, T. R.; Fokin, V. V. *QSAR & Combinatorial Science*, **2007**, *26*, 1274-1279.
- 106.- Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- 107.- Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
- 108.- Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152.
- 109.- Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*.
- 110.- Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 957.
- 111.- Punna, S.; Kuzelka, J.; Wang, Q.; Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2215.
- 112.- González A. J., Influencia de las bases inorgánicas en la Cicloadición Alquino-Azida catalizada por Cu (I) para la obtención de 1,2,3-Triazoles, UAEM. **2010**.
- 113.- Morgan, H. H.; *J. Chem. Soc.* **1953**, 3192.
- 114.- Ahrland, S.; Chatt, J. and Davis, N. R.; *Quart.Rev.* **1958**, *12*.
- 115.- García-Orozco, I.; Ortega-Alfaro, M. A.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1766.
- 116.- Lee, L. V. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9588-9589.
- 117.- Wong, et al. *Chem. Bio. Chem.*, **2003**, *4*, 1246
- 118.- Jardine, F. H.; *Advance Inorganic Chemistry. Radio Chem.*, **1975**, *17*, 115.
- 119.- Axtell, D. D and Yoke, J. J. ; *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1265.
- 120.- Cass, R. C.; Coates, G. E and Hater, R. G.; *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4007.
- 121.- Reppe, W.; *Annalen*, **1948**, 560,111.
- 122.- Canati, F. and Naldini, L; *Gazetta*, **1965**, *95*, 3.
- 123.- Cotton, F.A. and Goodgame, D.M.L.; *J. Chem. Soc.*, **1960**, 5267.
- 124.- Velasco, B.E. and Cuevas-Yañez, E.; *Can. J. Chem.*, **2013**, 292.
- 125.- S. Díez-Gonzalez and S.P. Nolan, *Angew. Chem.,Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881.
- 126.- Campbell-Verduyn, L.S.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A; Elsinga, P. H. and. Feringa, B. L; *Chem. Commun.*, **2009**, 2139-214.
- 127.- Ozkal, E and Perica` s, M.A., *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, *2*, 195-200
- 128.- Gonzalez, J.; Pérez, V. M.; Jiménez, D. O.; Lopez-Valdez, G.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3514.
- 129.- González López, Edgar Fidel. Obtención de 1,2,3-triazoles 1-sustituídos a partir de la cicloadición entre azidas y acetileno. Tesis de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, **2012**.
- 130.- Yu, A.; Burgess, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649-3651.
- 131.- Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- 132.- Long, Jr, W. P. US Patent 4,297, 258 (1981).

VIII. ANEXOS

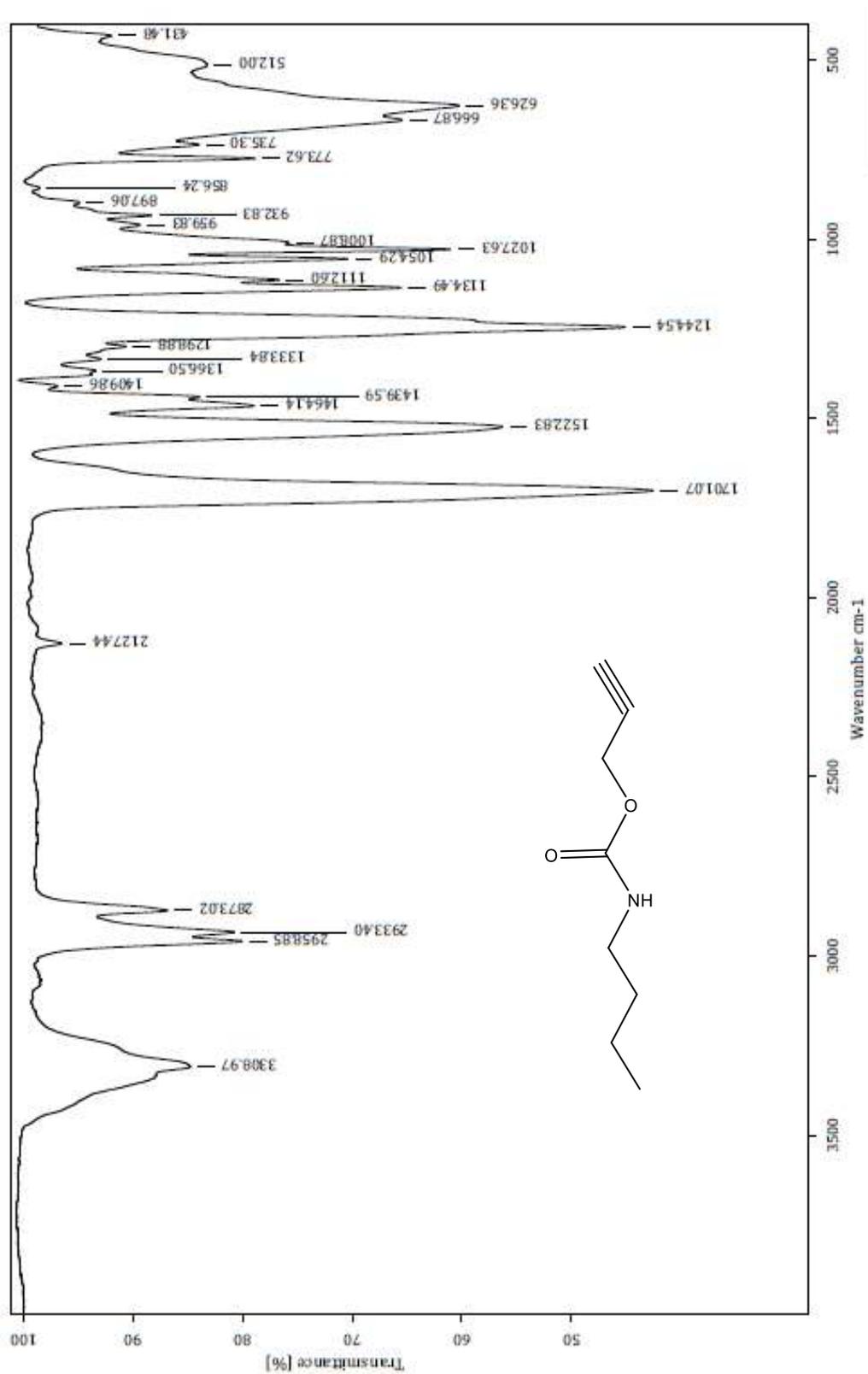
1.- Espectro de RMN ¹H de 25a.



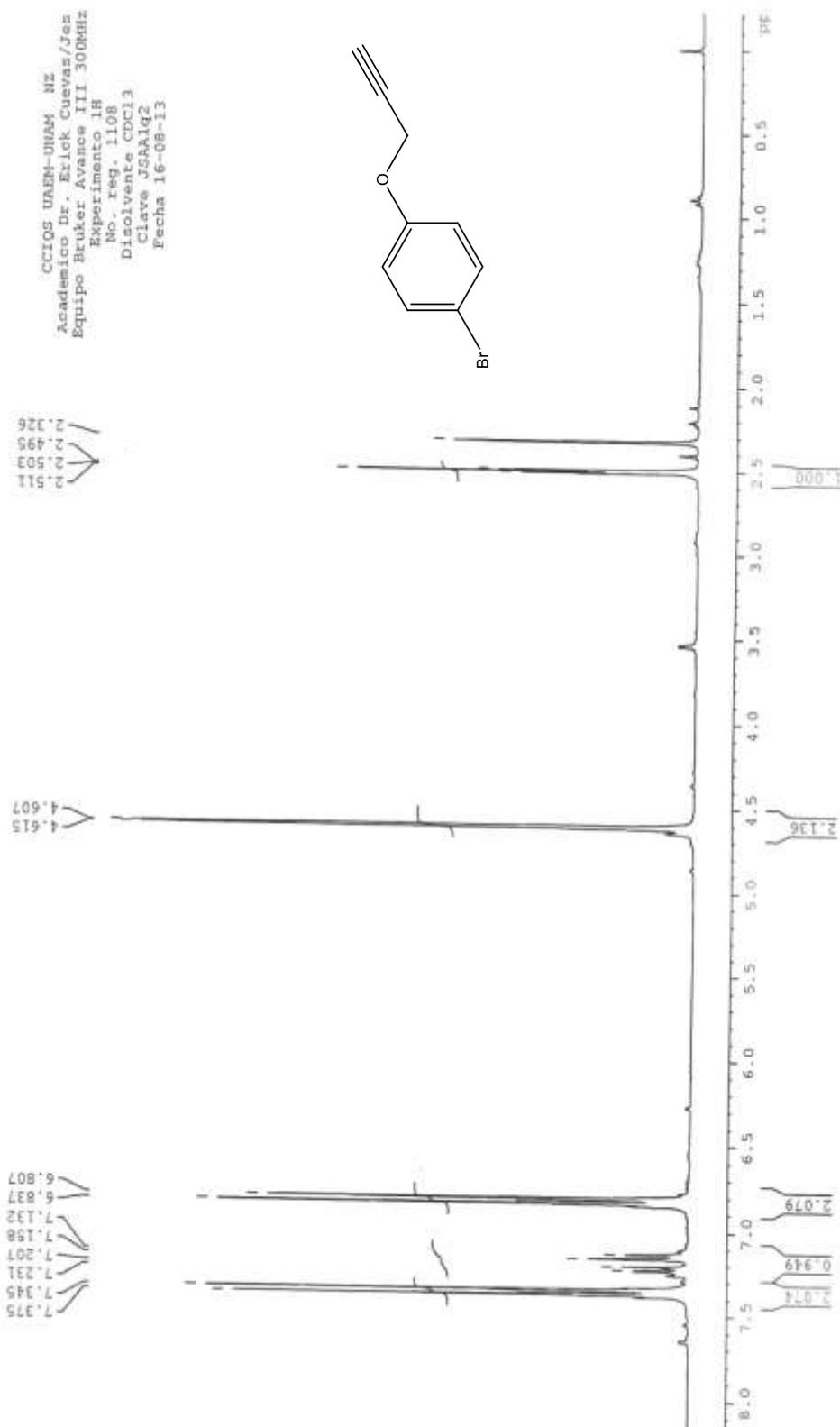
2.- Espectro de RMN ^{13}C de 25a.



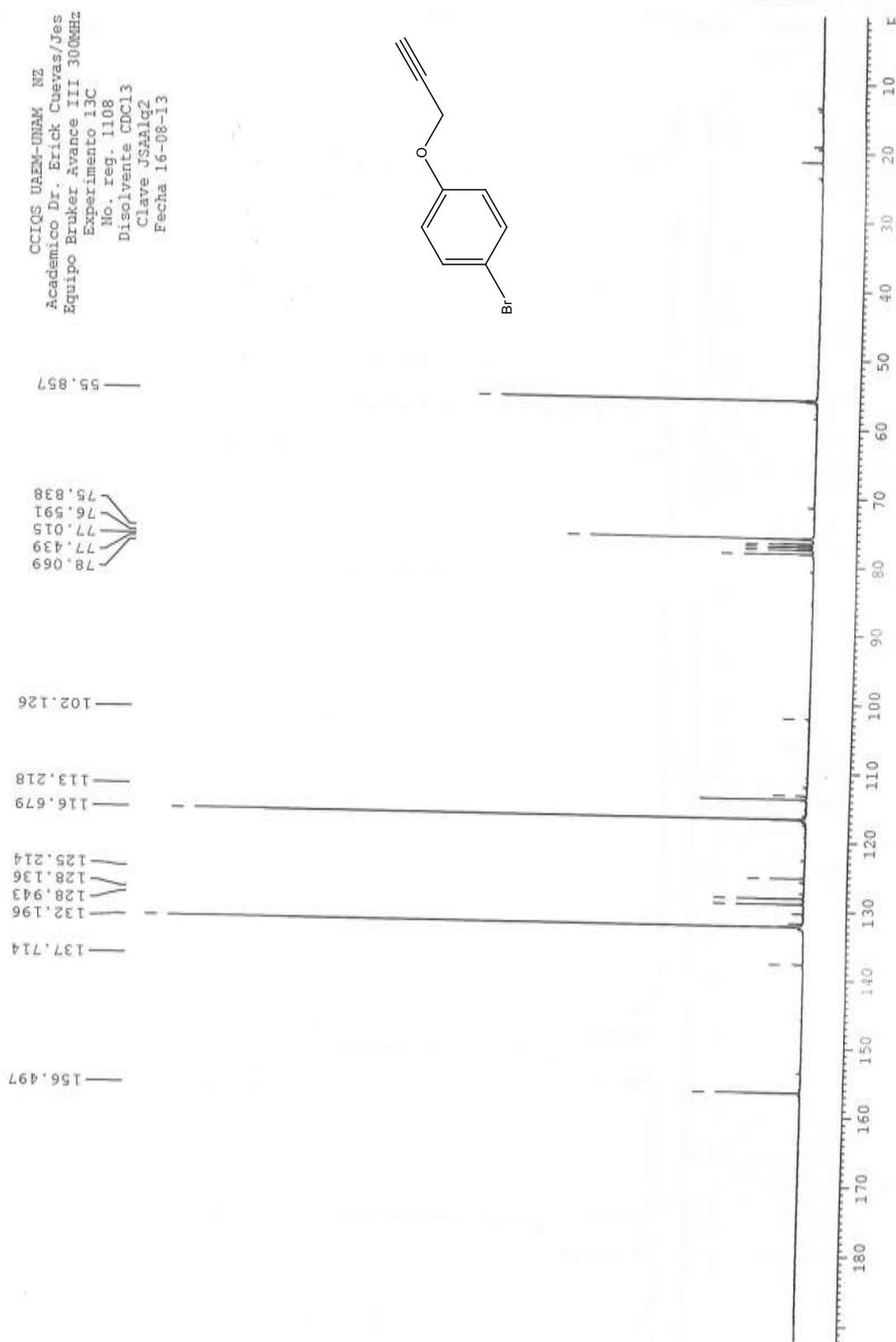
3.- Espectro de IR de 25a.



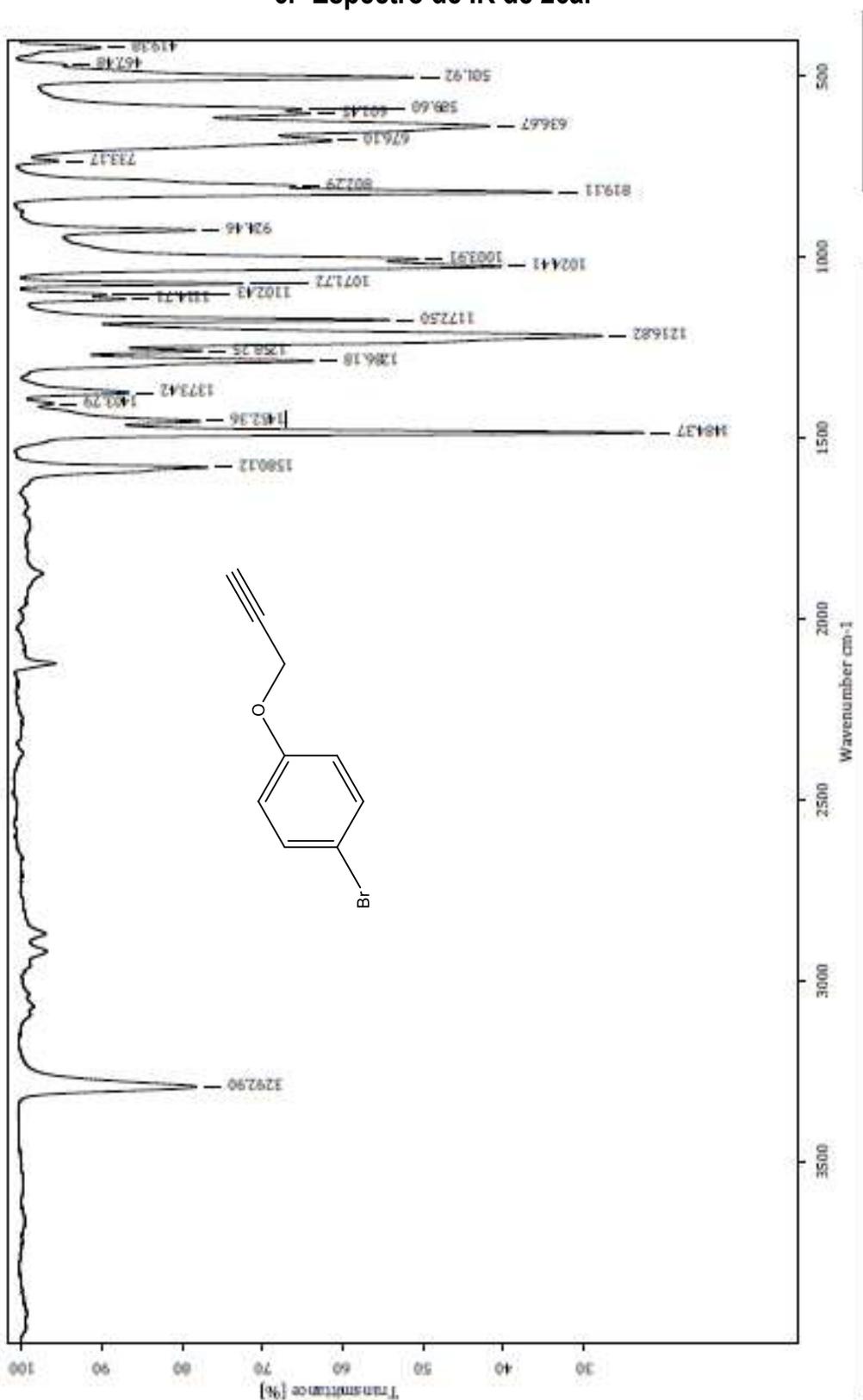
4.- Espectro de RMN ^1H de 26a



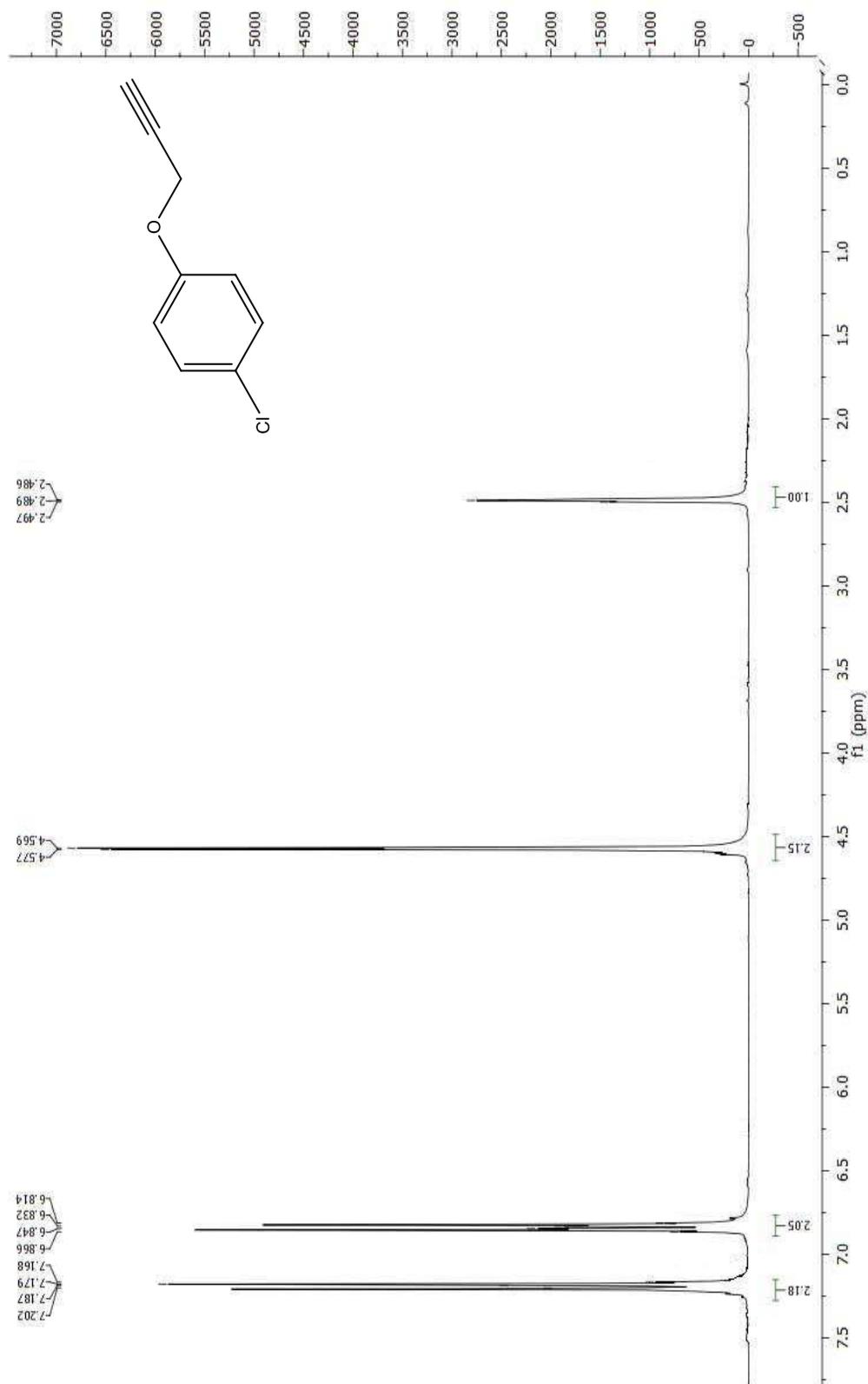
5.- Espectro de RMN ¹³C de 26a.



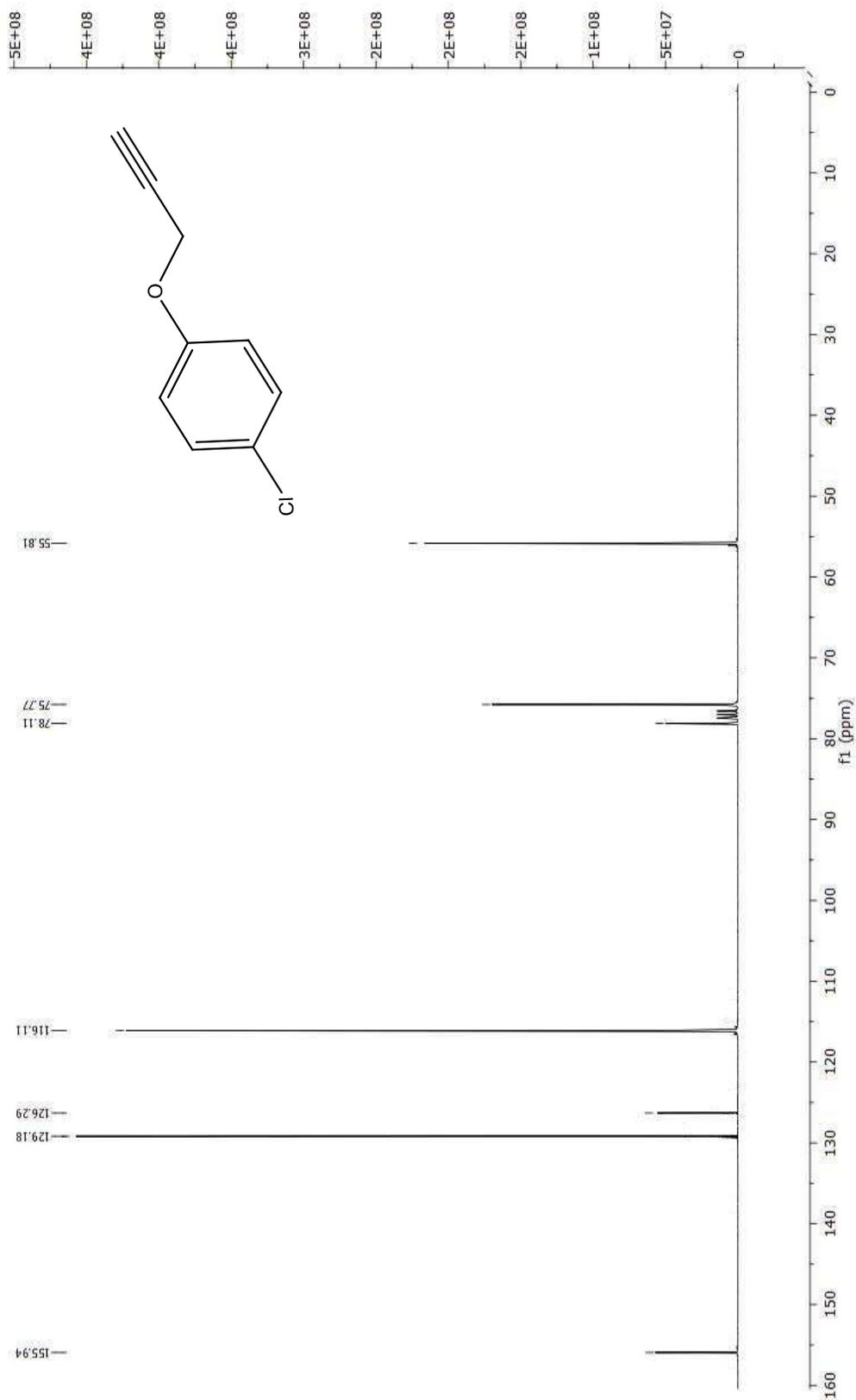
6.- Espectro de IR de 26a.



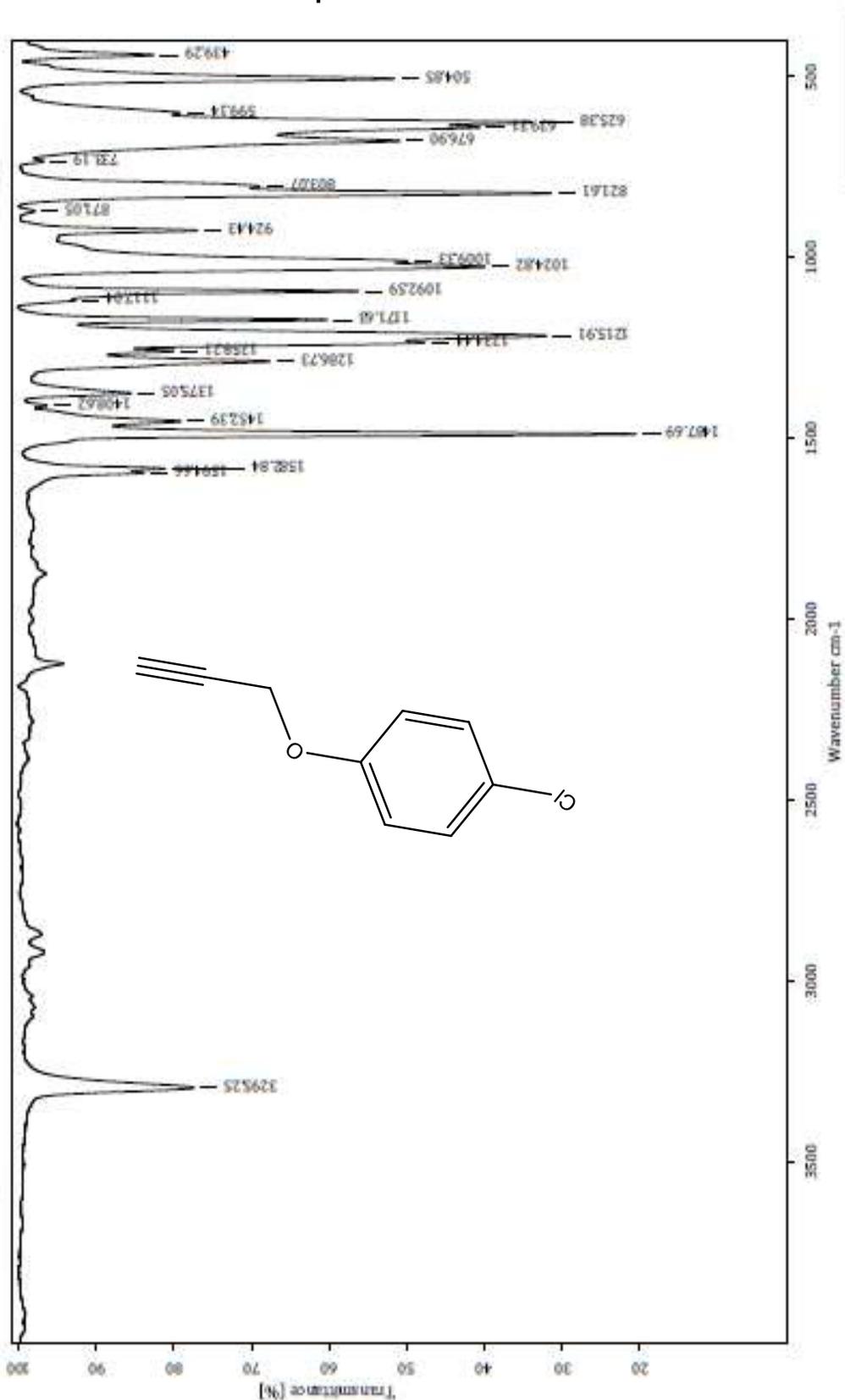
7.- Espectro de RMN ¹H de 27a.



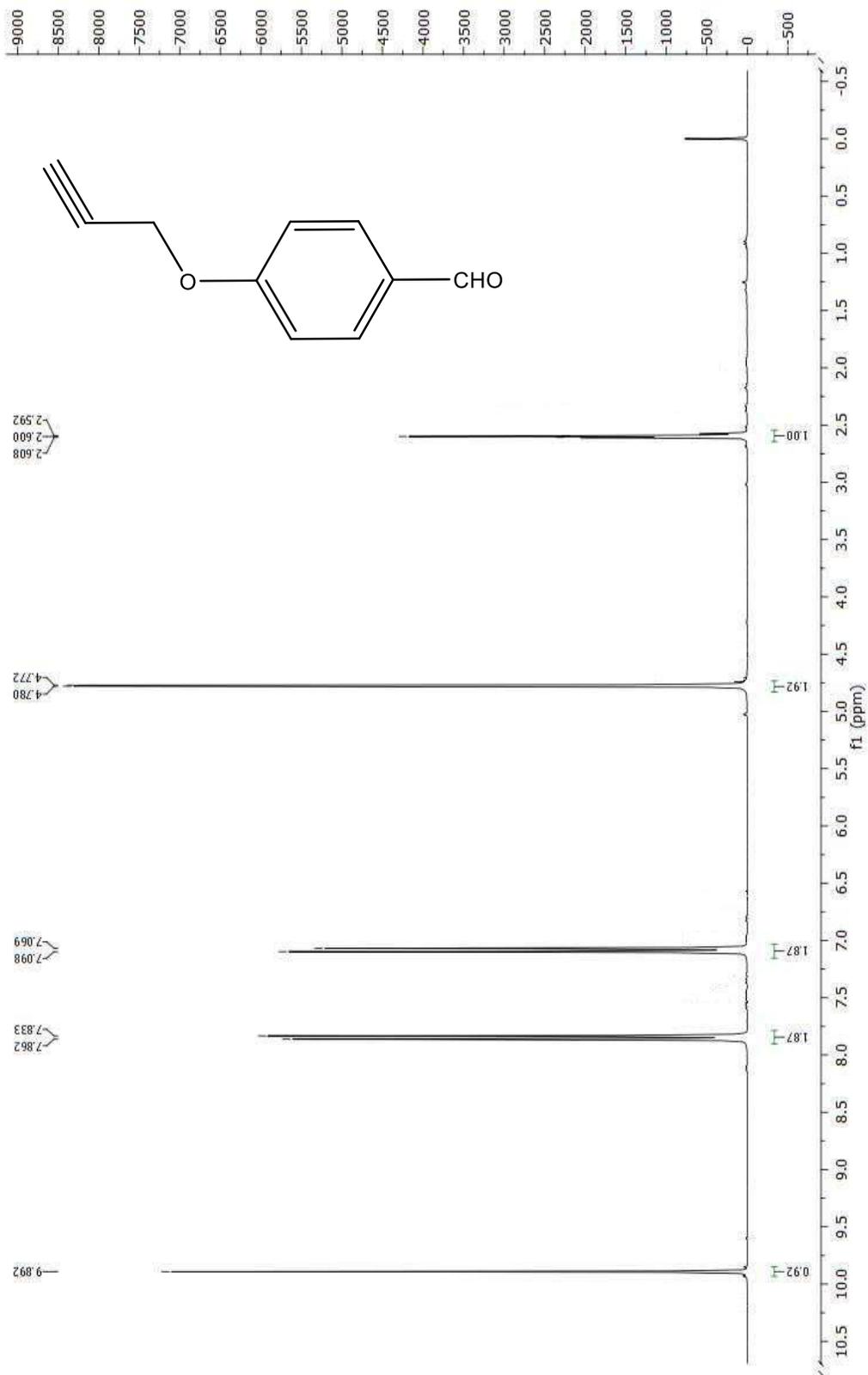
8.- Espectro de RMN ^{13}C de 27a.



9.- Espectro de IR de 27a.



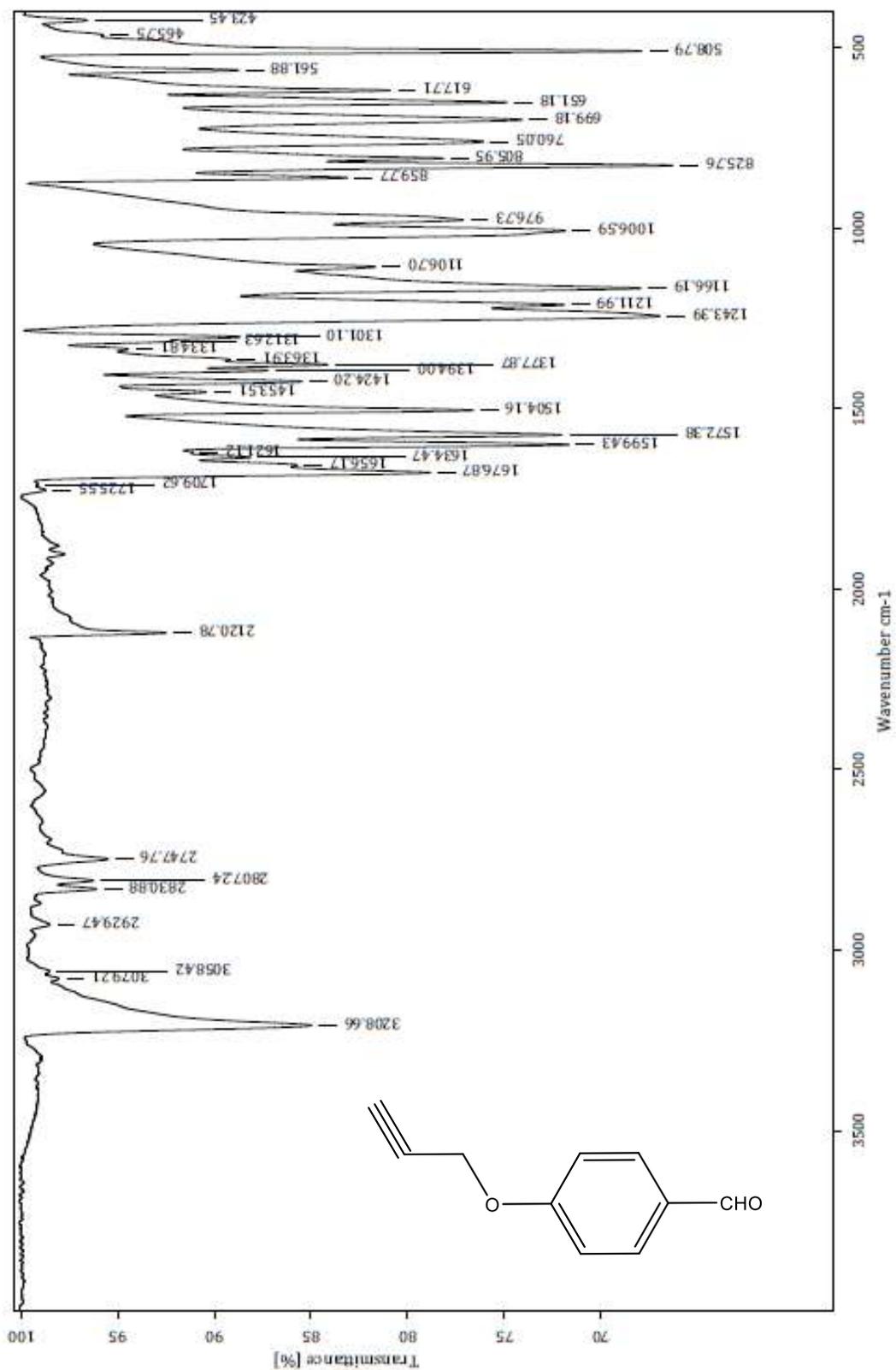
10.- Espectro de RMN ¹H de 28a .



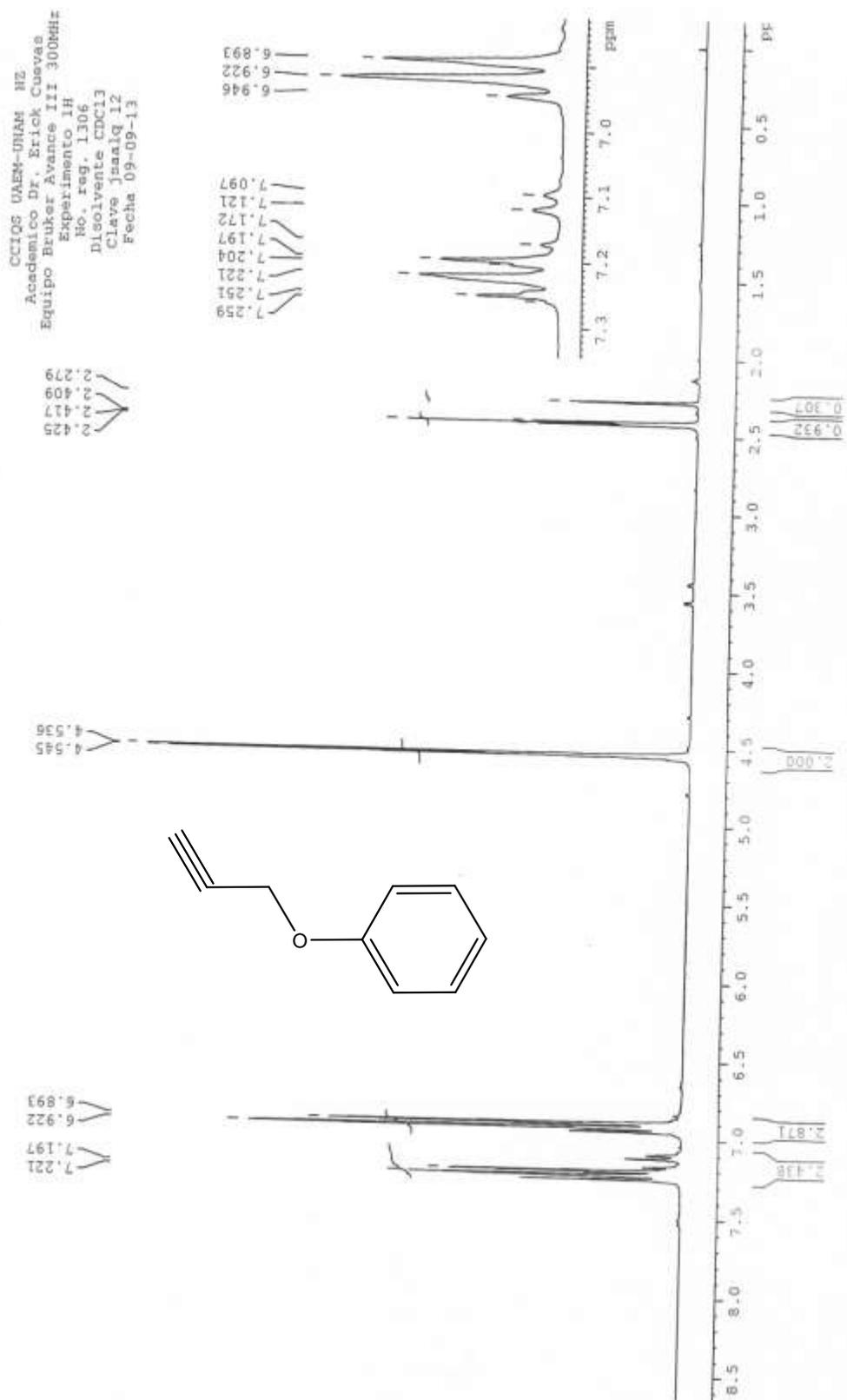
11.- Espectro de RMN ^{13}C 28a .



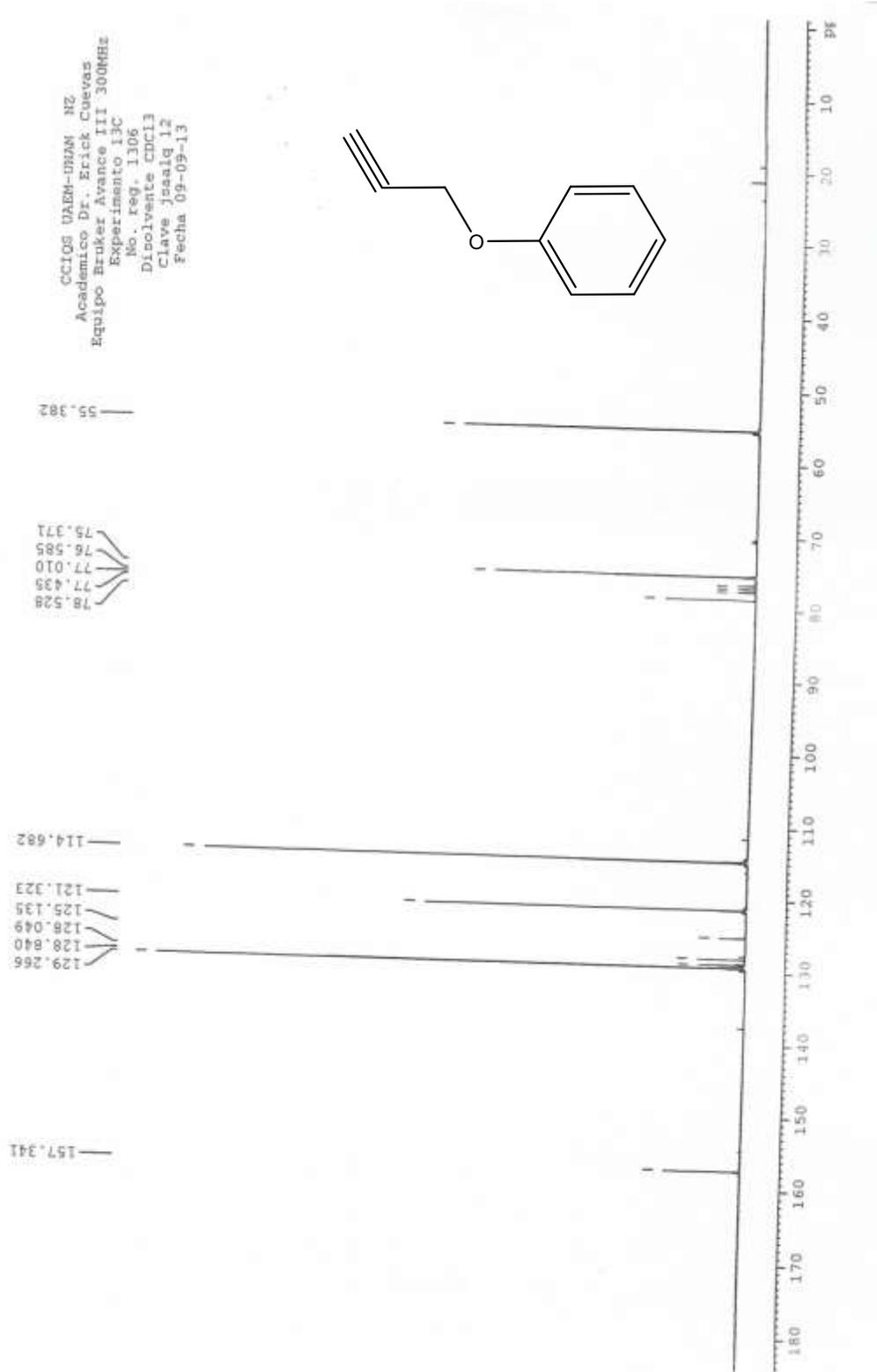
12.- Espectro de IR de 28a .



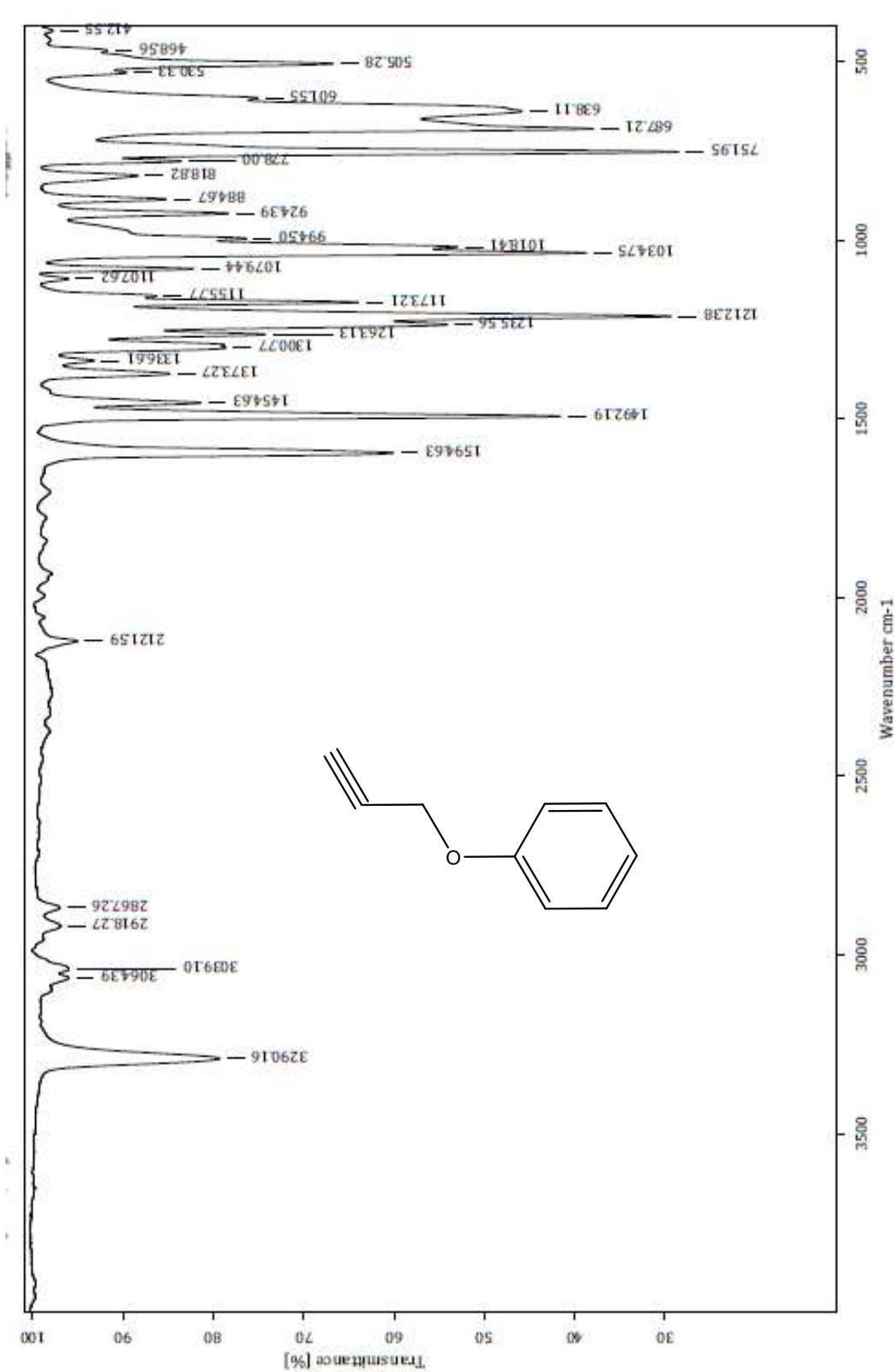
13. -Espectro de RMN ¹H de 29a.



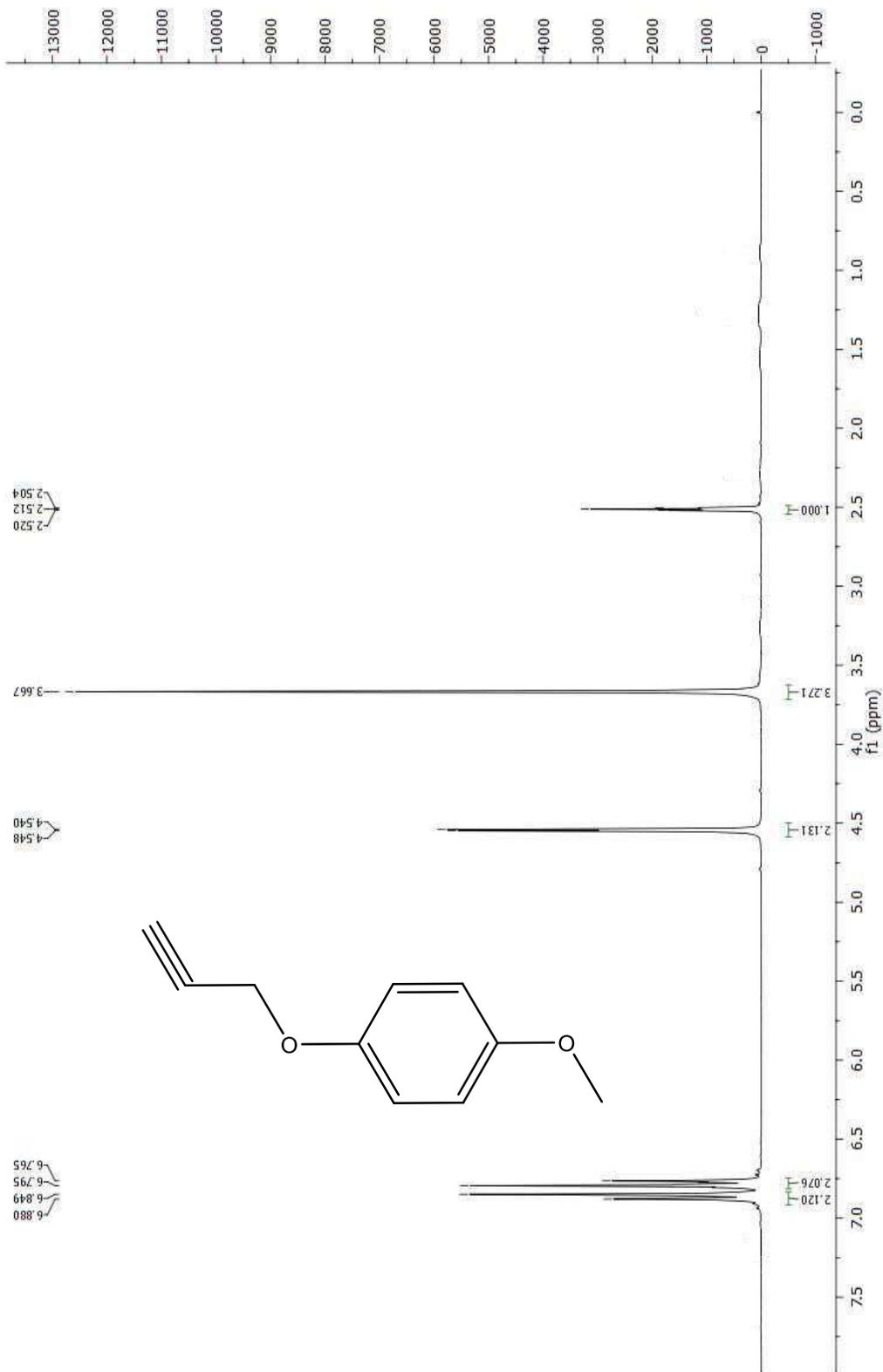
14.- Espectro de RMN ¹³C de 29a.



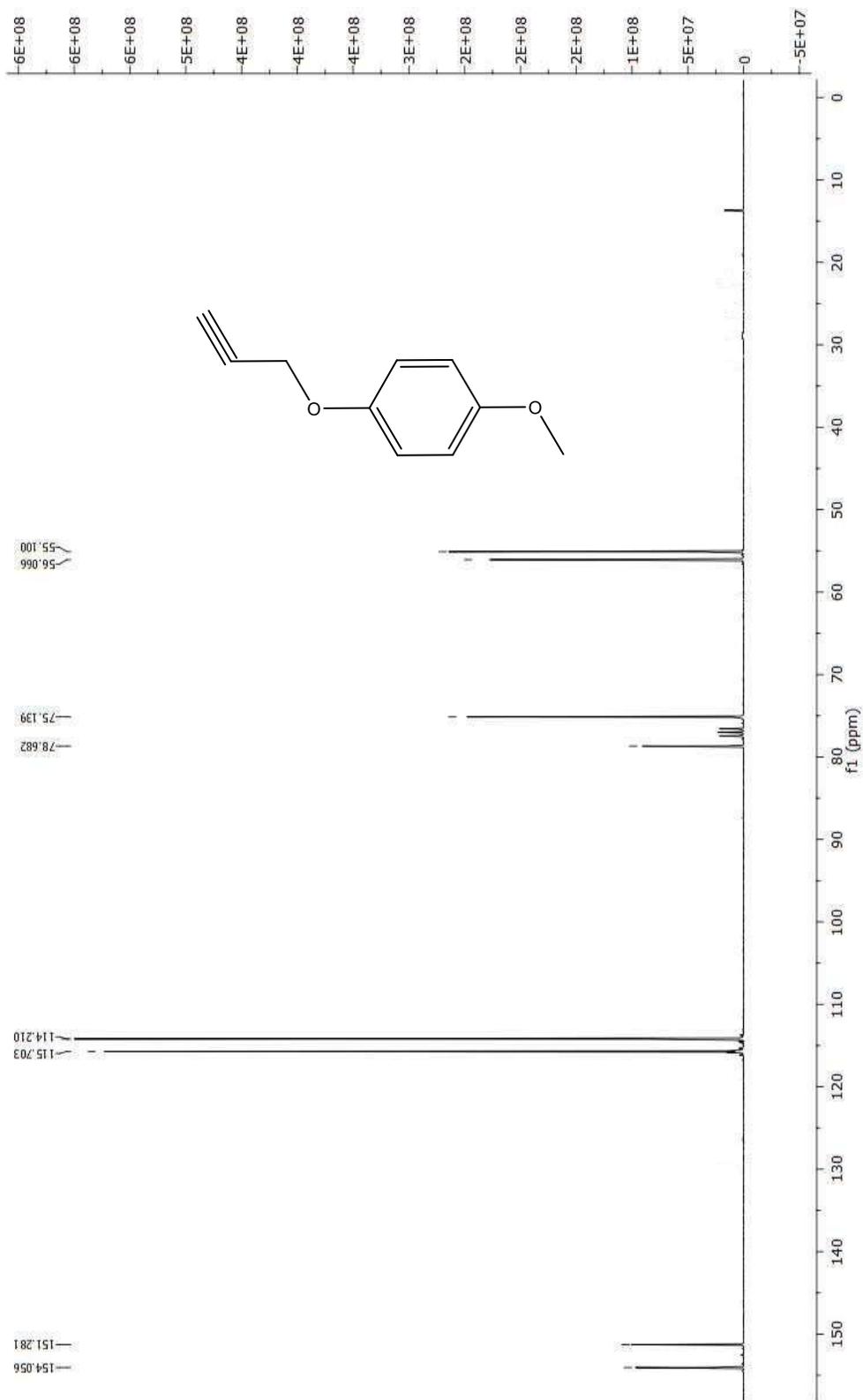
15.- Espectro de IR de 29a.



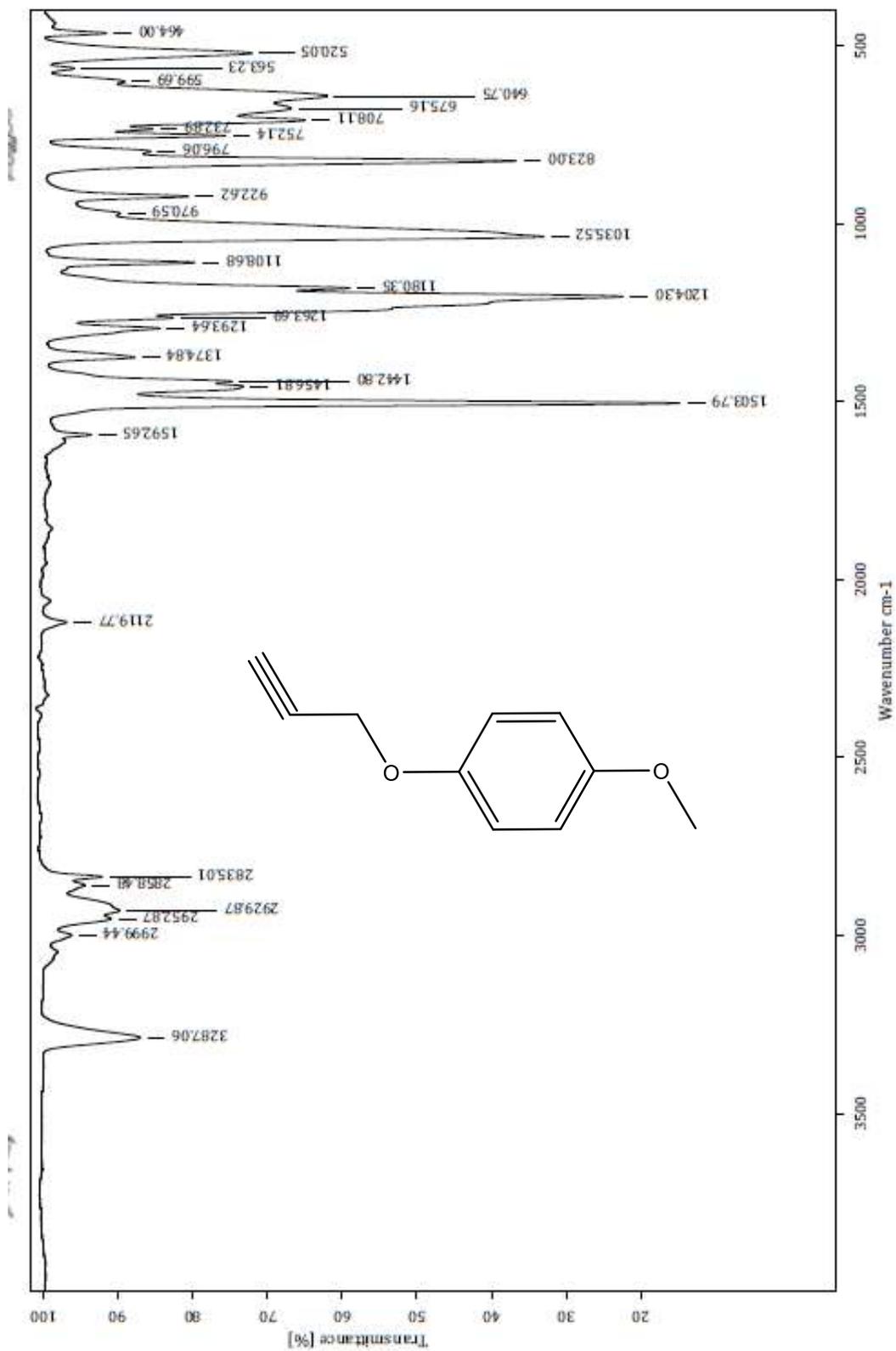
16.- Espectro de RMN ^1H de 30a.



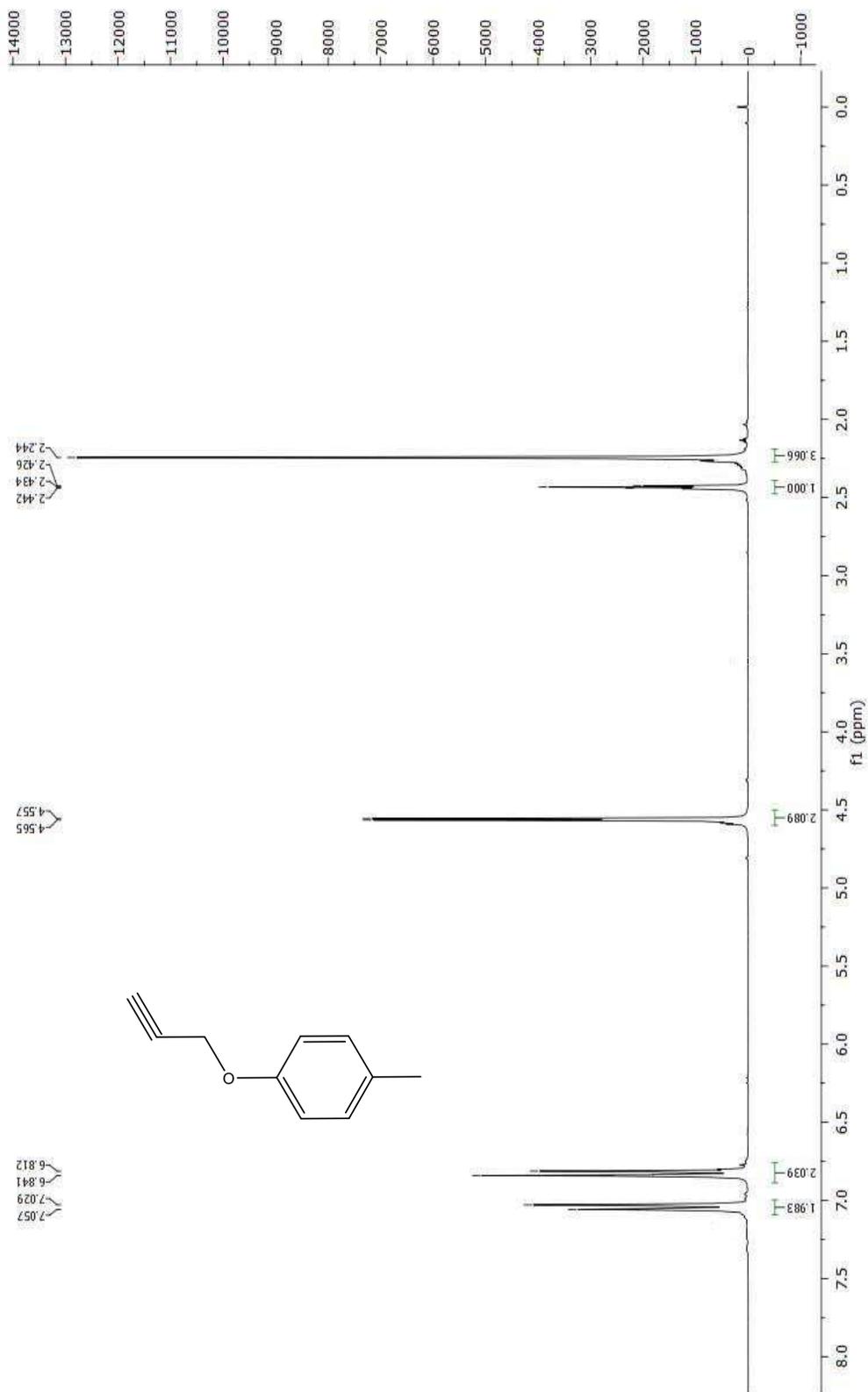
17.- Espectro de RMN ^{13}C de 30a.



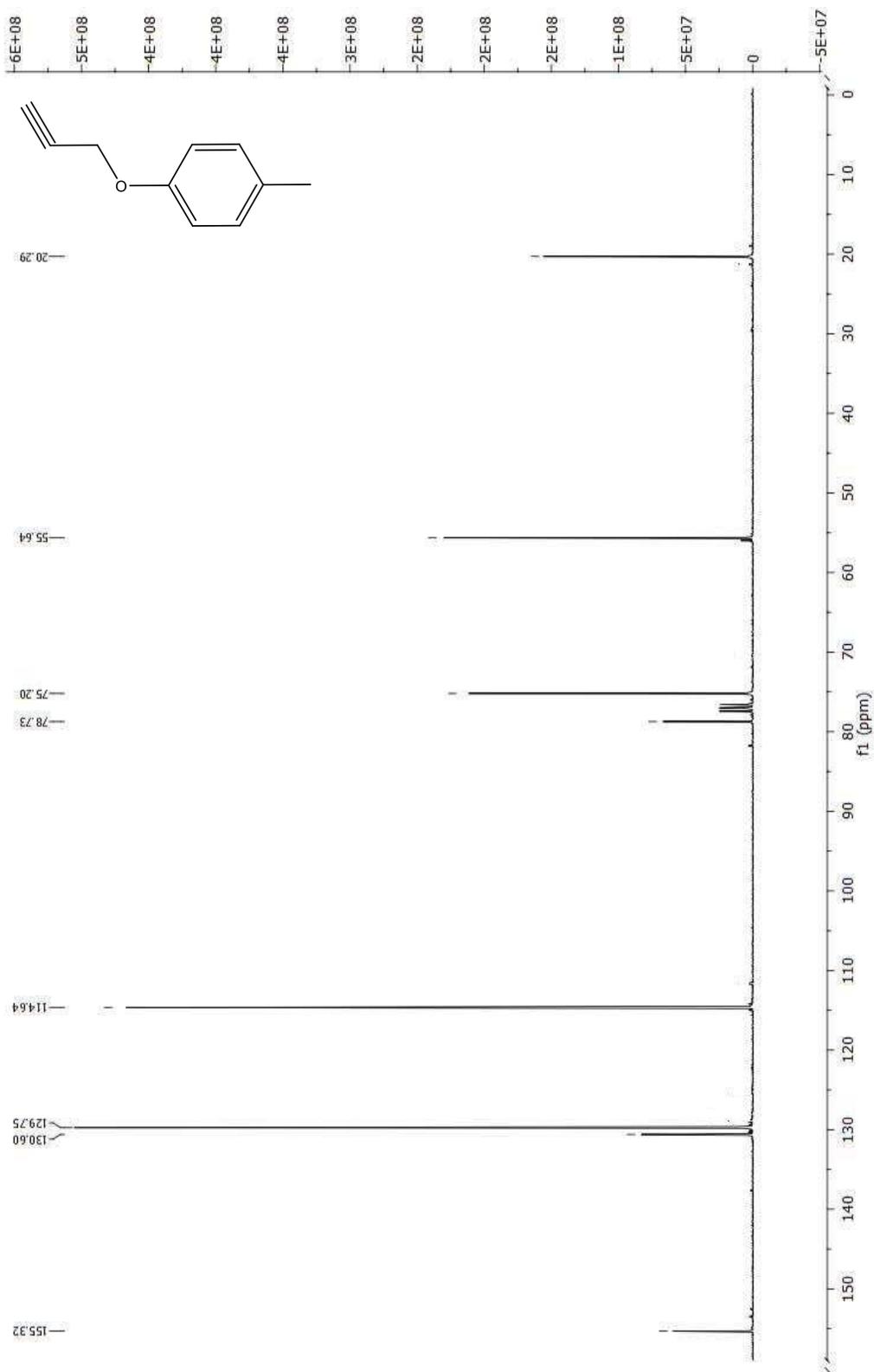
18.- Espectro de IR de 30a.



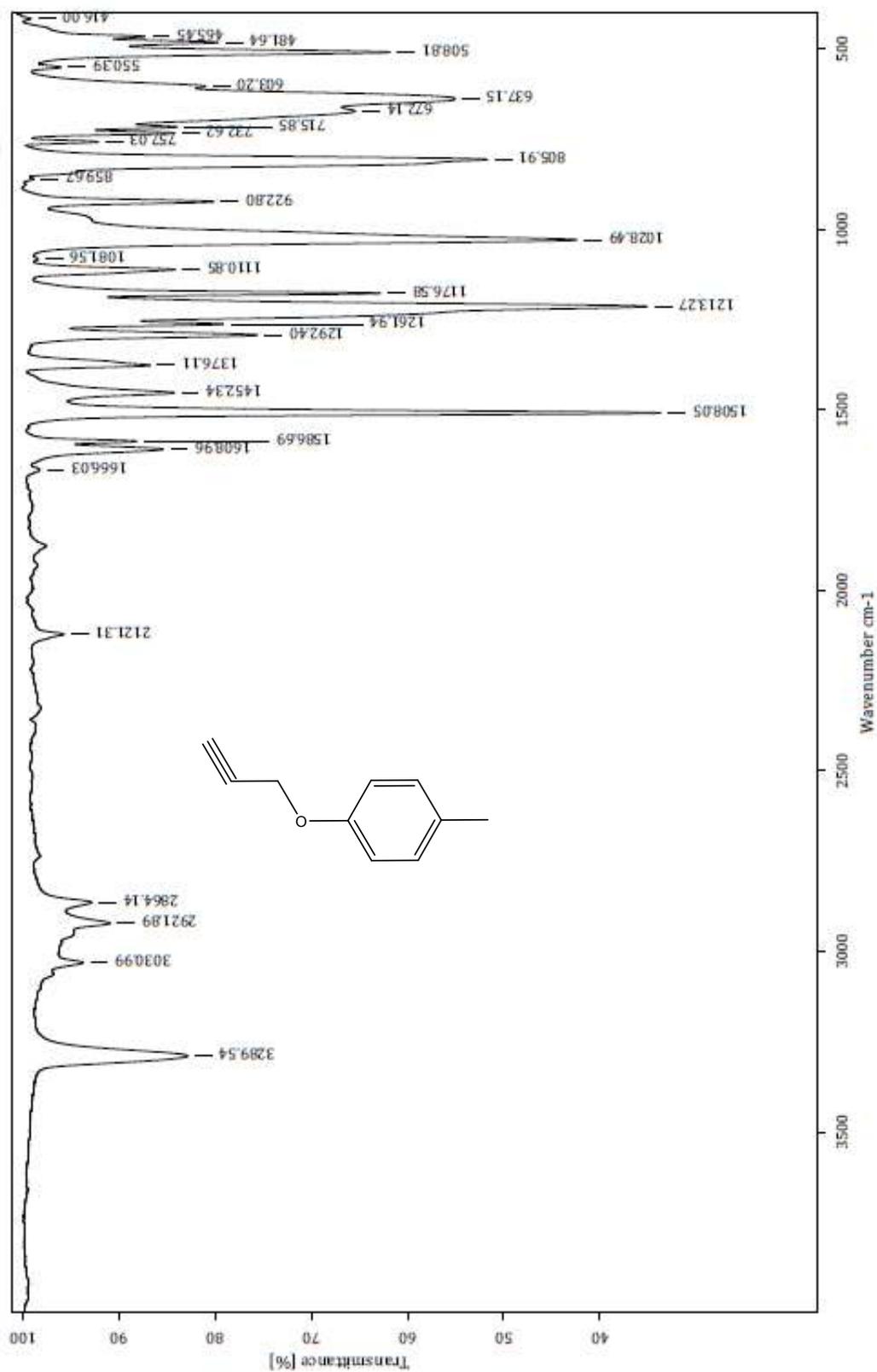
19.- Espectro de RMN ¹H de 31a.



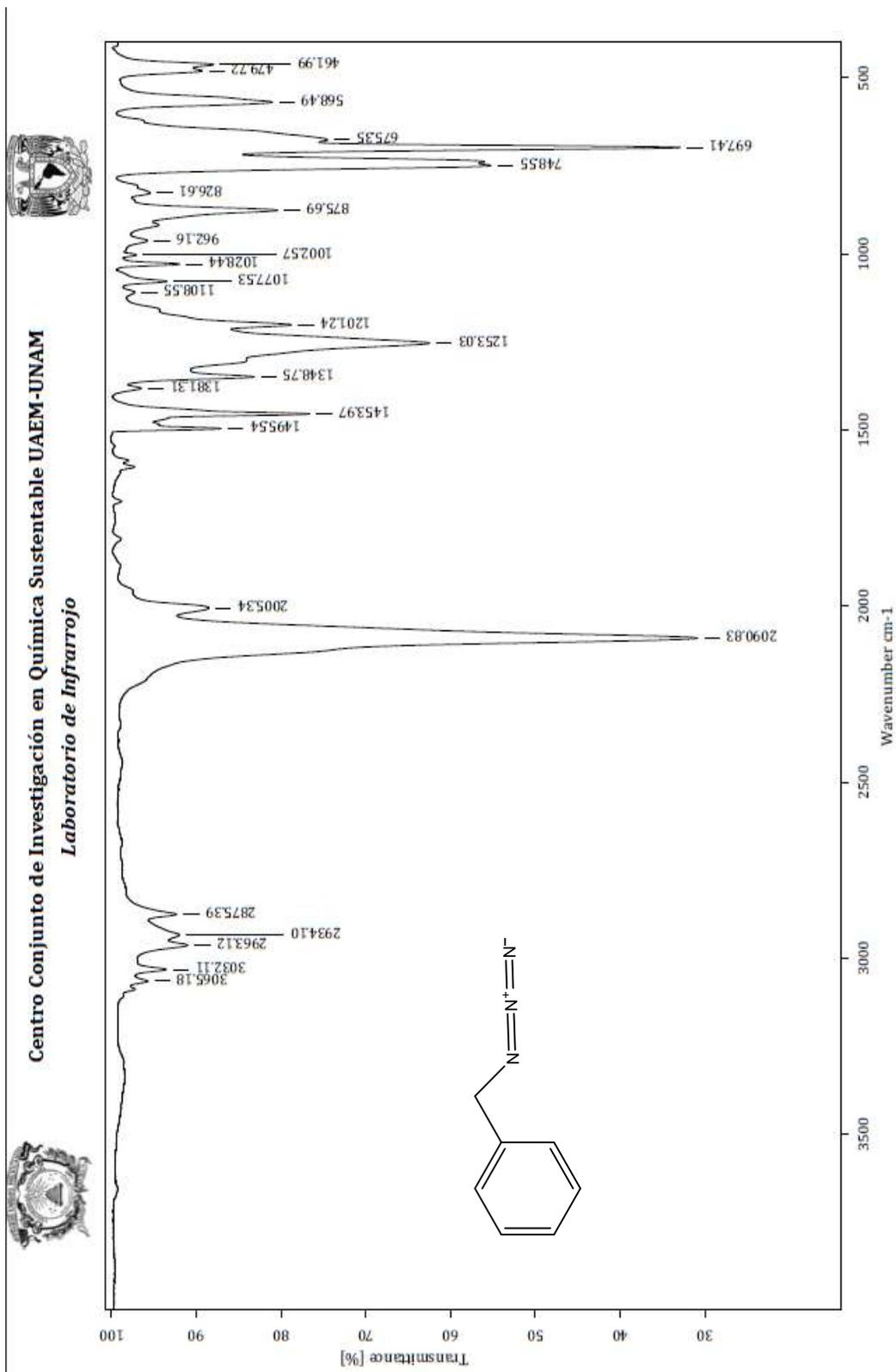
20.- Espectro de RMN ^{13}C de 31a.



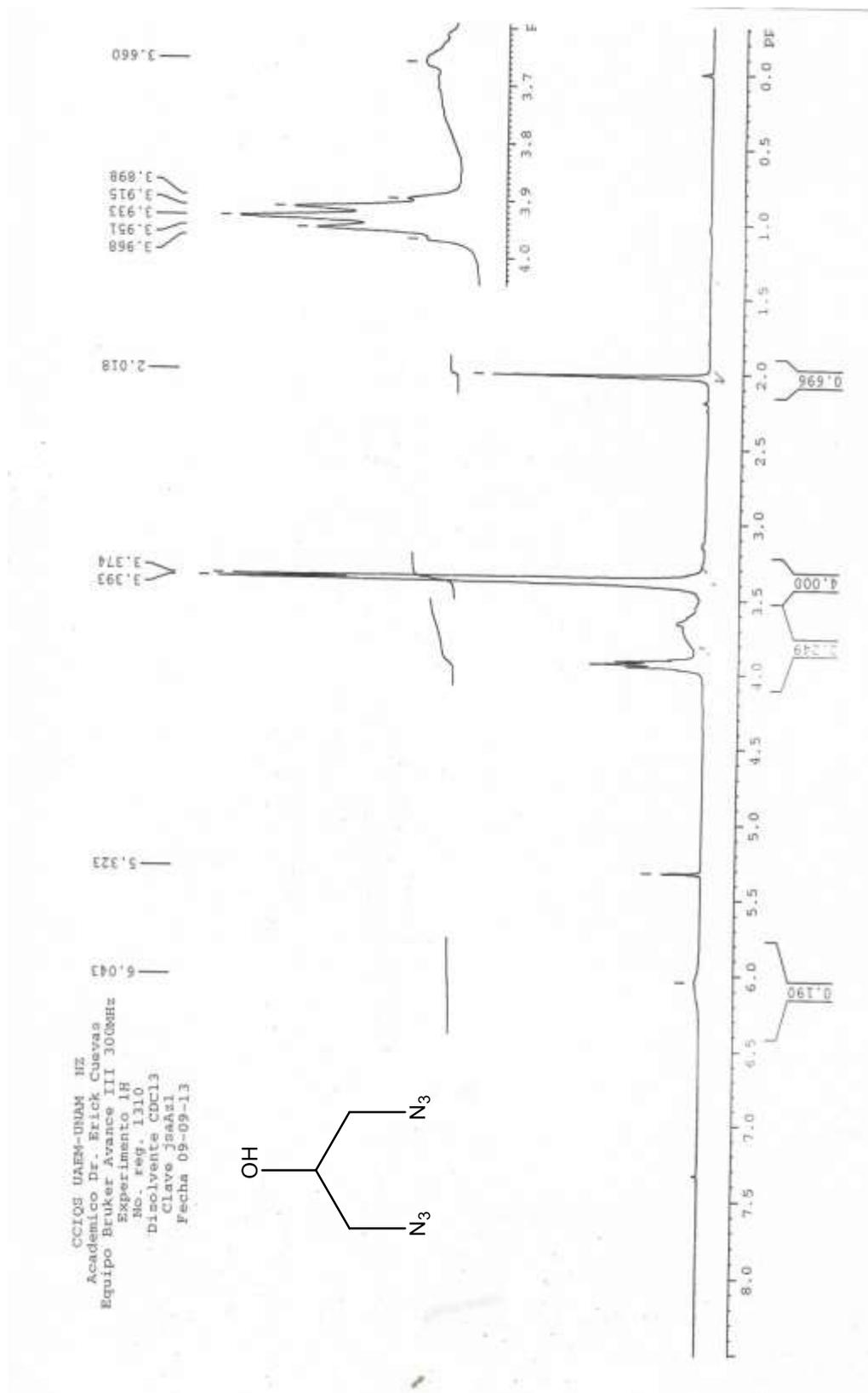
21.- Espectro de IR de 31a.



22.- Espectro de IR de Bencilazida.

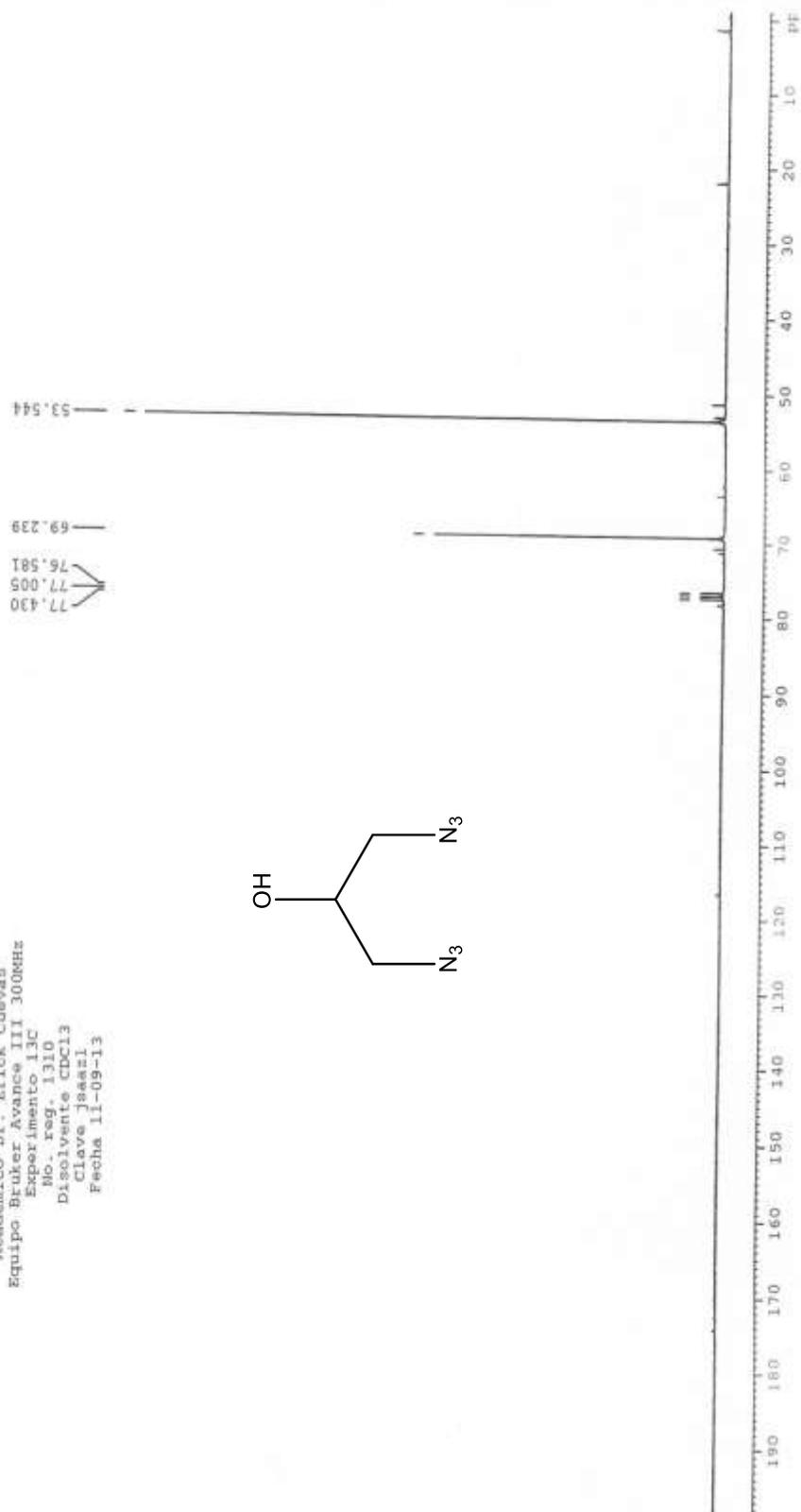
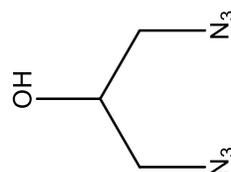


23.- Espectro de RMN ¹H de 1,3-diazidopropan-2-ol.

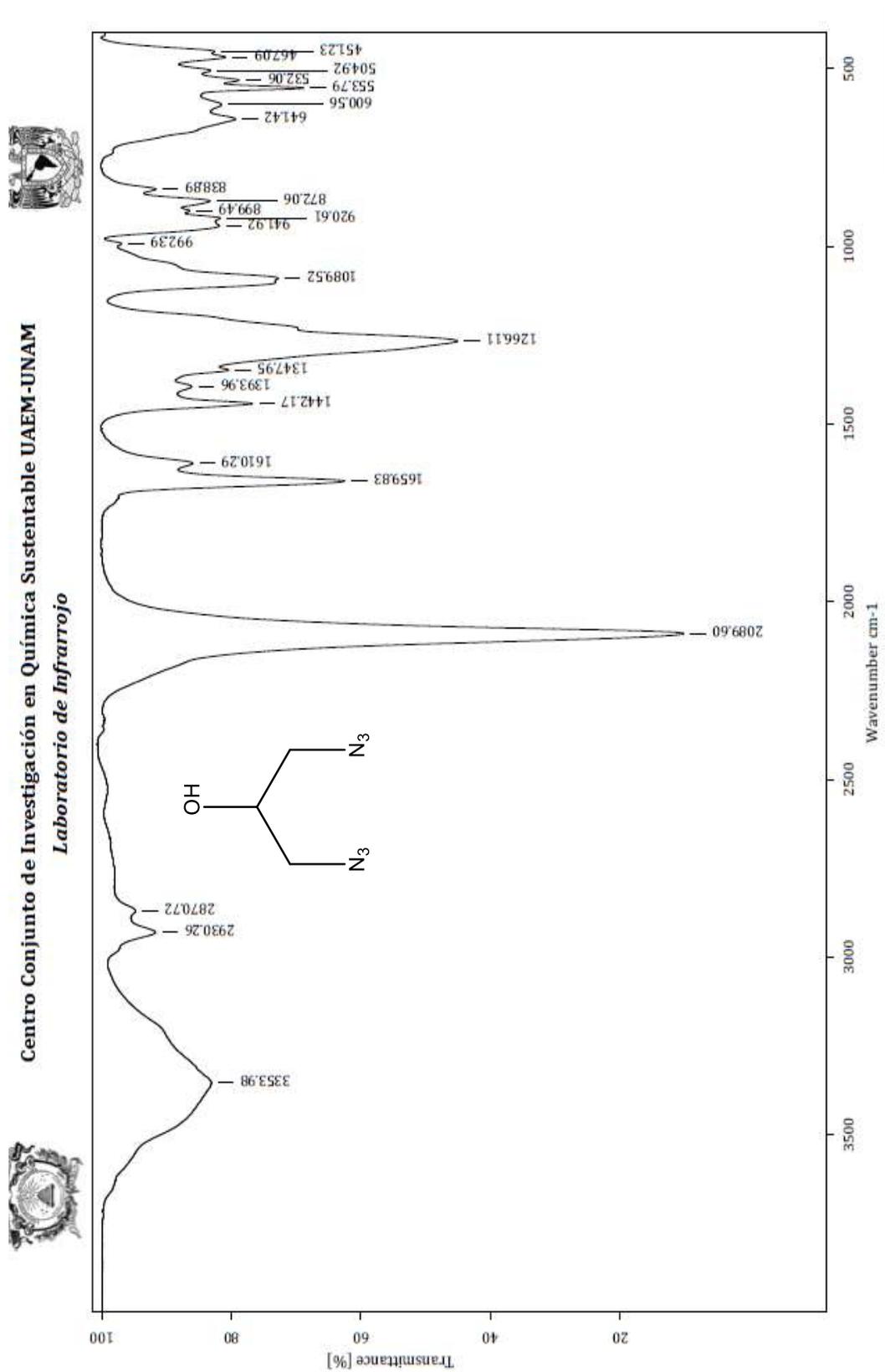


24.- Espectro de IR de 1,3-diazidopropan-2-ol.

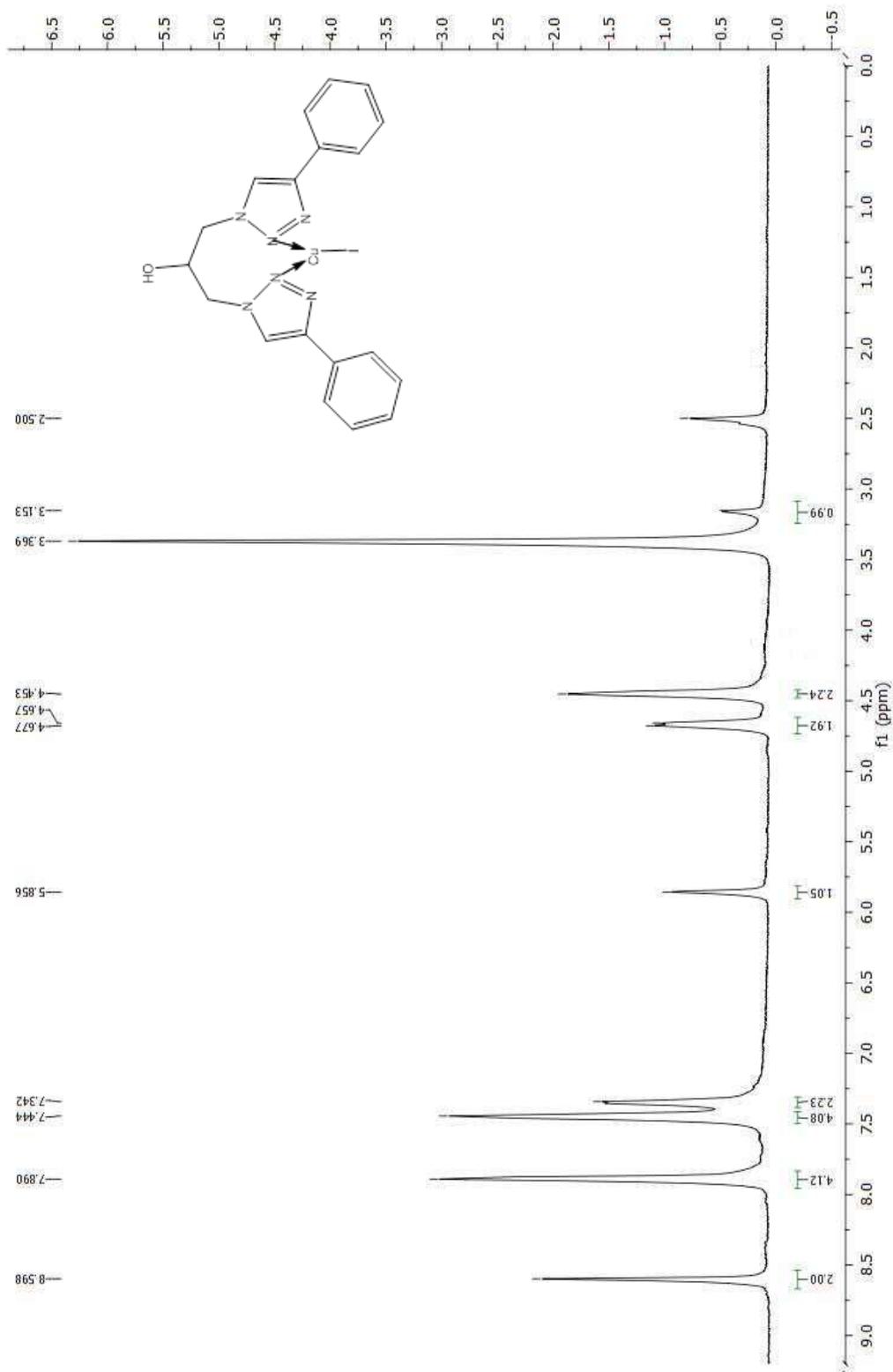
CCIQS UAEM-UNAM, NZ
Academico Dr. Erick Cuevas
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 1310
Disolvente CDCl3
Clave Jsaazi
Fecha 11-09-13



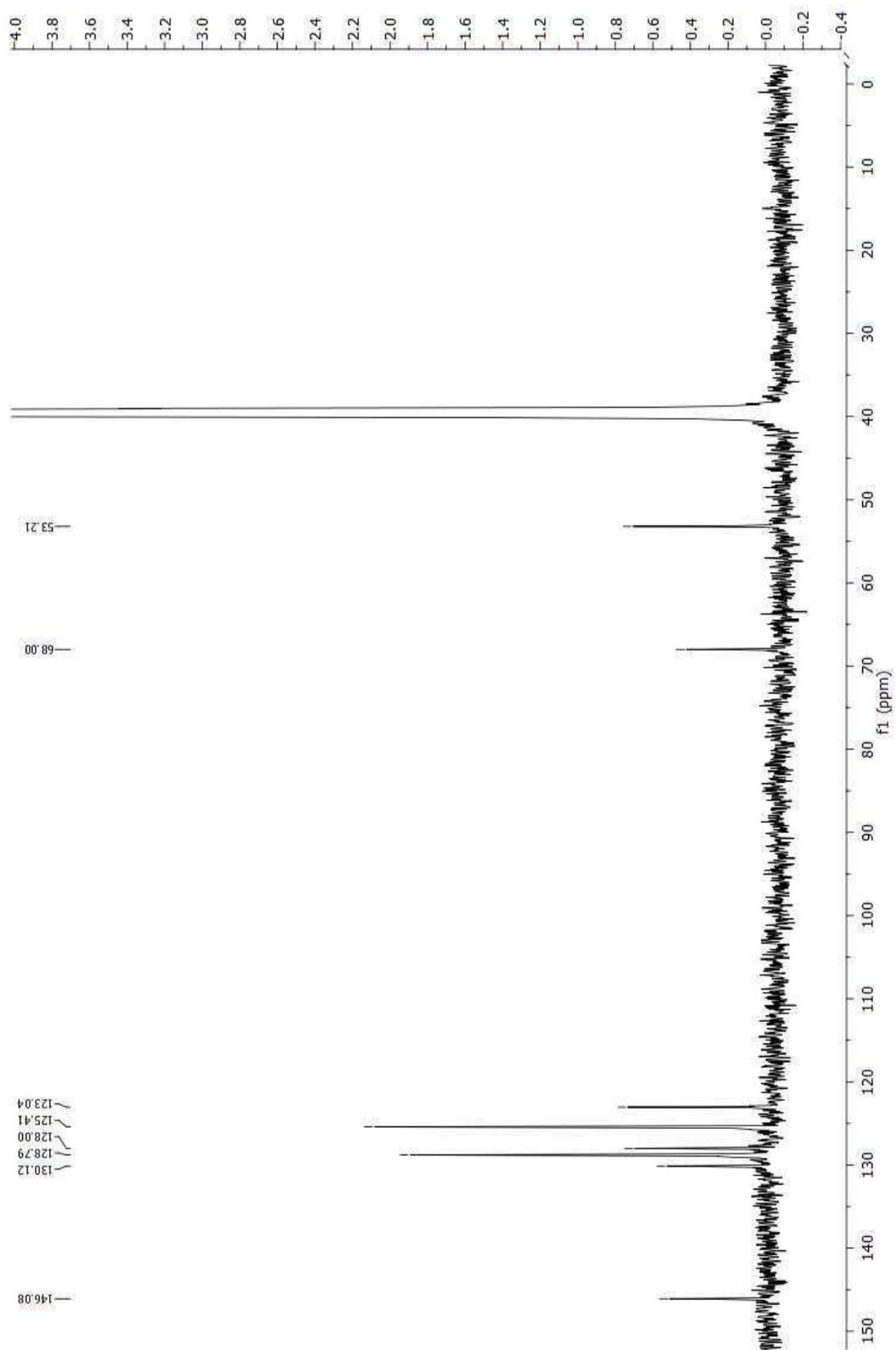
25- Espectro de IR de 1,3-diazidopropan-2-ol.



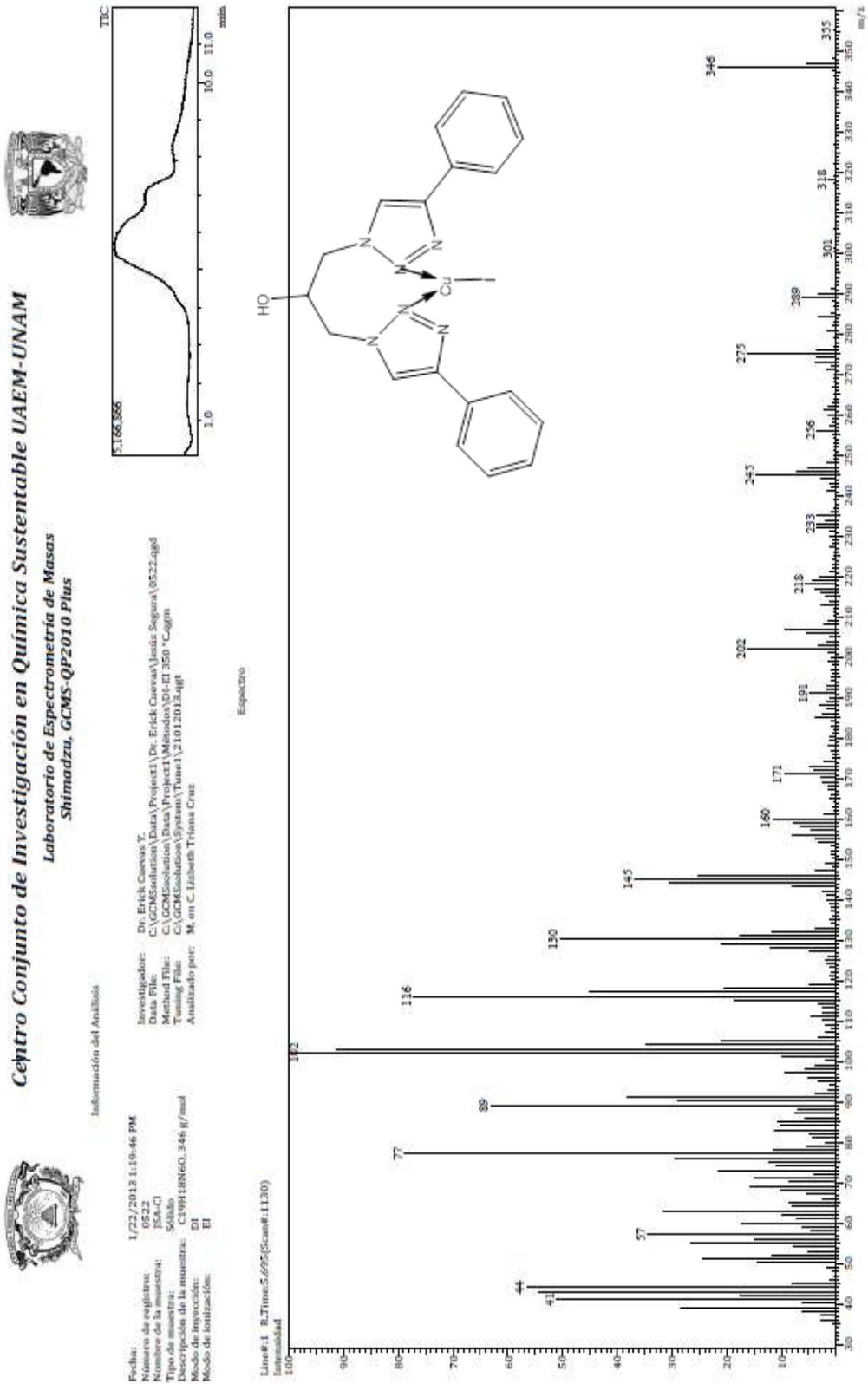
26.- Espectro de RMN ¹H de 22.



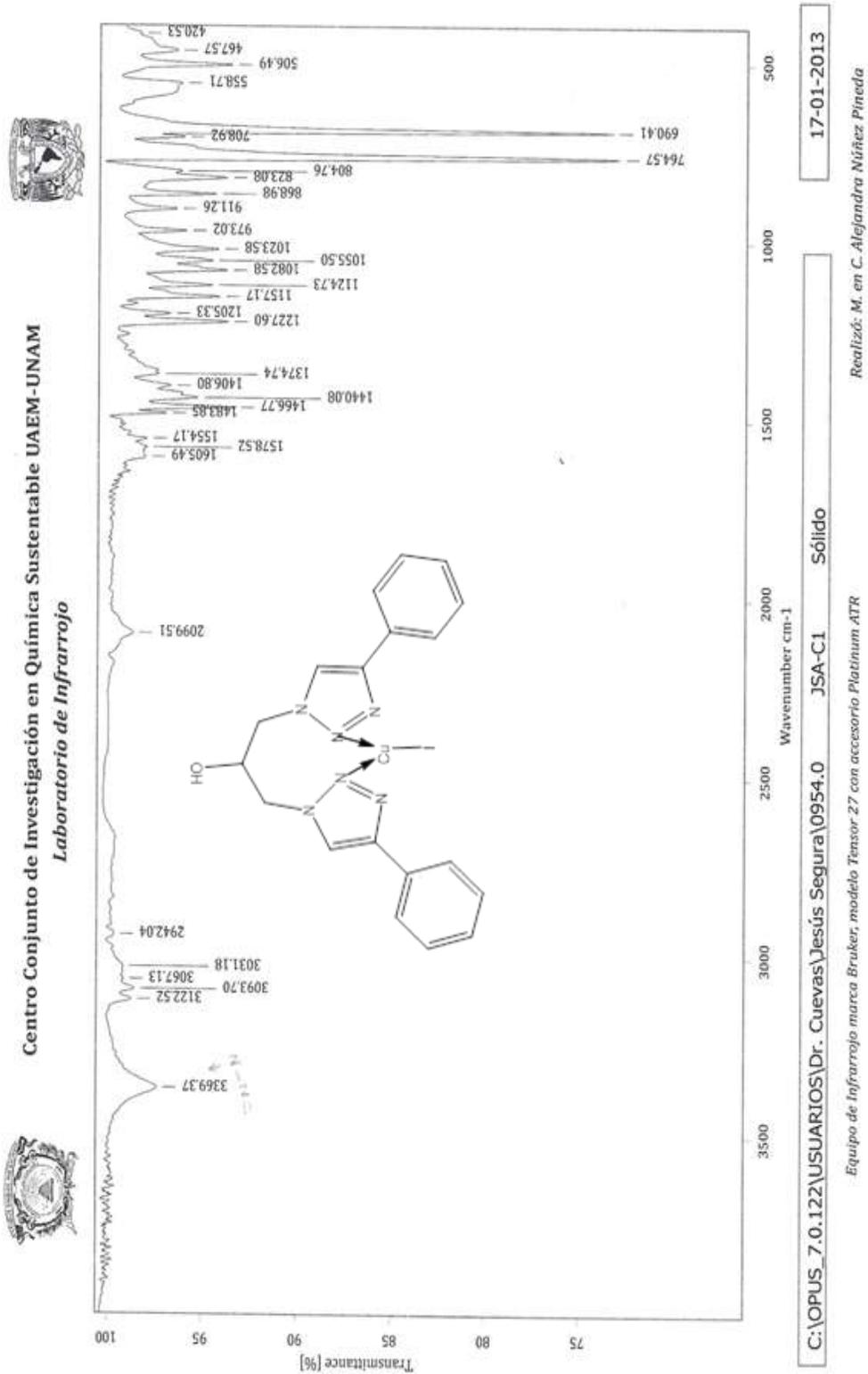
27.- Espectro de RMN ^{13}C de 22



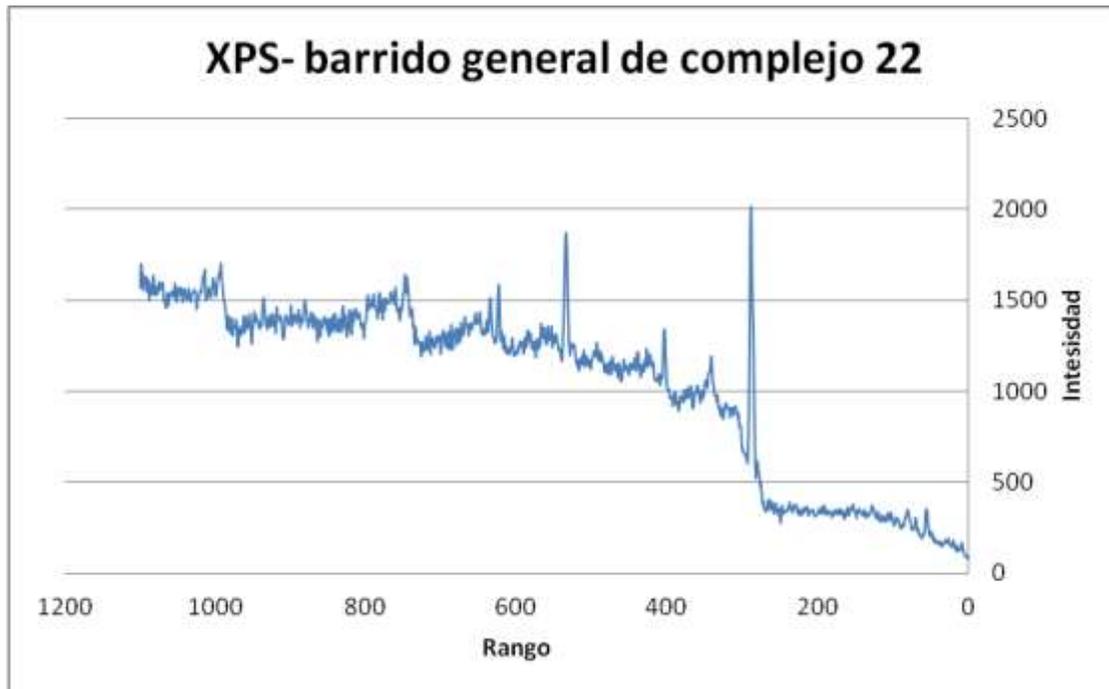
28.- Espectro de masas de 22.



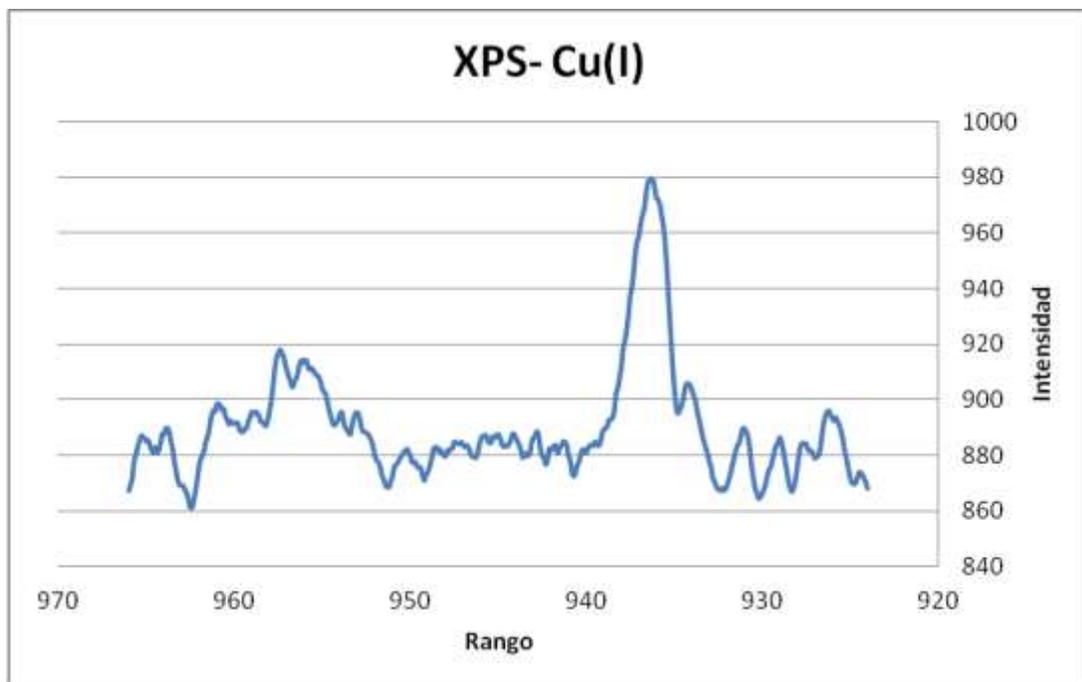
29.- Espectro de IR de 22.



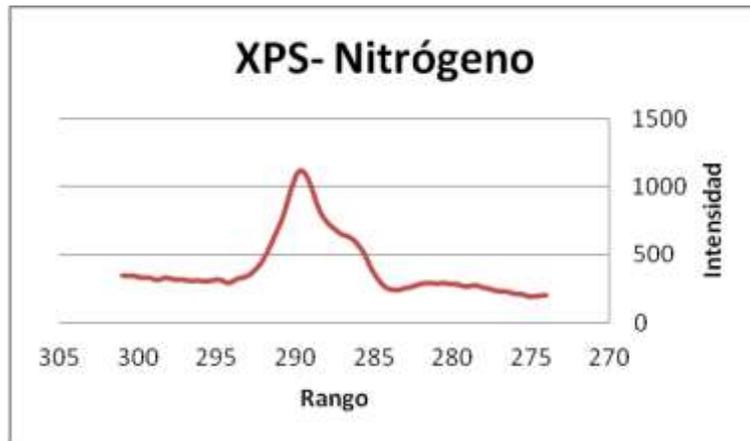
30.-Barrido general de análisis XPS para 22.



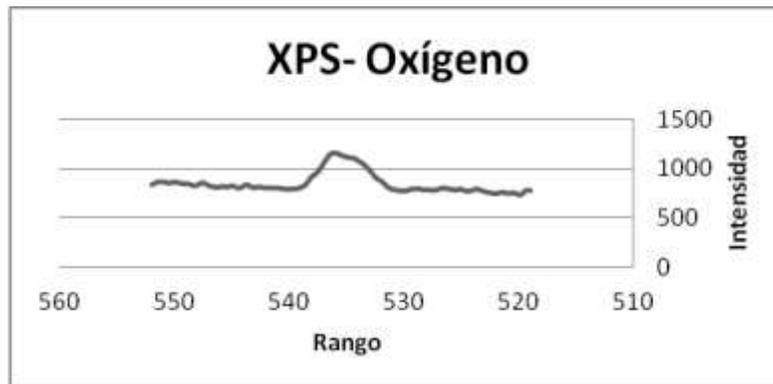
31.-Análisis XPS de Cu(I) para 22.



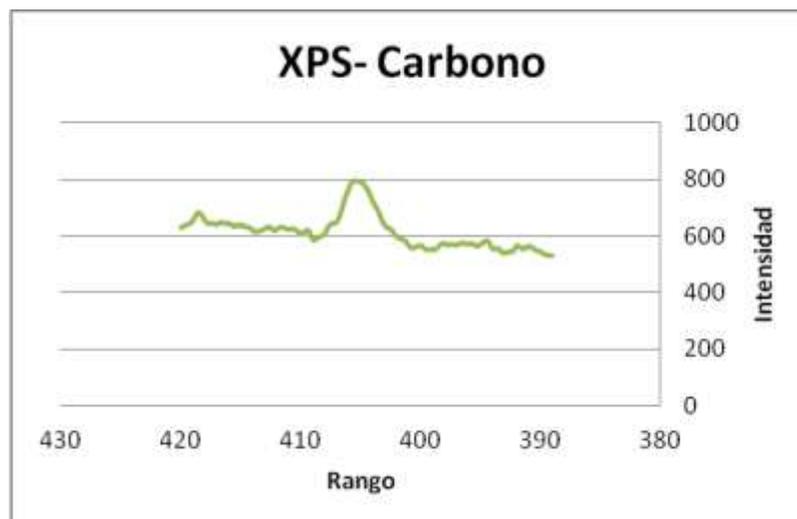
32.-Análisis XPS de Nitrógeno para 22.



33.-Análisis XPS de Oxígeno para 22.



34.-Análisis XPS de Carbono para 22.



35.- Análisis Elemental de 22

Teóricos: C, 65.88%; H, 5.24%; N, 24.26%; O, 4.62%

No.	Name	N [%]	C [%]	H [%]
11	JSA-C1	24.0	65.3	5.4

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: JSA-C1 Realizó: M.en C. Alejandra Núñez

Teóricos: C, 65.88%; H, 5.24%; N, 24.26%; O, 4.62% No.reg. 449

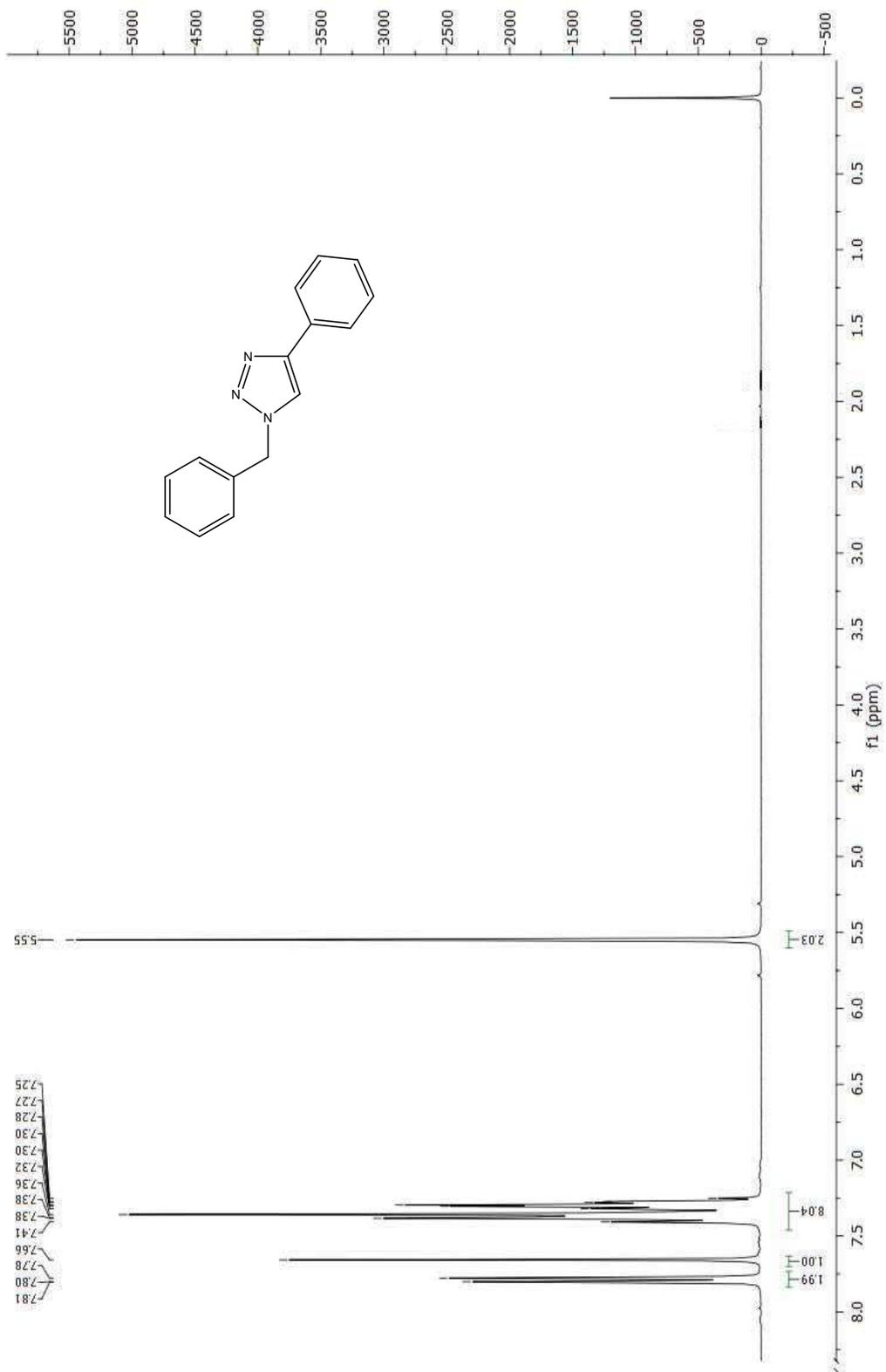
Text report

No.	Name	N [%]	C [%]	H [%]
11	JSA-C1	24.0	65.3	5.4

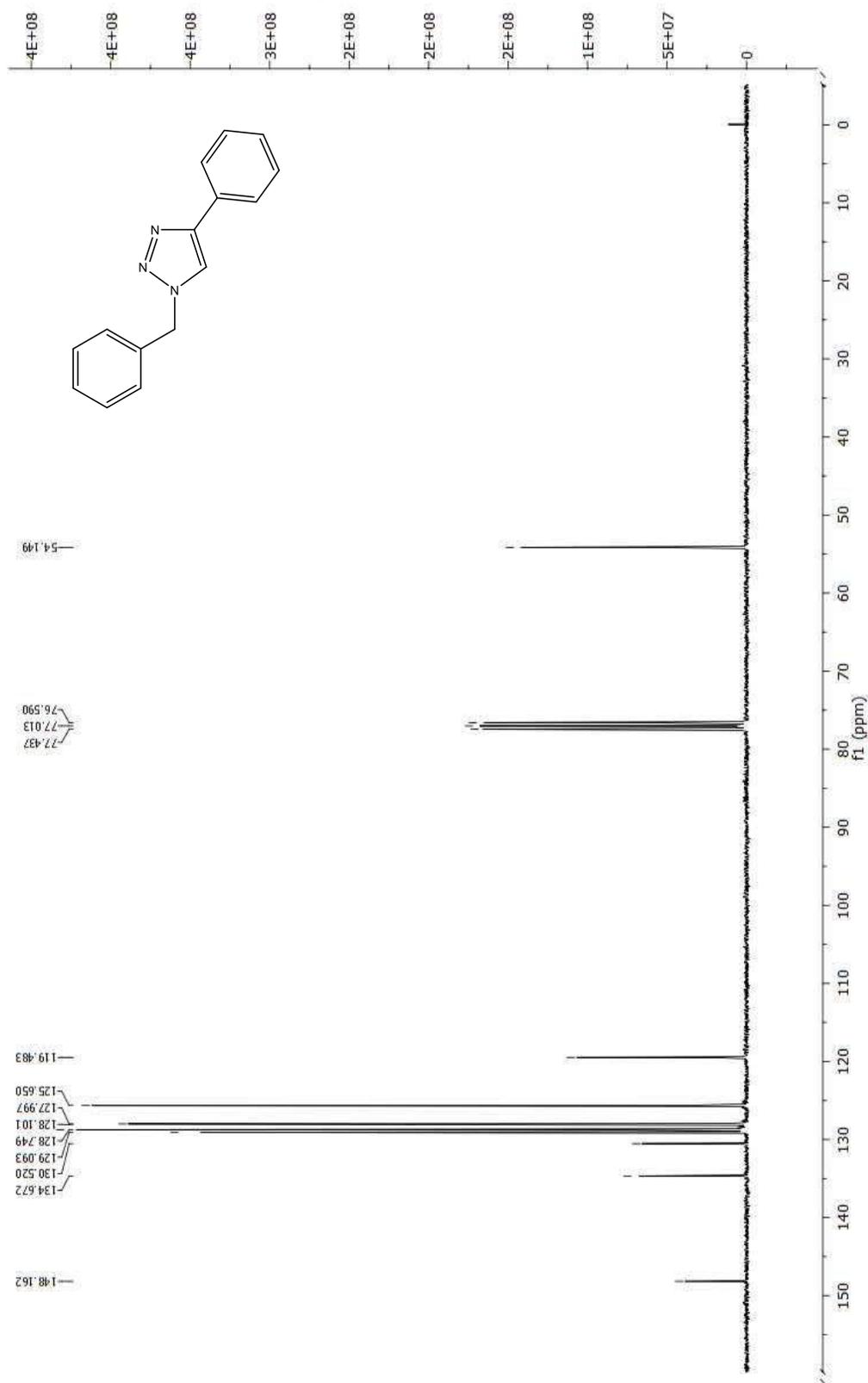
Name: eassuperuser, Access: VarioMICRO superuser

08/02/2013 15:32:05

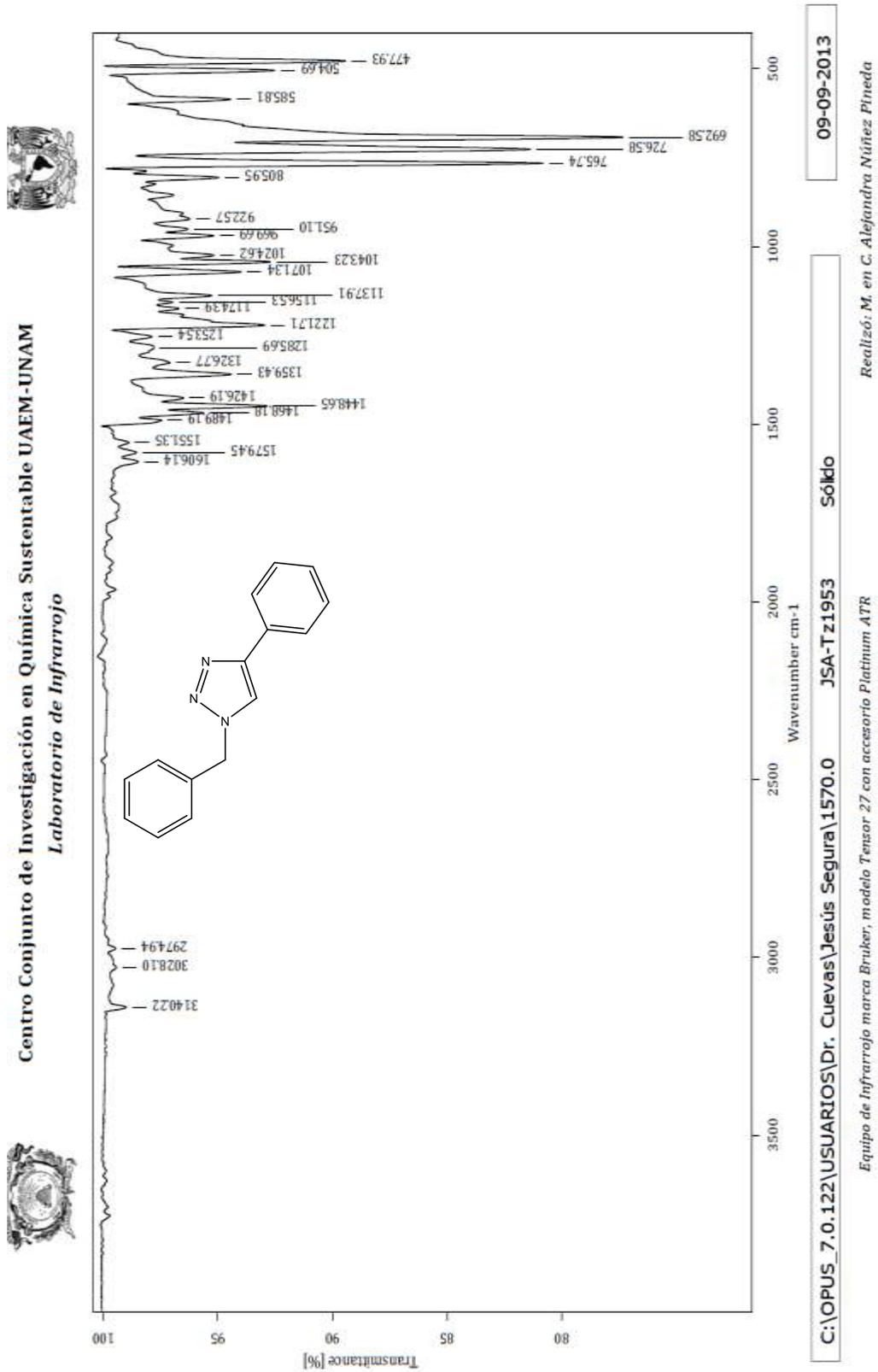
36.- Espectro de RMN ¹H de 23.



37.- Espectro de RMN ^{13}C de 23.



38.- Espectro de IR de 23.



39.- Espectro de masas de 23.



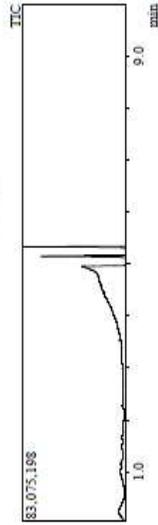
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



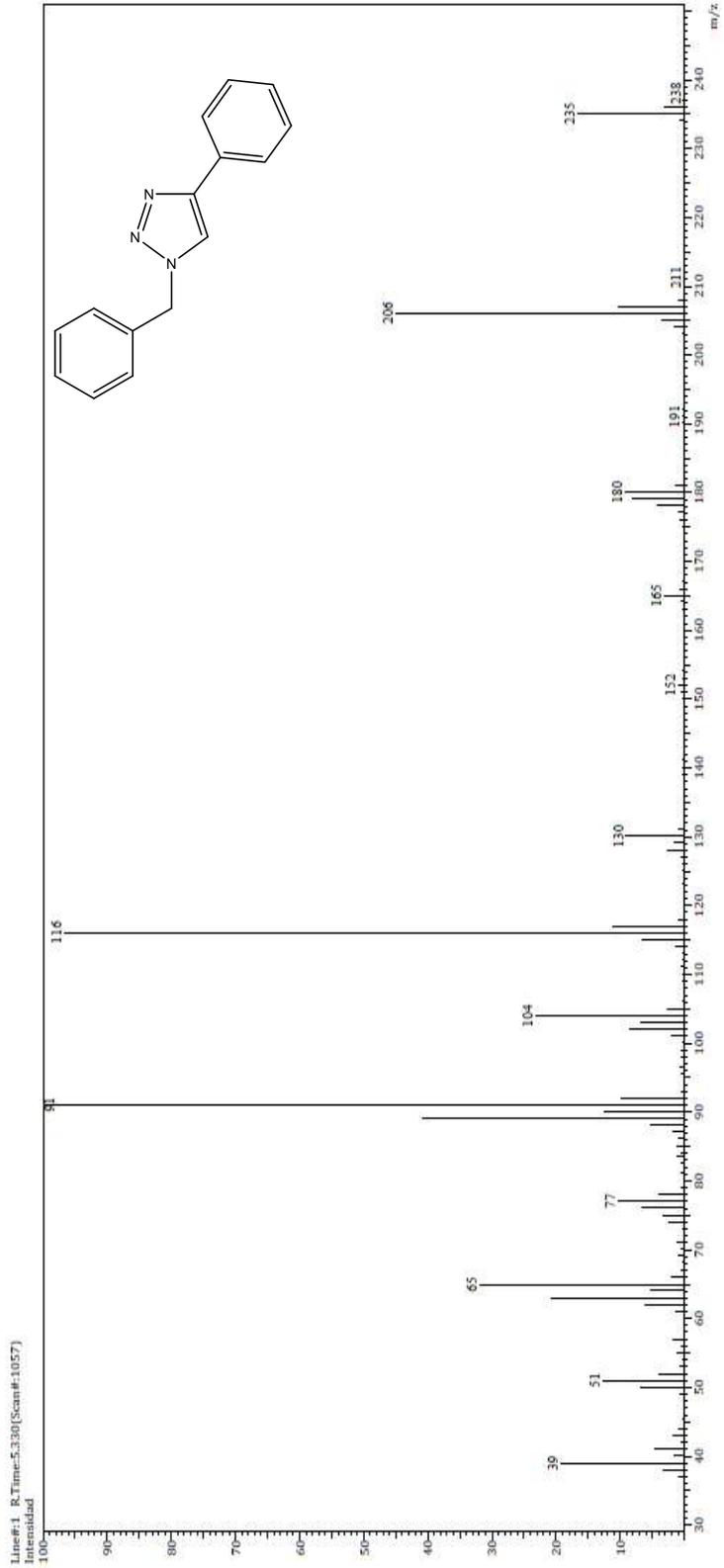
Información del Análisis

Fecha: 1/23/2013 4:51:09 PM
Número de registro: 0531
Nombre de la muestra: JSA-T1
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H13N3, 235 g/mol
Método de inyección: DI
Modo de ionización: EI

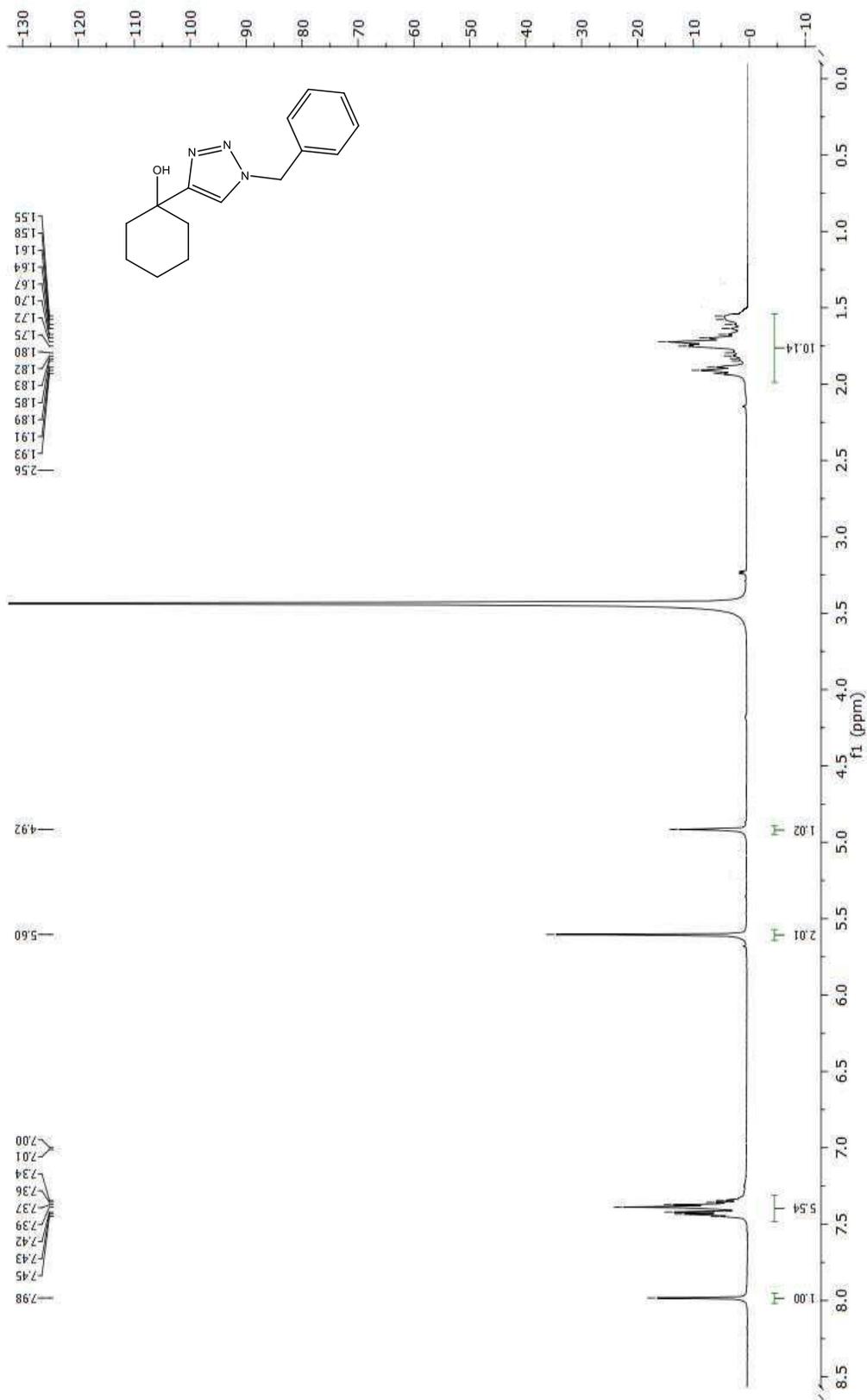
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesús Segura\0531_QGD
Sample File: C:\GCMSolution\Specimen\Dr. Erick Cuevas\0531_QGD
Tuning File: C:\GCMSolution\Software\Library\23012013-2.rgt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz



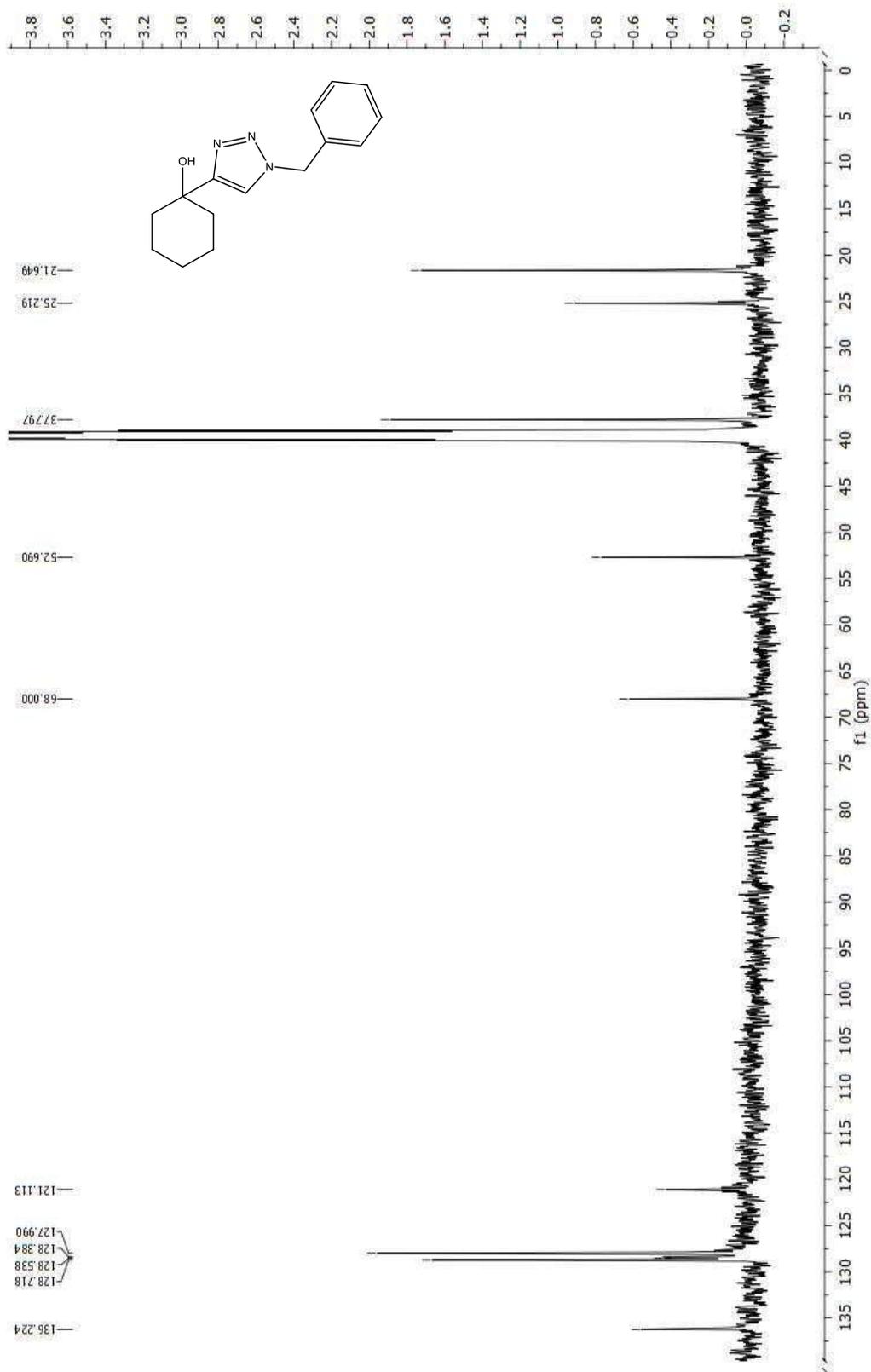
Espectro



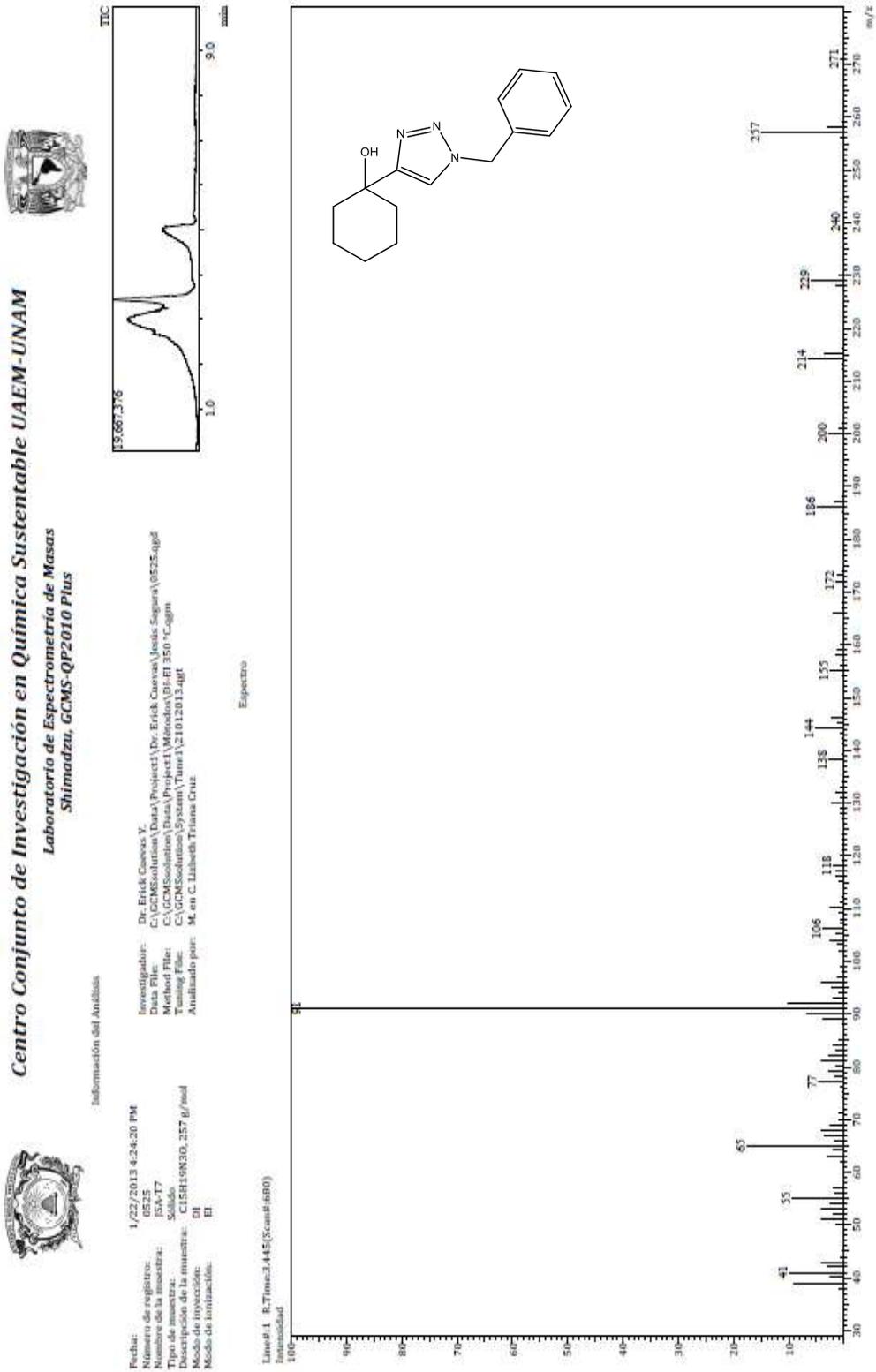
40.- Espectro de RMN ¹H de 24.



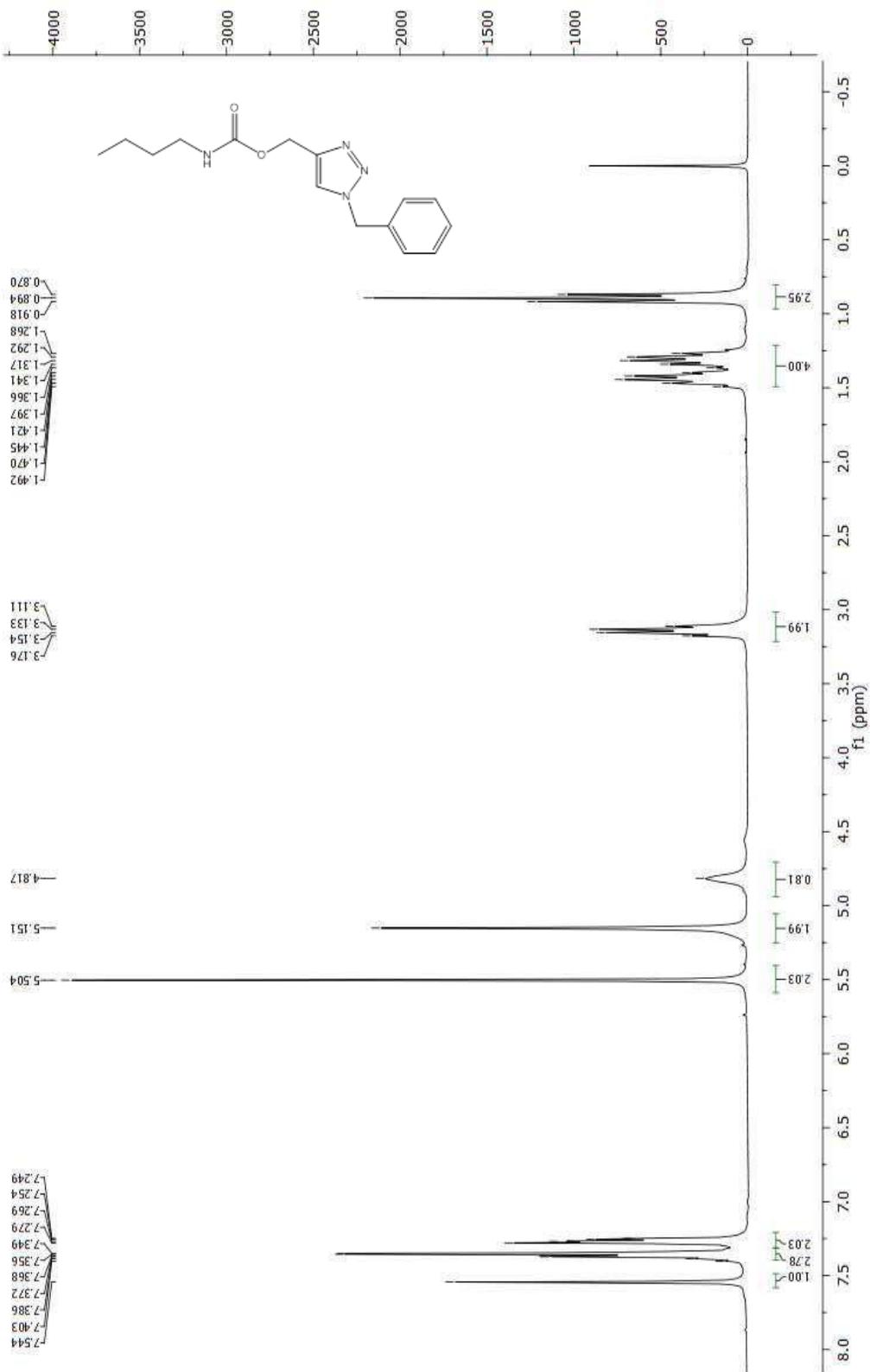
41.- Espectro de RMN ^{13}C de 24.



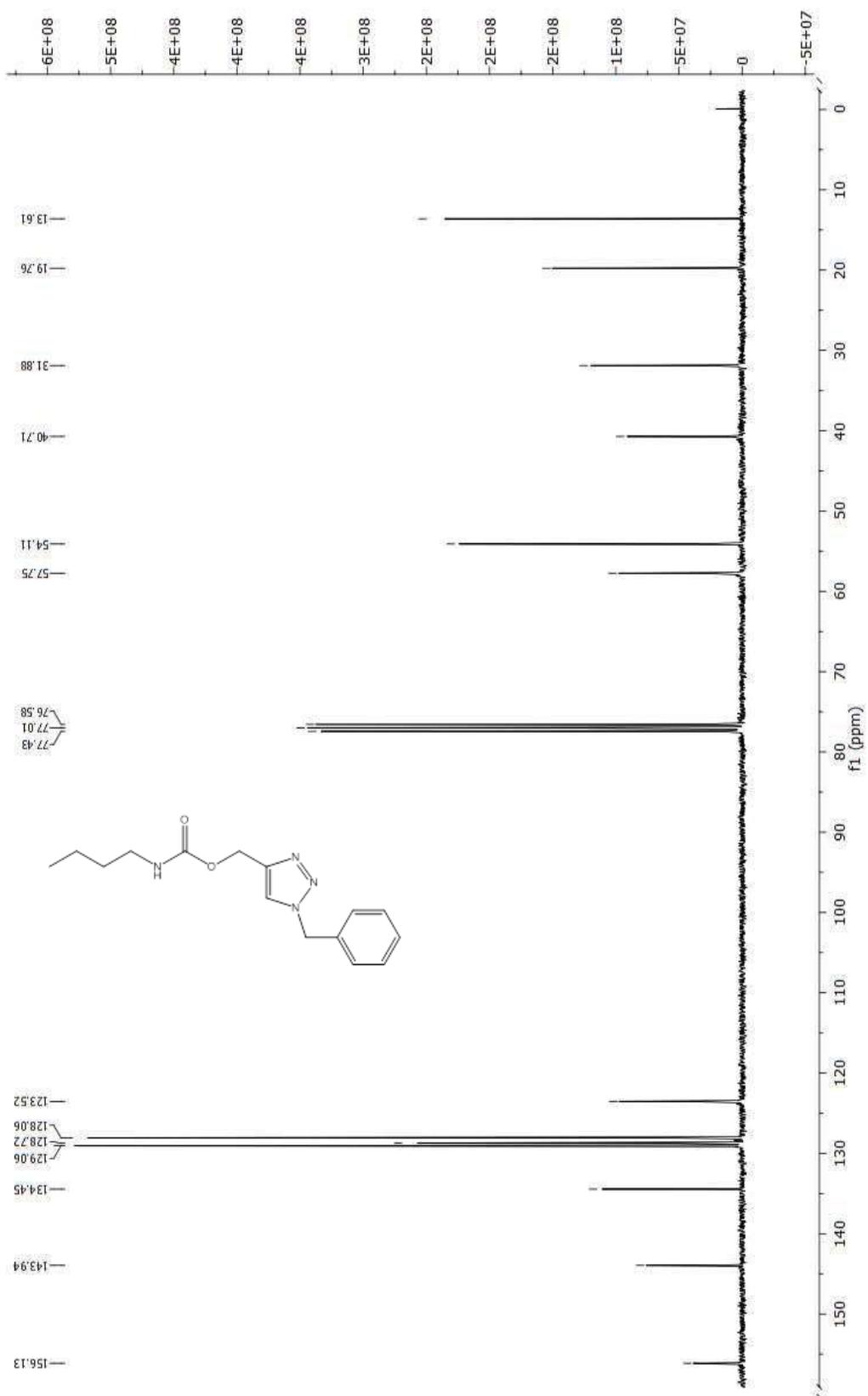
42.- Espectro de masas de 24.



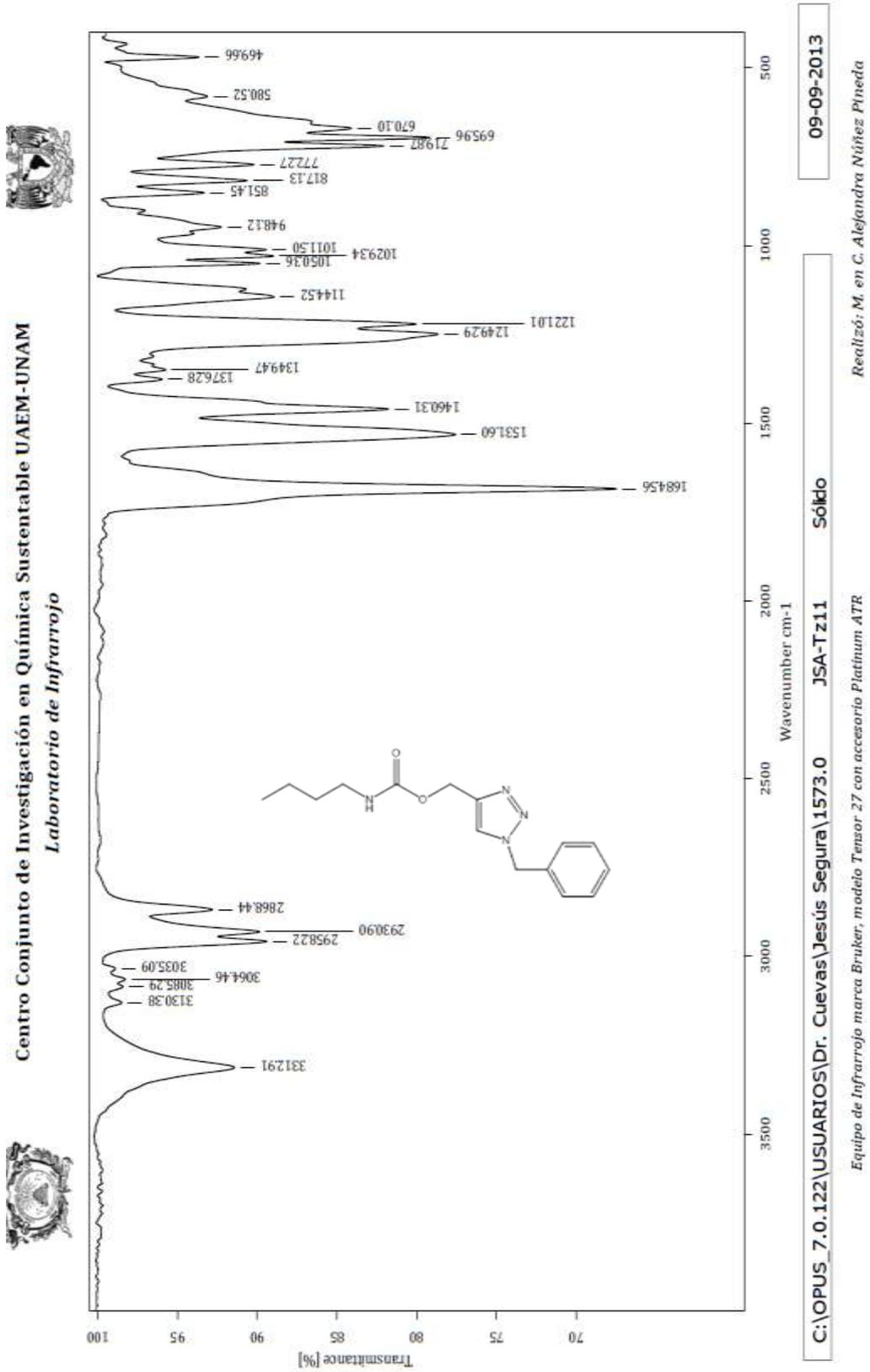
43.- Espectro de RMN ¹H de 25-b.



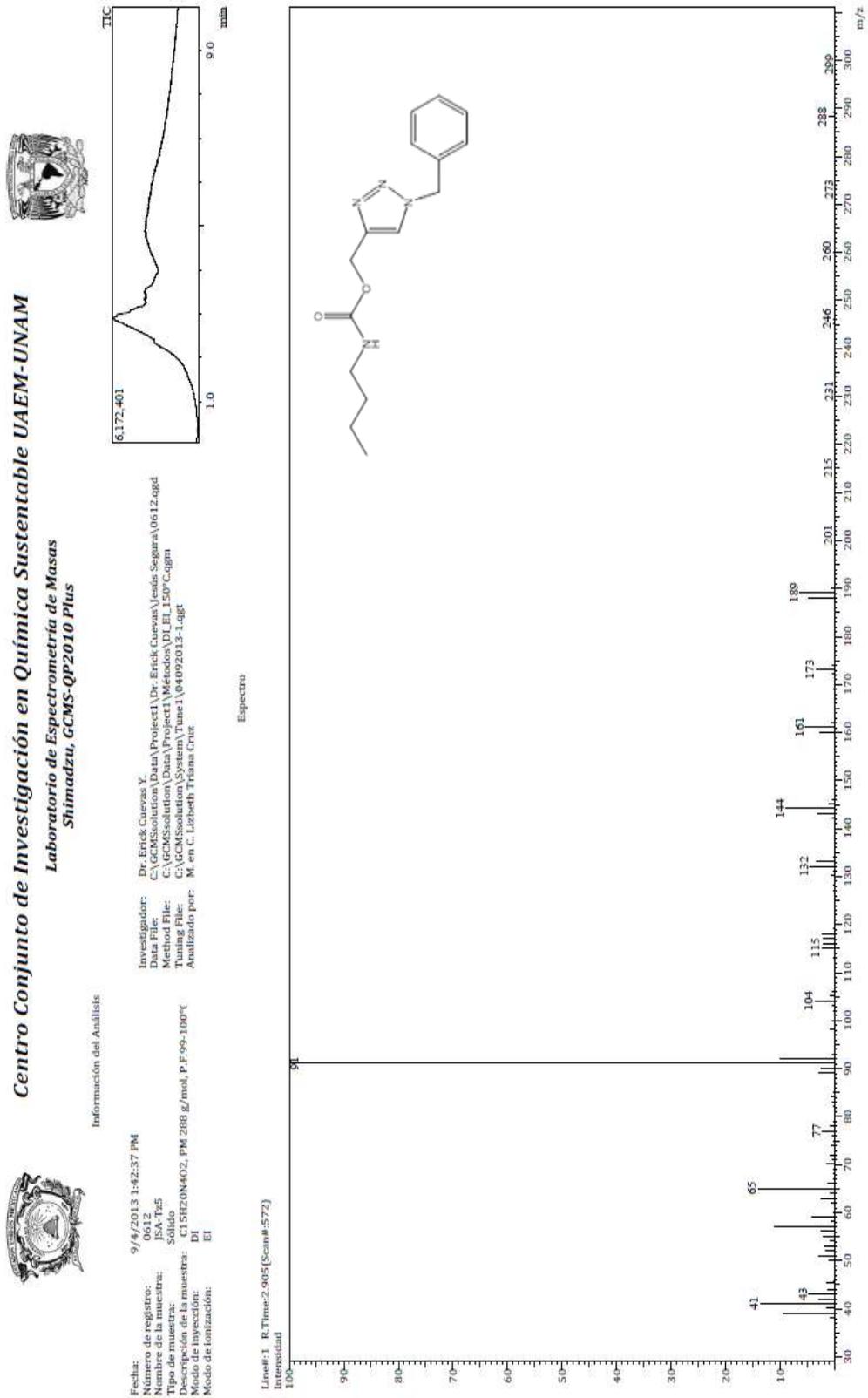
44.- Espectro de RMN ^{13}C de 25-b.



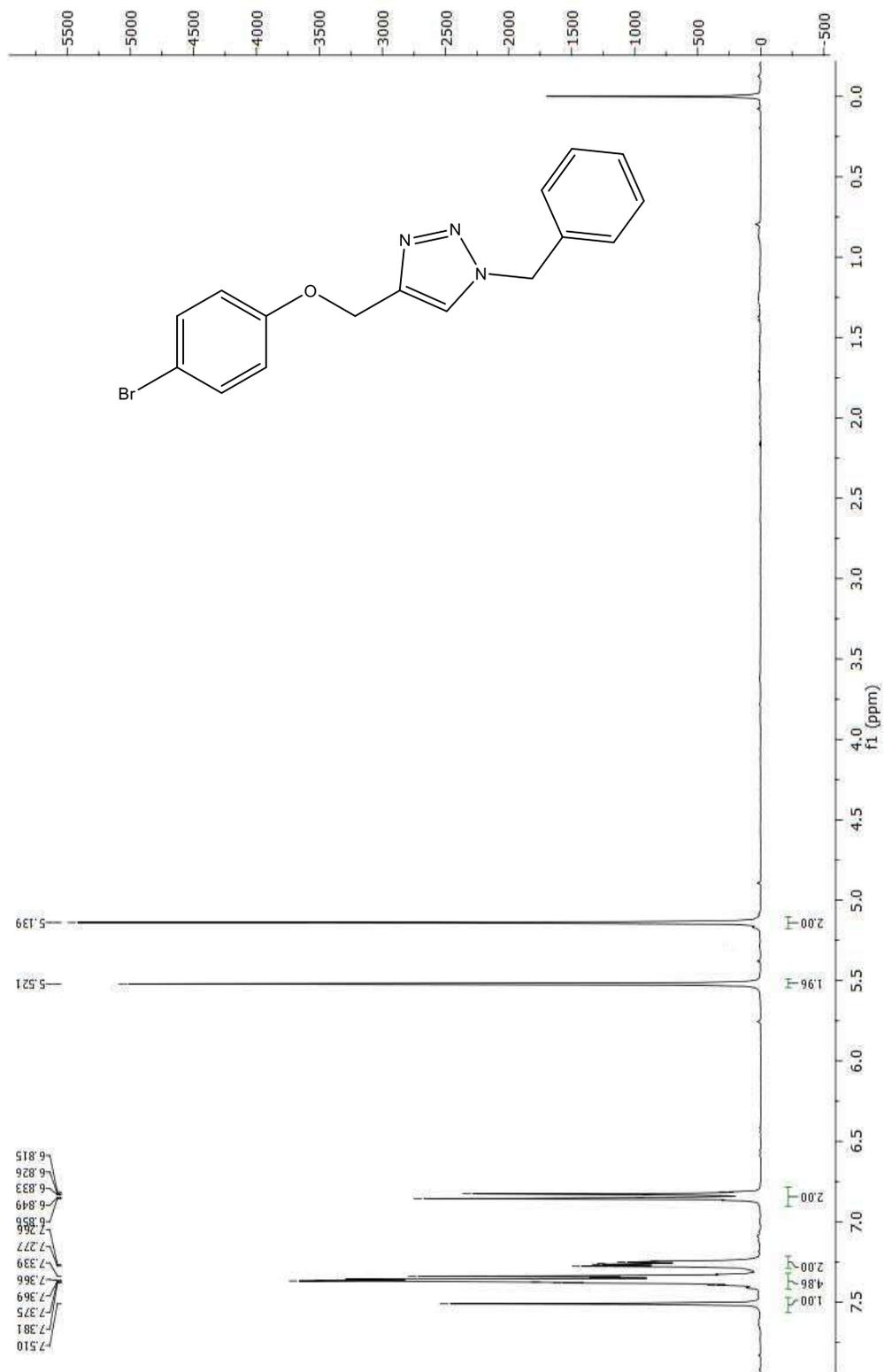
45.- Espectro de IR de 25-b.



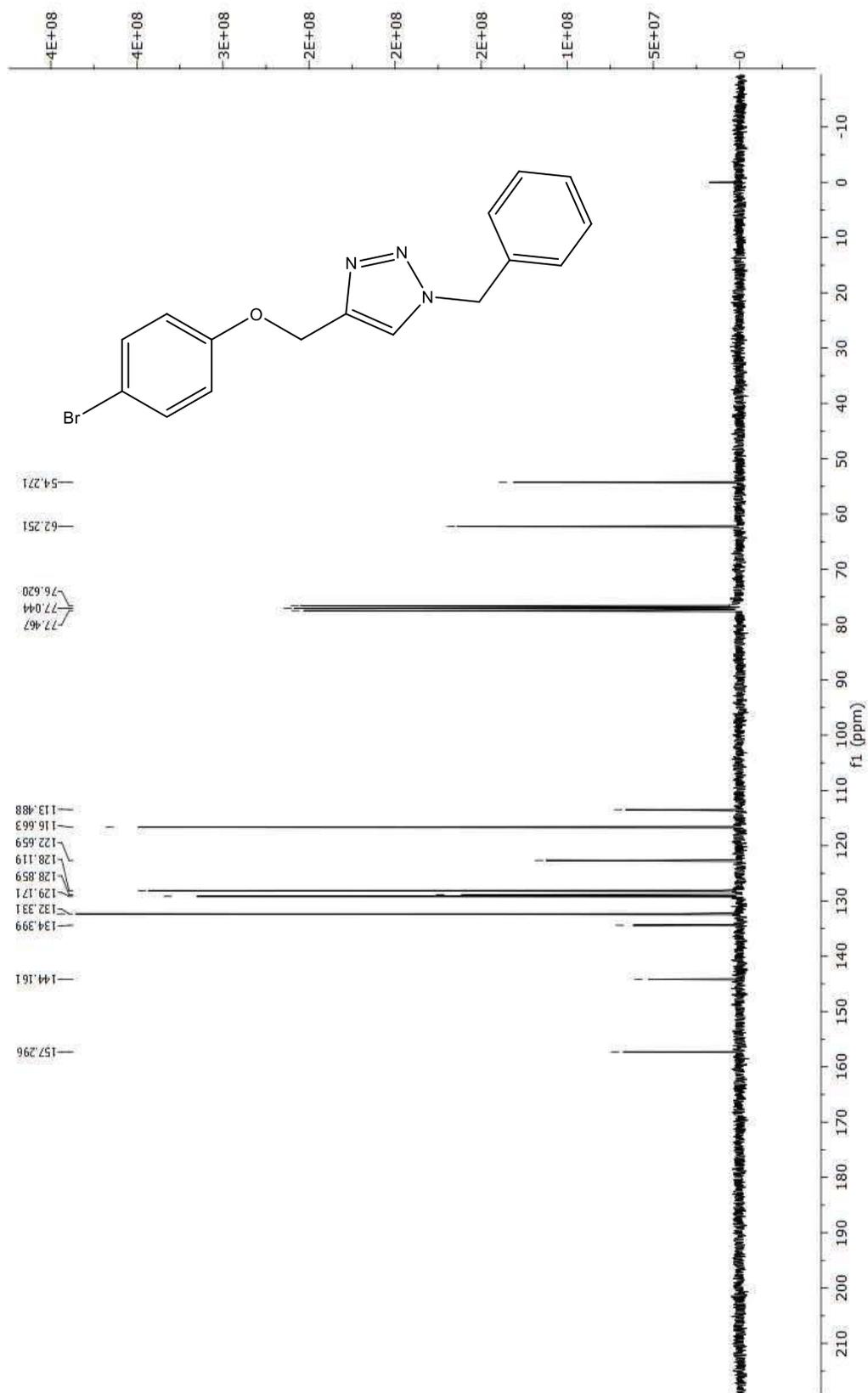
46.- Espectro de masas de 25-b.



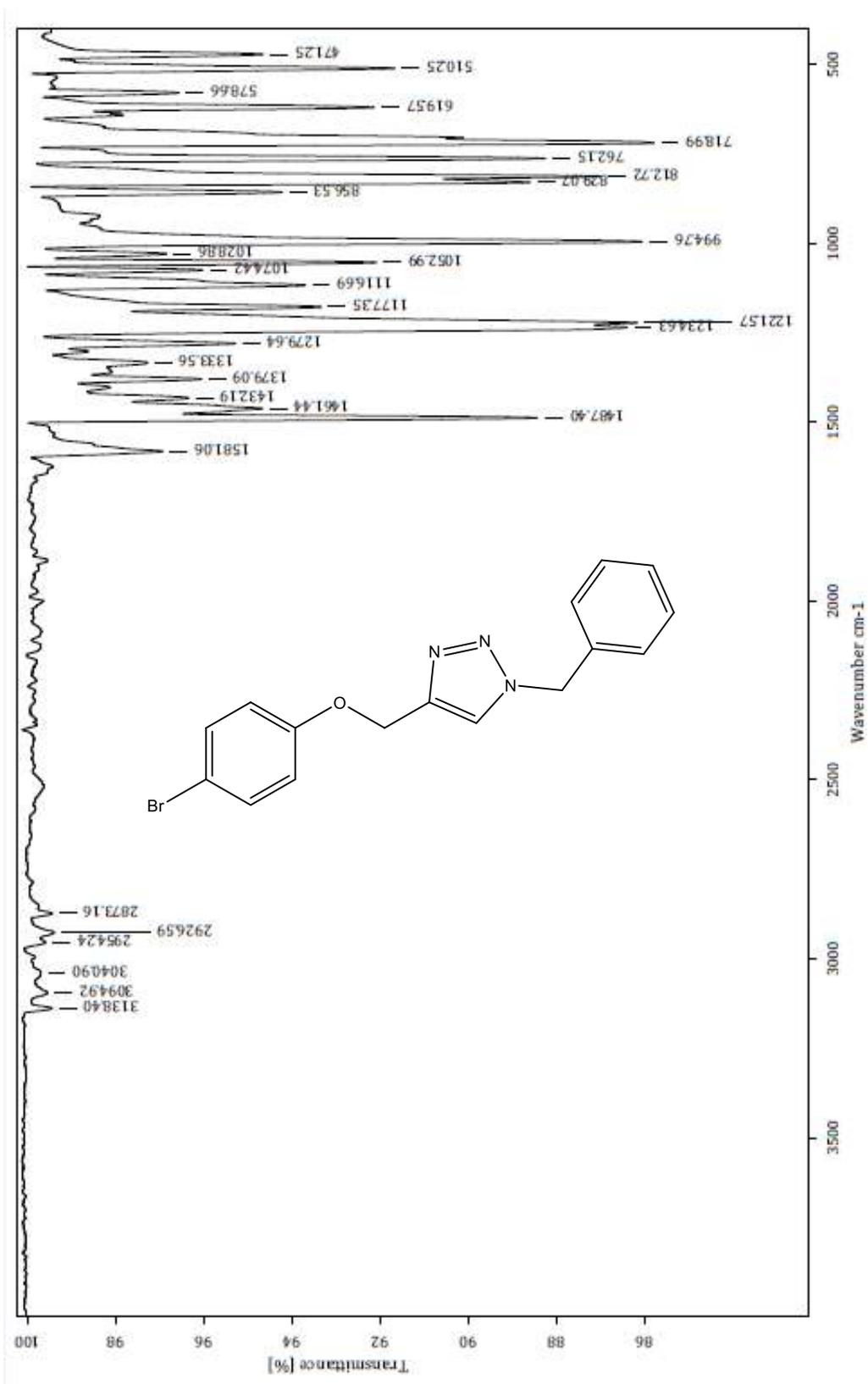
47.- Espectro de RMN ¹H de 26.



48.- Espectro de RMN ^{13}C de 26.



49.- Espectro de IR de 26.



50.- Espectro de masas de 26.



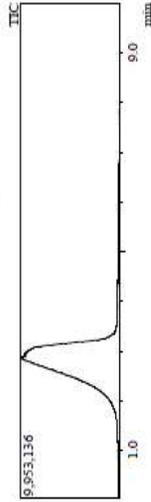
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



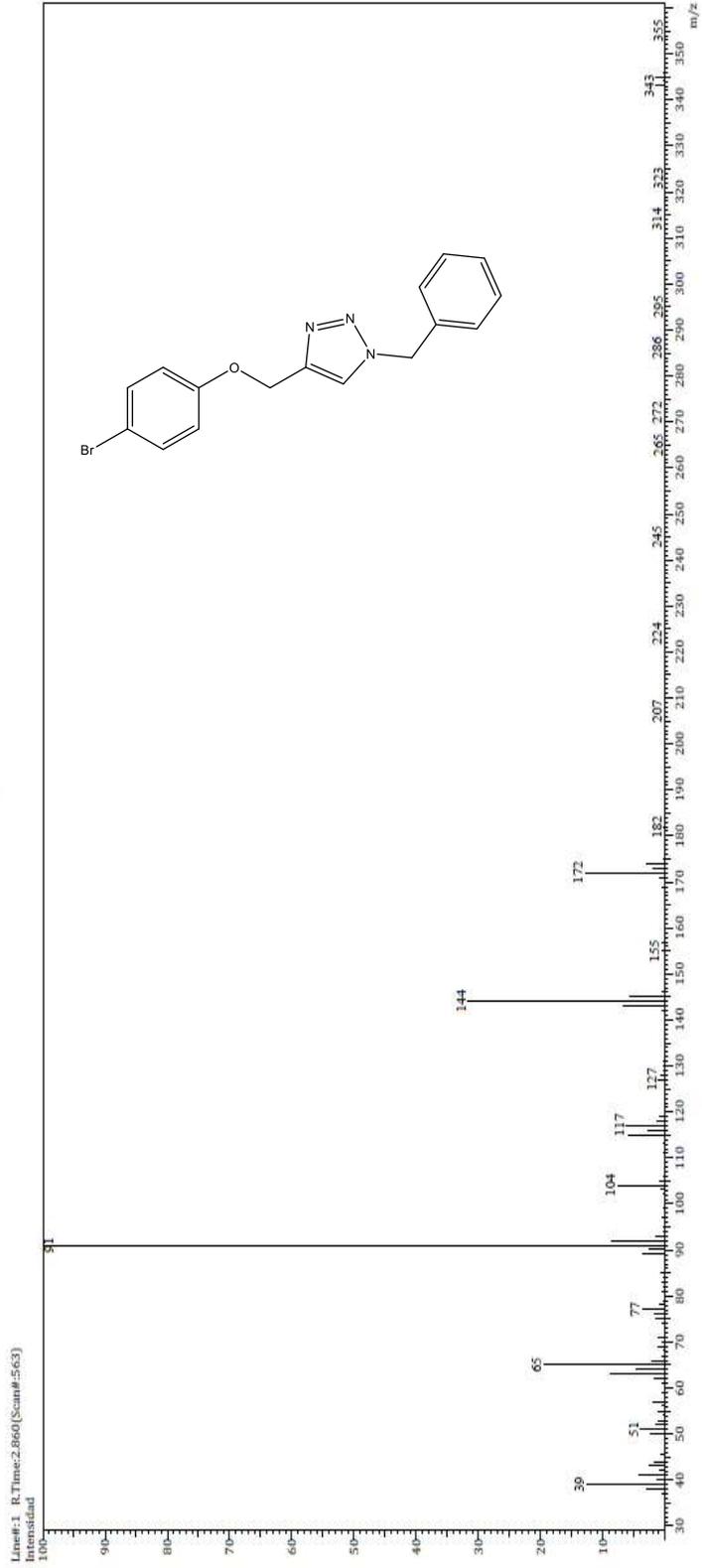
Información del Análisis

Fecha: 9/10/2013 9:42:51 AM
Número de registro: 0621
Nombre de la muestra: JSA-Tx7
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: Cl 6H14BrN3O, PM: 343 g/mol, P.F.: 130°C
Modo de inyección: EI
Modo de ionización: EI

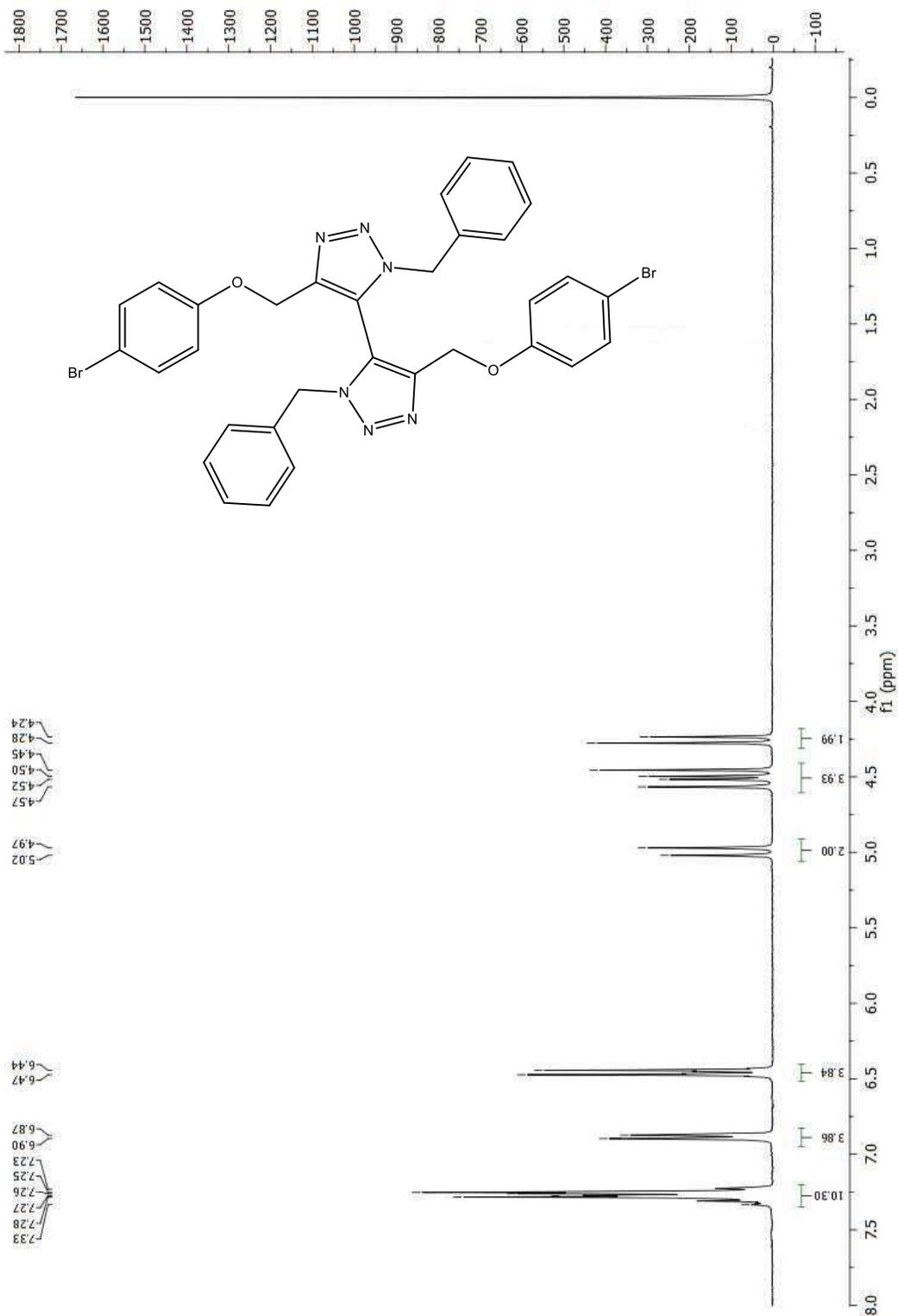
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0621.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0621.qgd
Analysis File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0621.qgd
Analizado por: M. en C. Lilibeth Triana Cruz



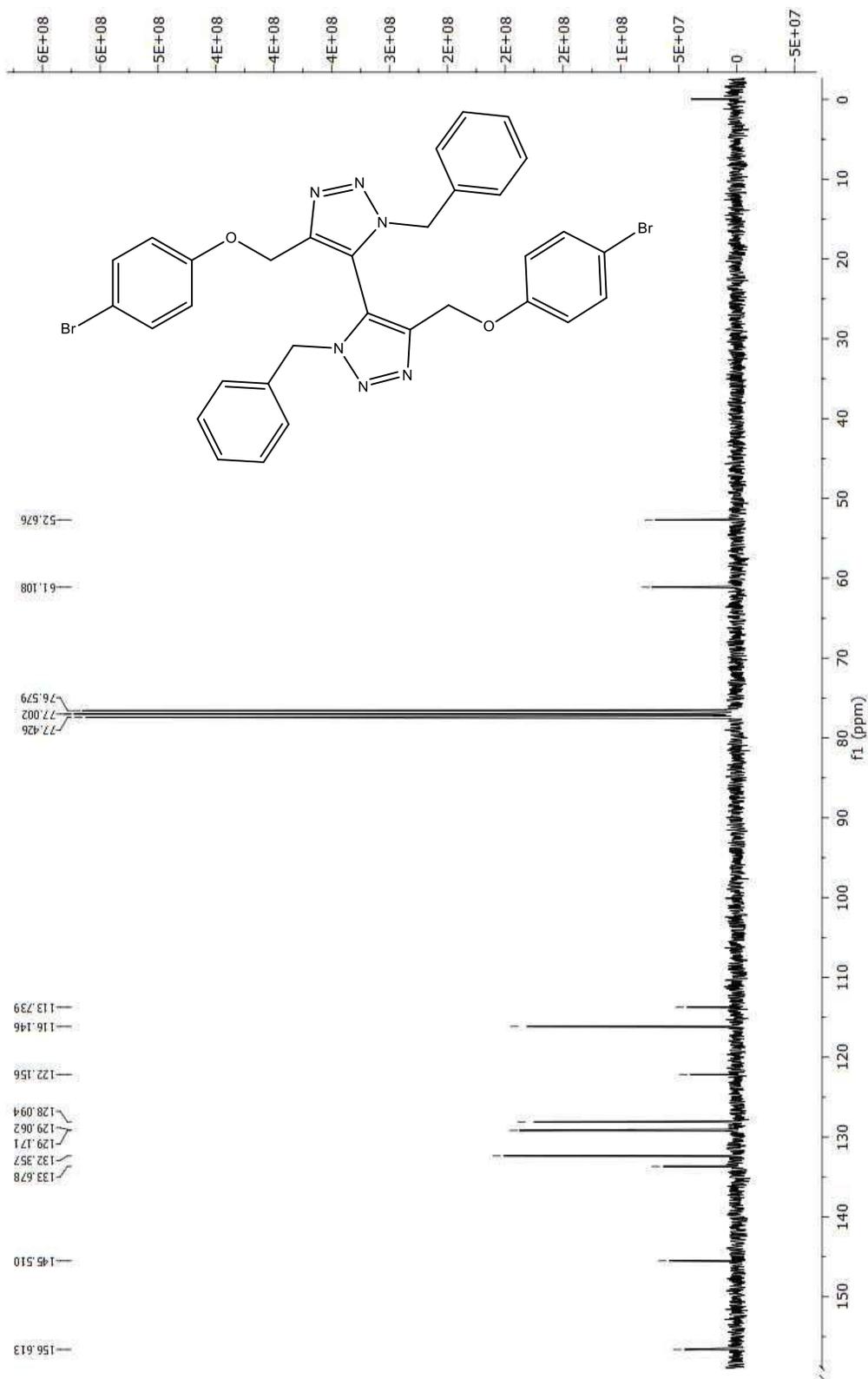
Espectro



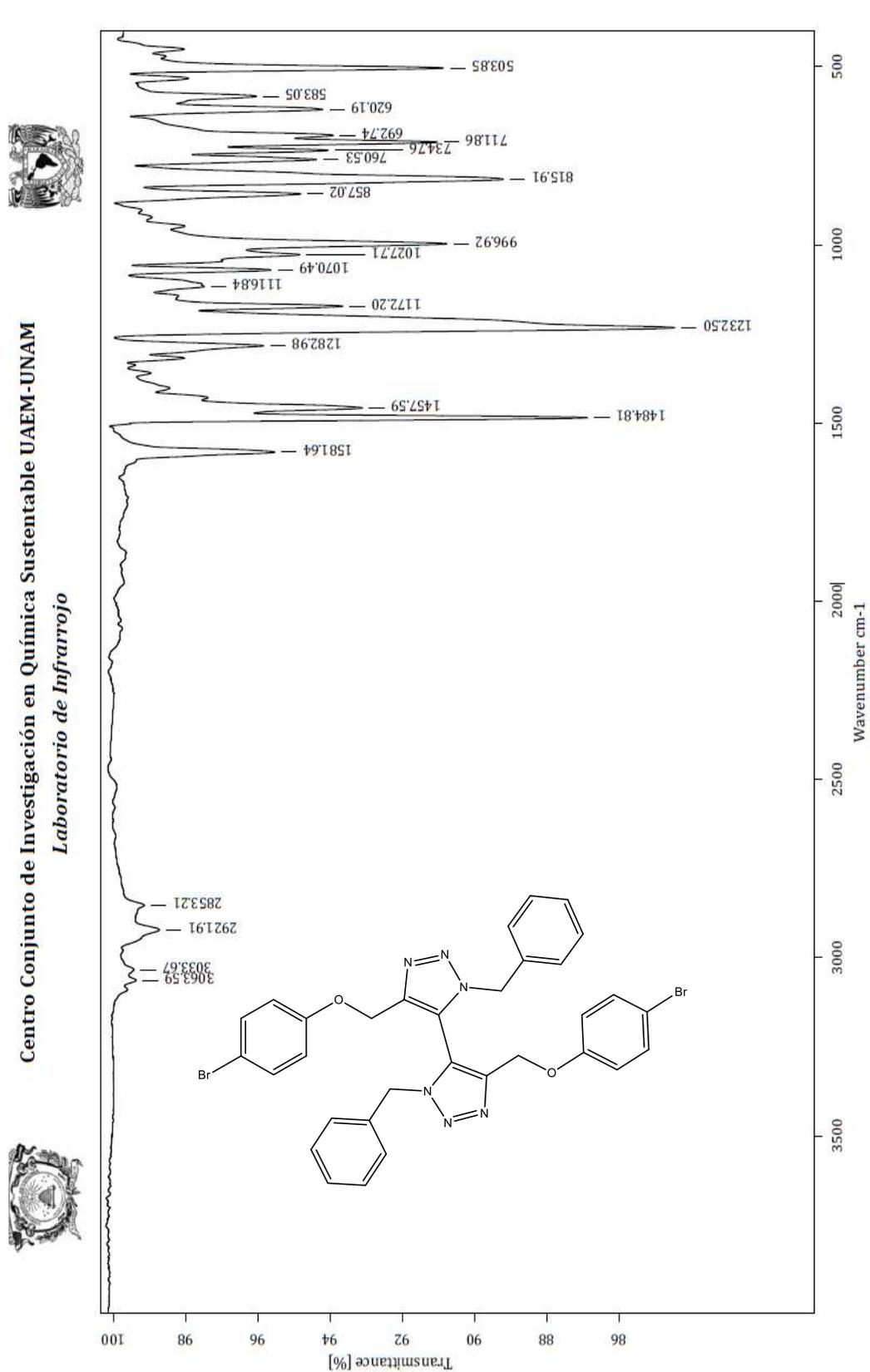
51.- Espectro de RMN ¹H de 26-b.



52.- Espectro de RMN ¹³C de 26-b.

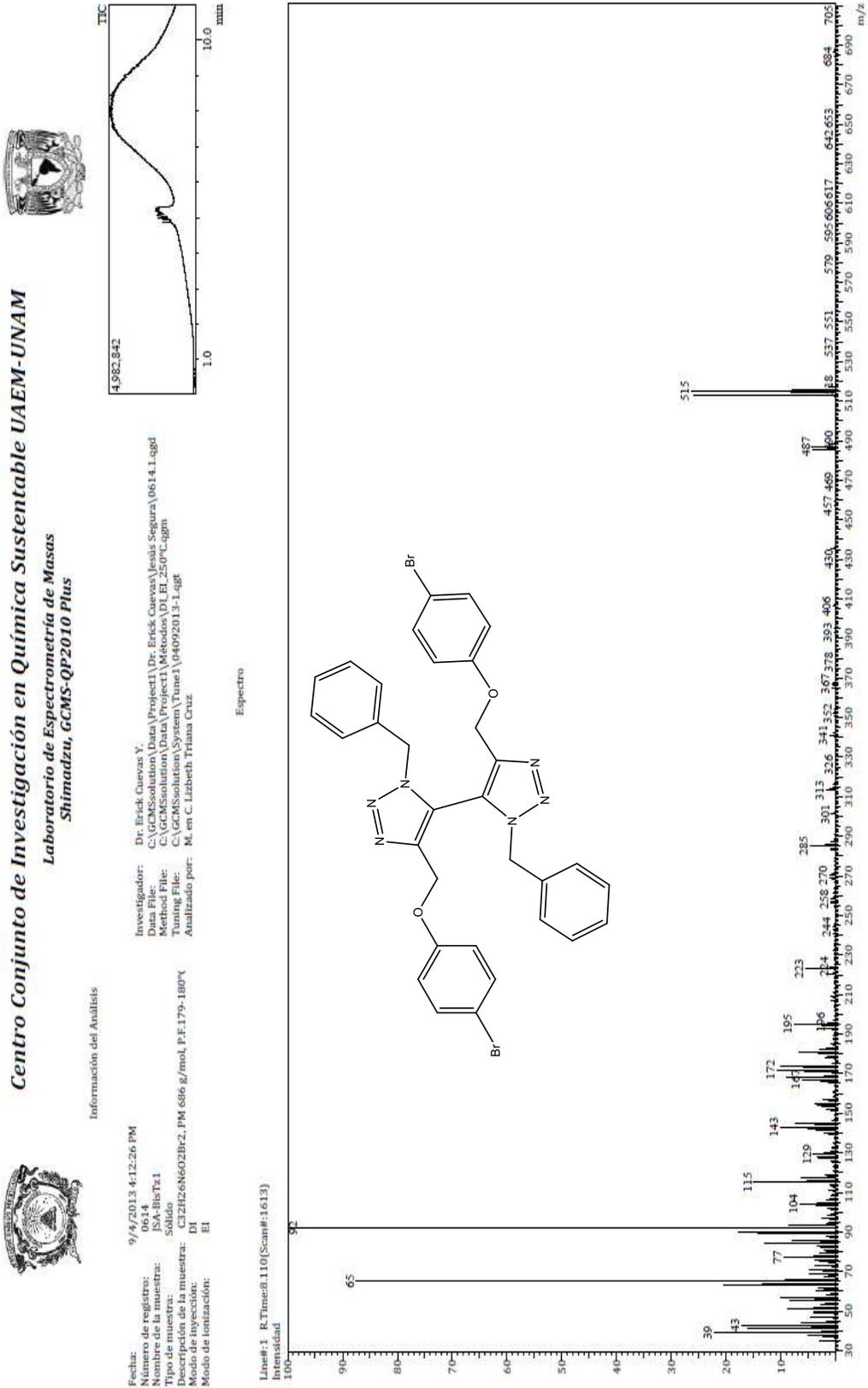


53.- Espectro de IR de 26-b.

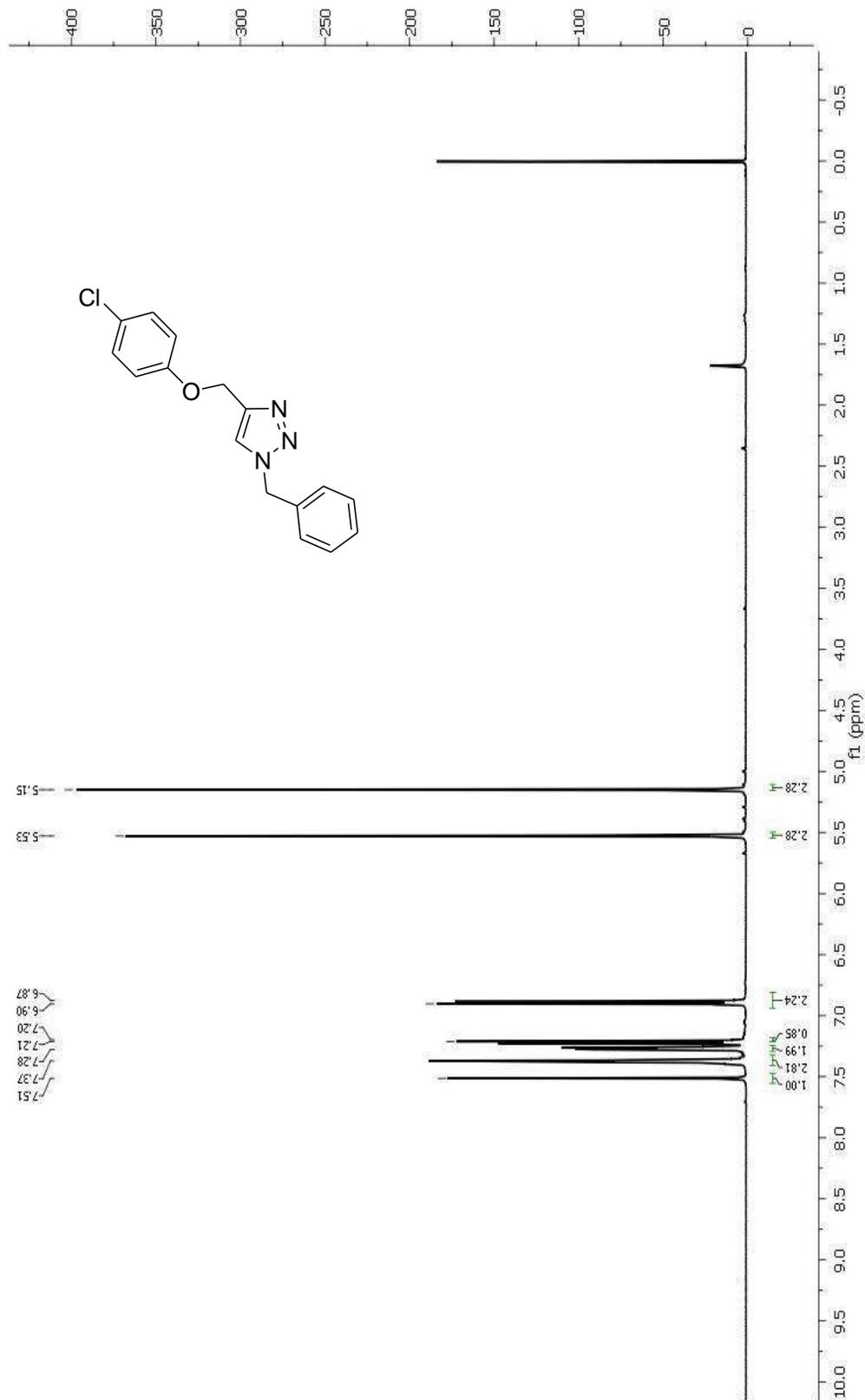


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo

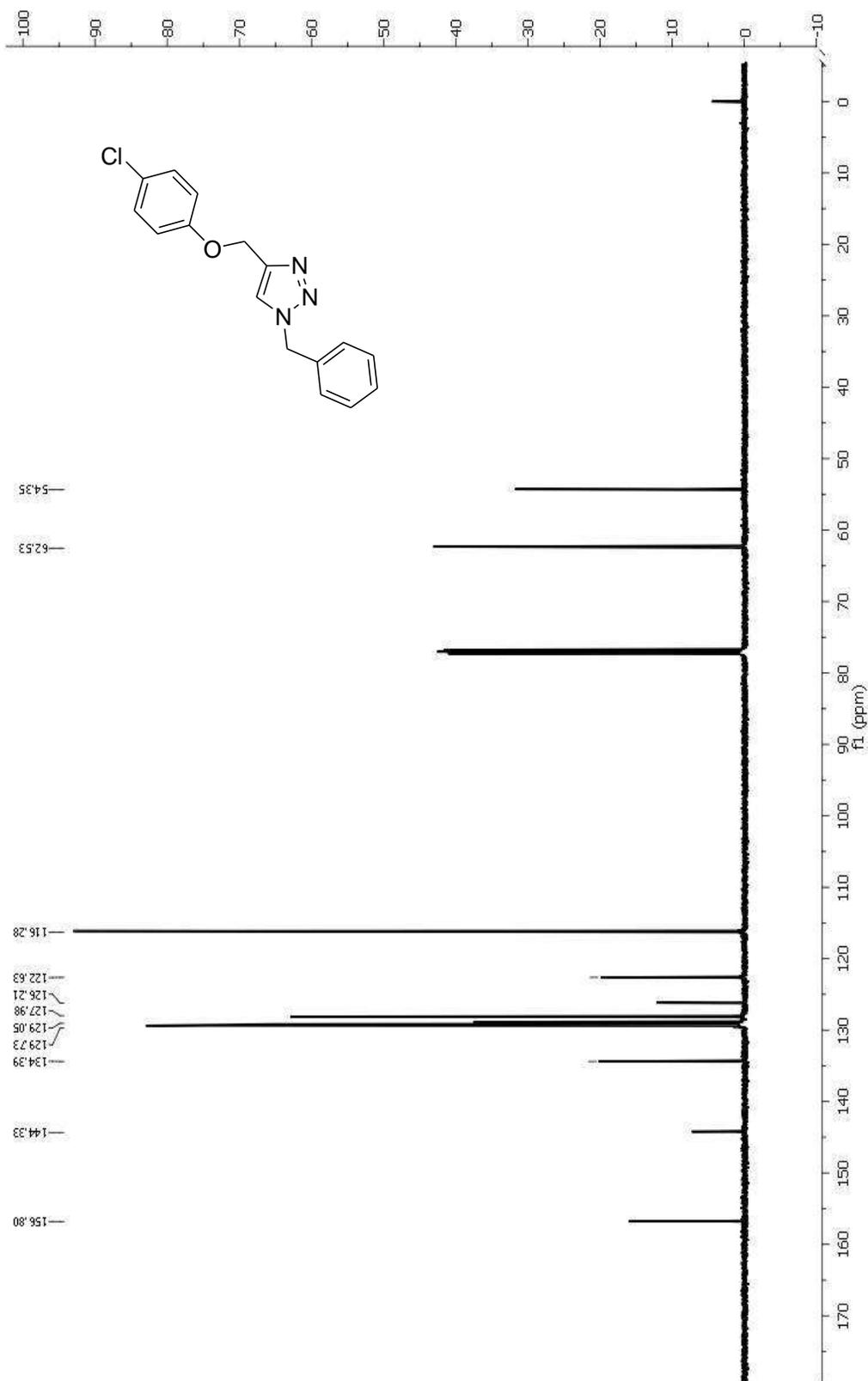
54.- Espectro de masas de 26-b.



55.- Espectro de RMN ¹H de 27.



56.- Espectro de RMN ^{13}C de 27.



57.- Espectro de masas de 27.

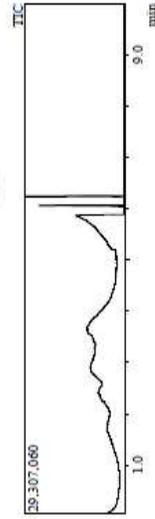
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



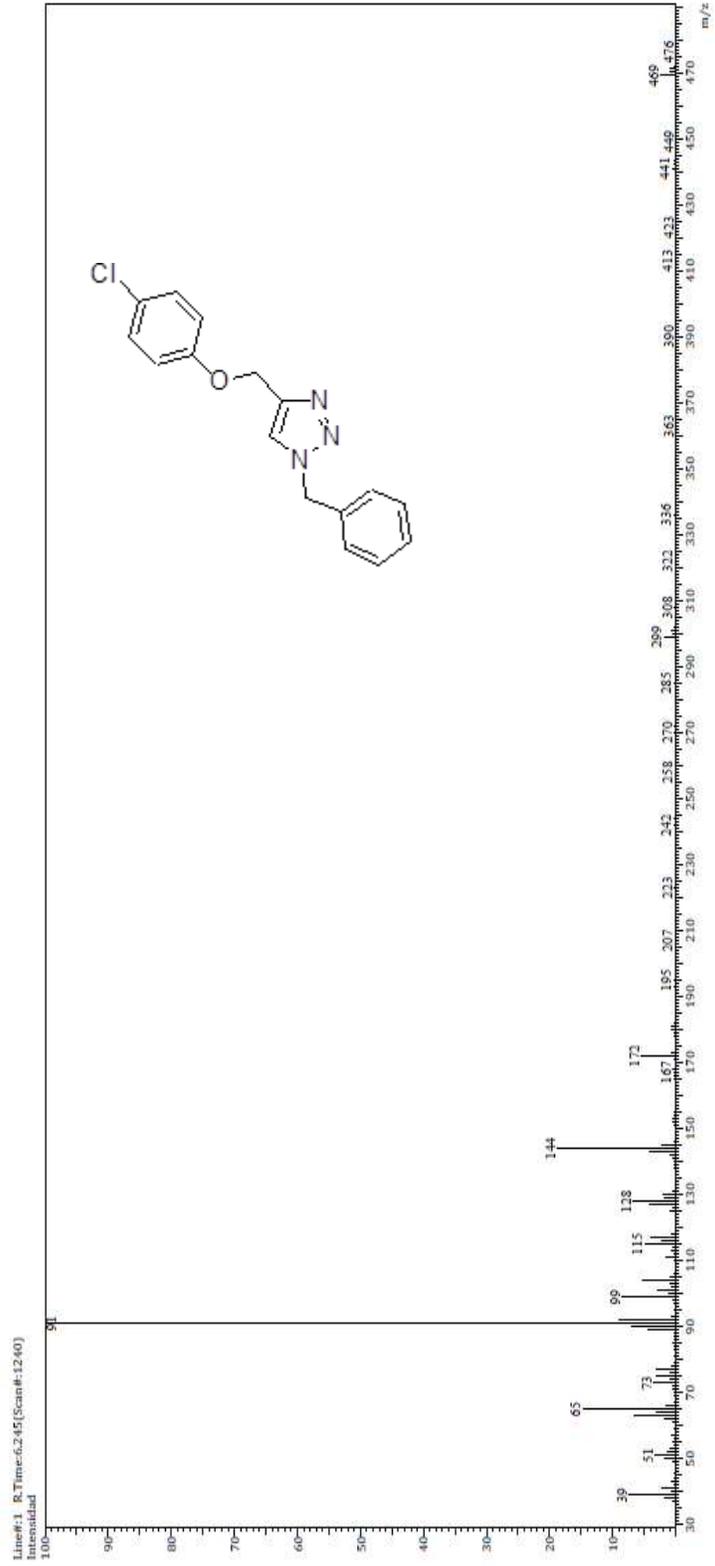
Información del Análisis

Fecha: 1/22/2013 2:29:13 PM
Número de registro: 0523
Nombre de la muestra: JSA-T4C1
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C16H14N3OCl, 299 g/mol
Método de inyección: EI
Modo de ionización: EI

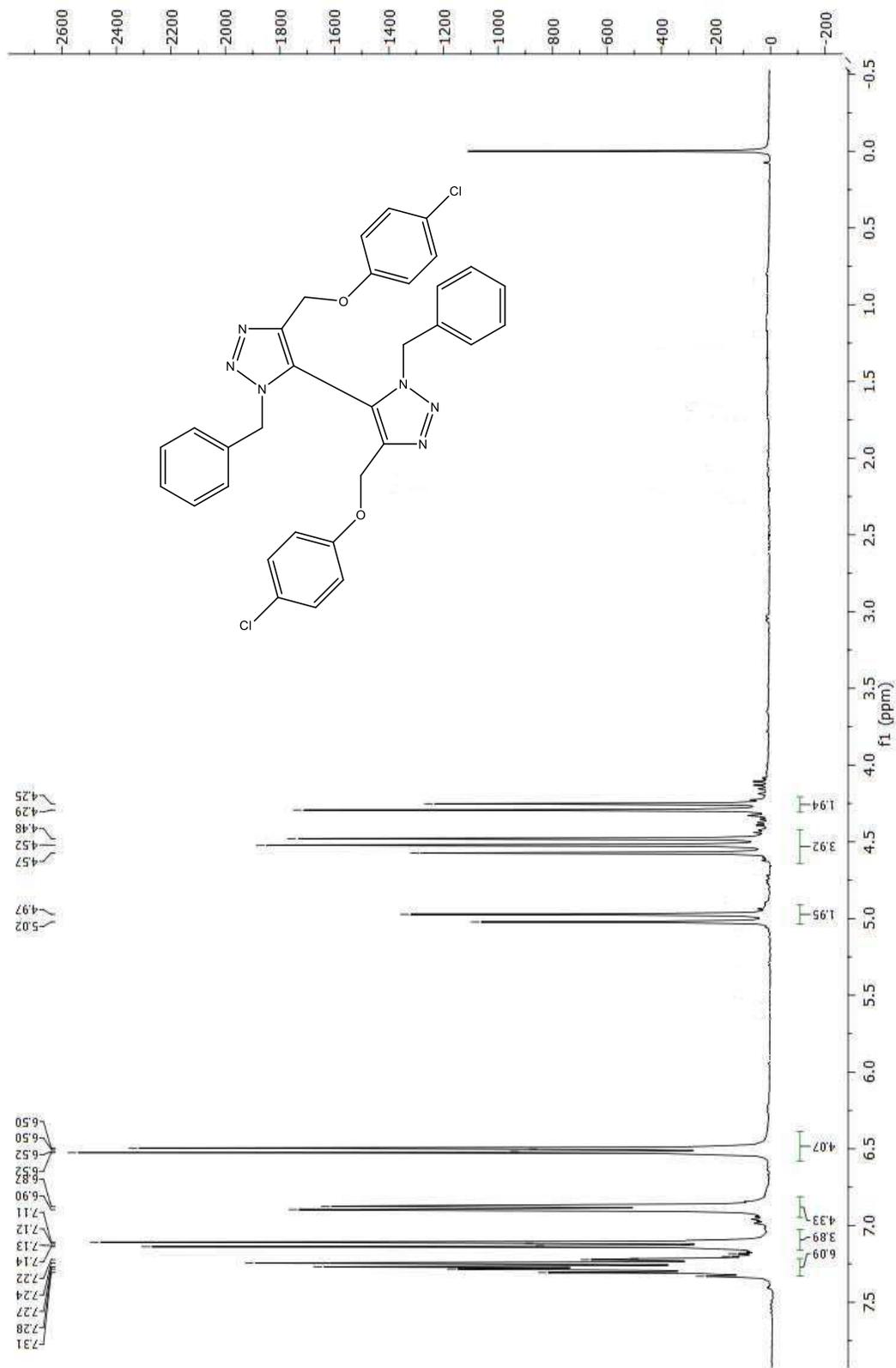
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Leads Segura\0523.sgd
Result File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Leads Segura\0523.sgd
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



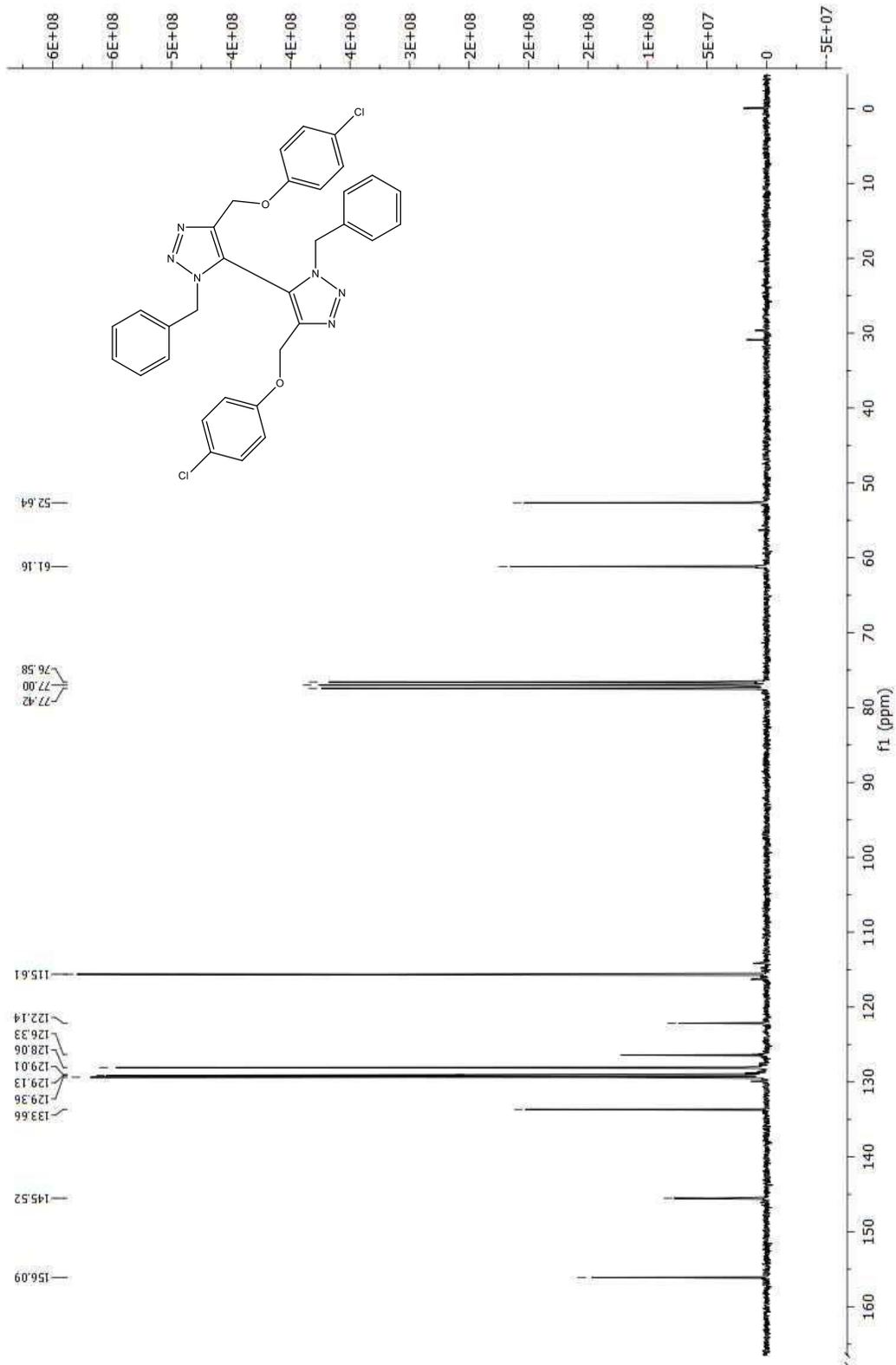
Espectro



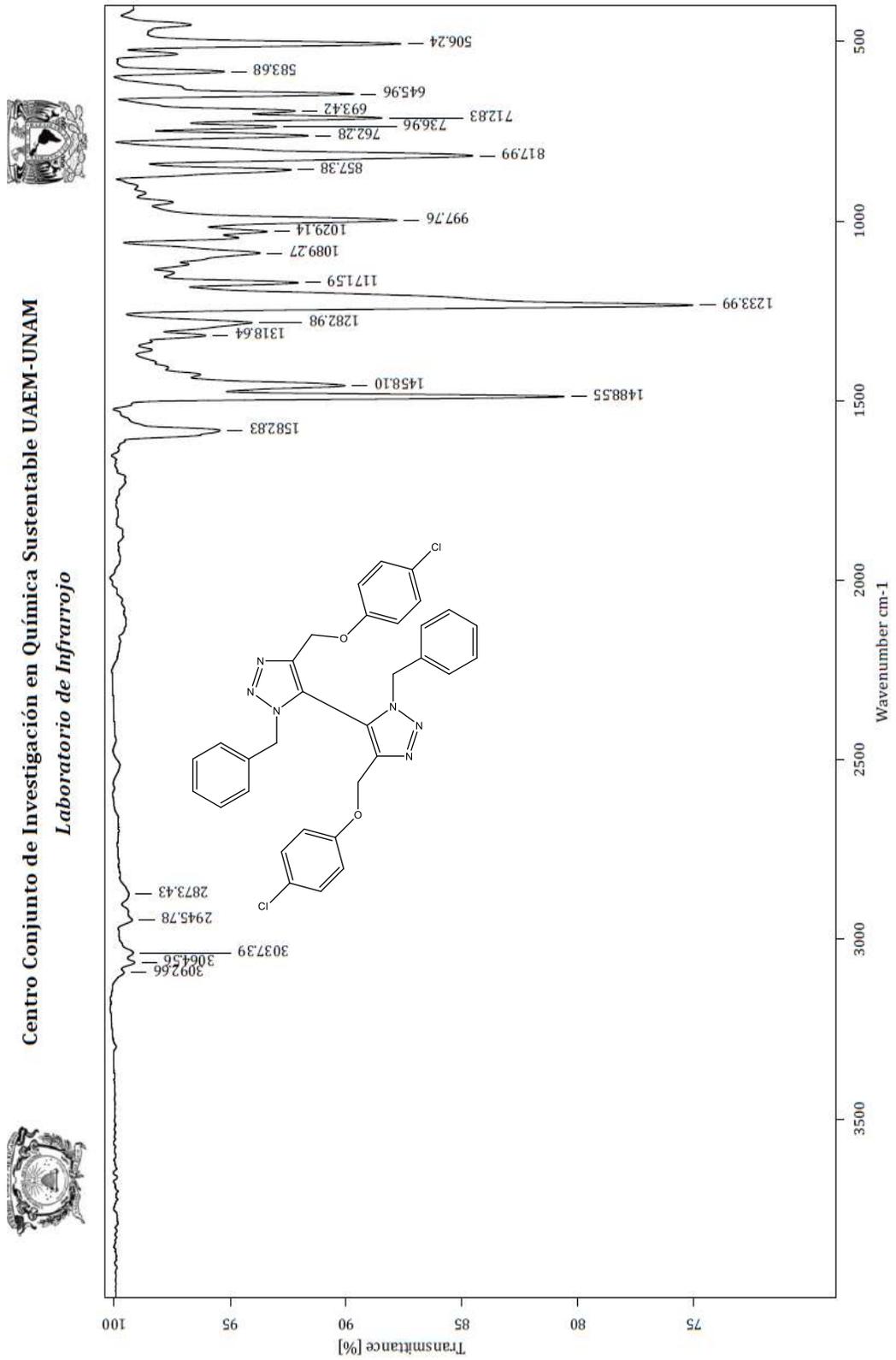
58.- Espectro de RMN ¹H de 27-b.



59.- Espectro de RMN ^{13}C de 27-b.



60.- Espectro de IR de 27-b.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo

61.- Espectro de masas de 27-b.

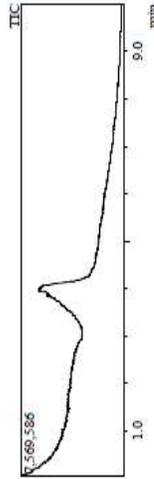
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



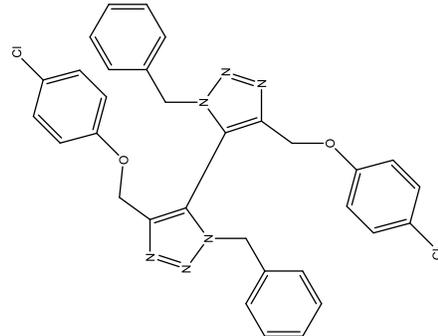
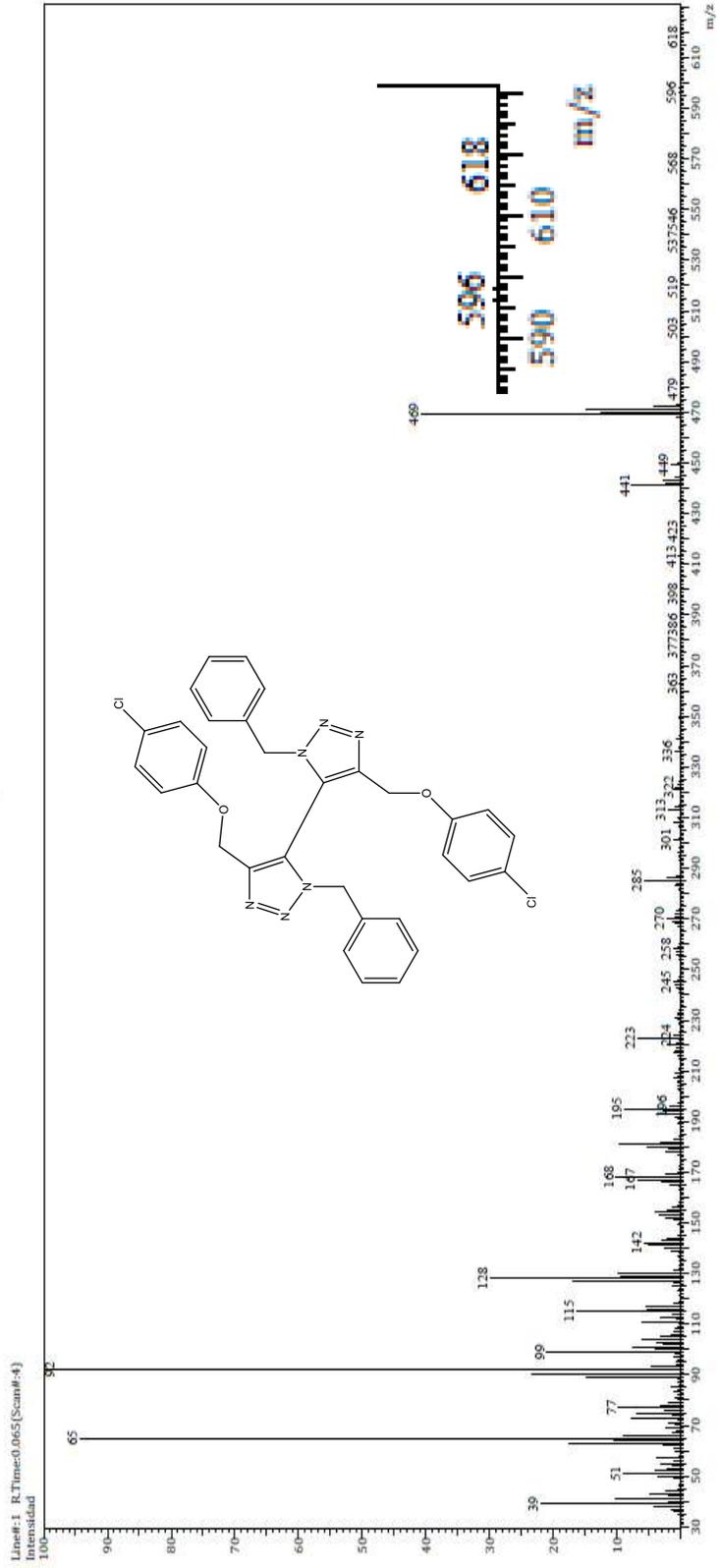
Información del Análisis

Fecha: 9/10/2013 10:24:44 AM
 Número de registro: 0622
 Nombre de la muestra: ISA-TzB
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C₂₃H₂₂O₂N₆Cl₂, PM: 596 g/mol, P.F. 151°C
 Modo de inyección: EI
 Modo de ionización: EI

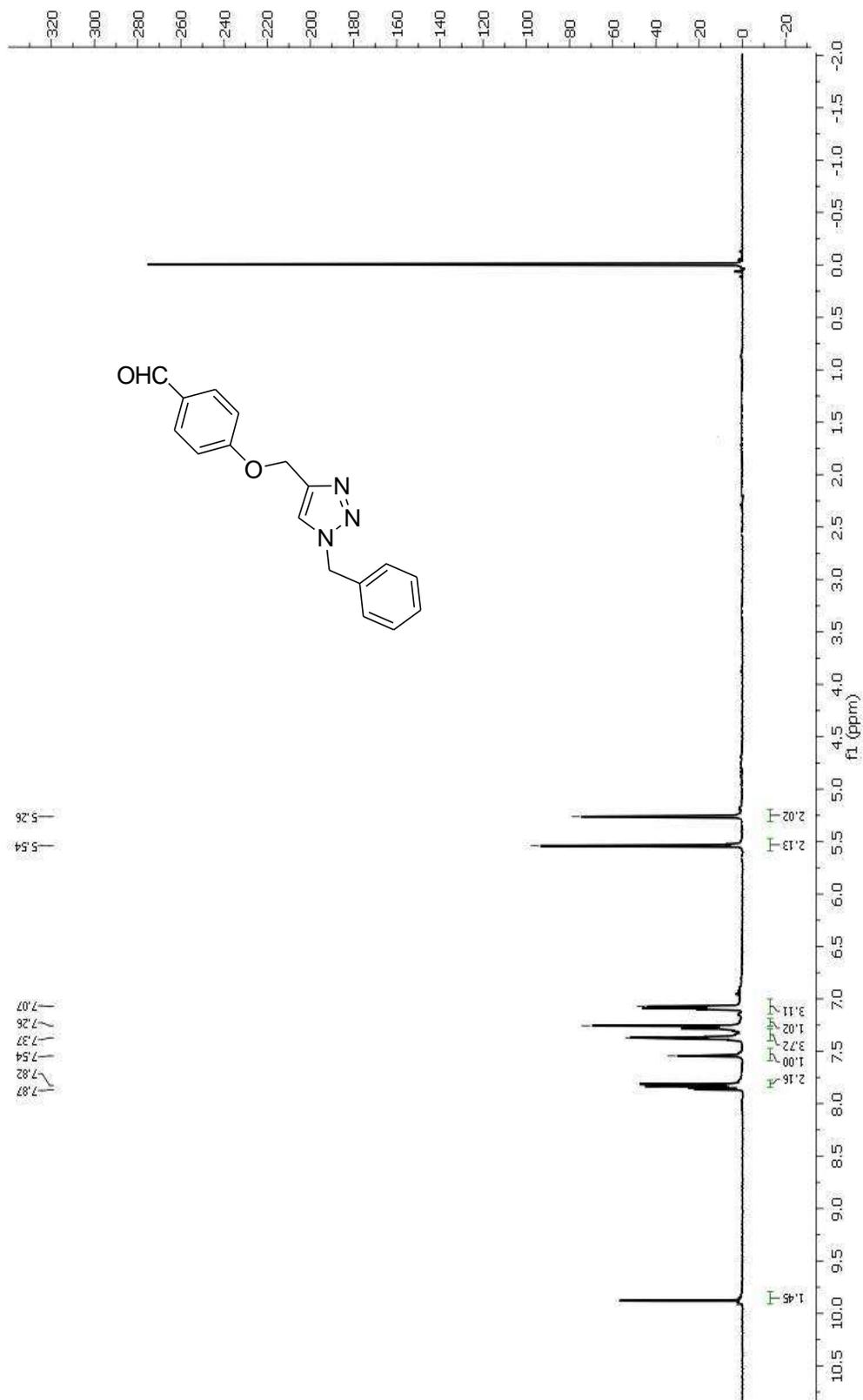
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
 Ruta File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0622\qgd
 Método File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0622\qgd
 Análisis por: M. en C. Libbeth Triana Cruz



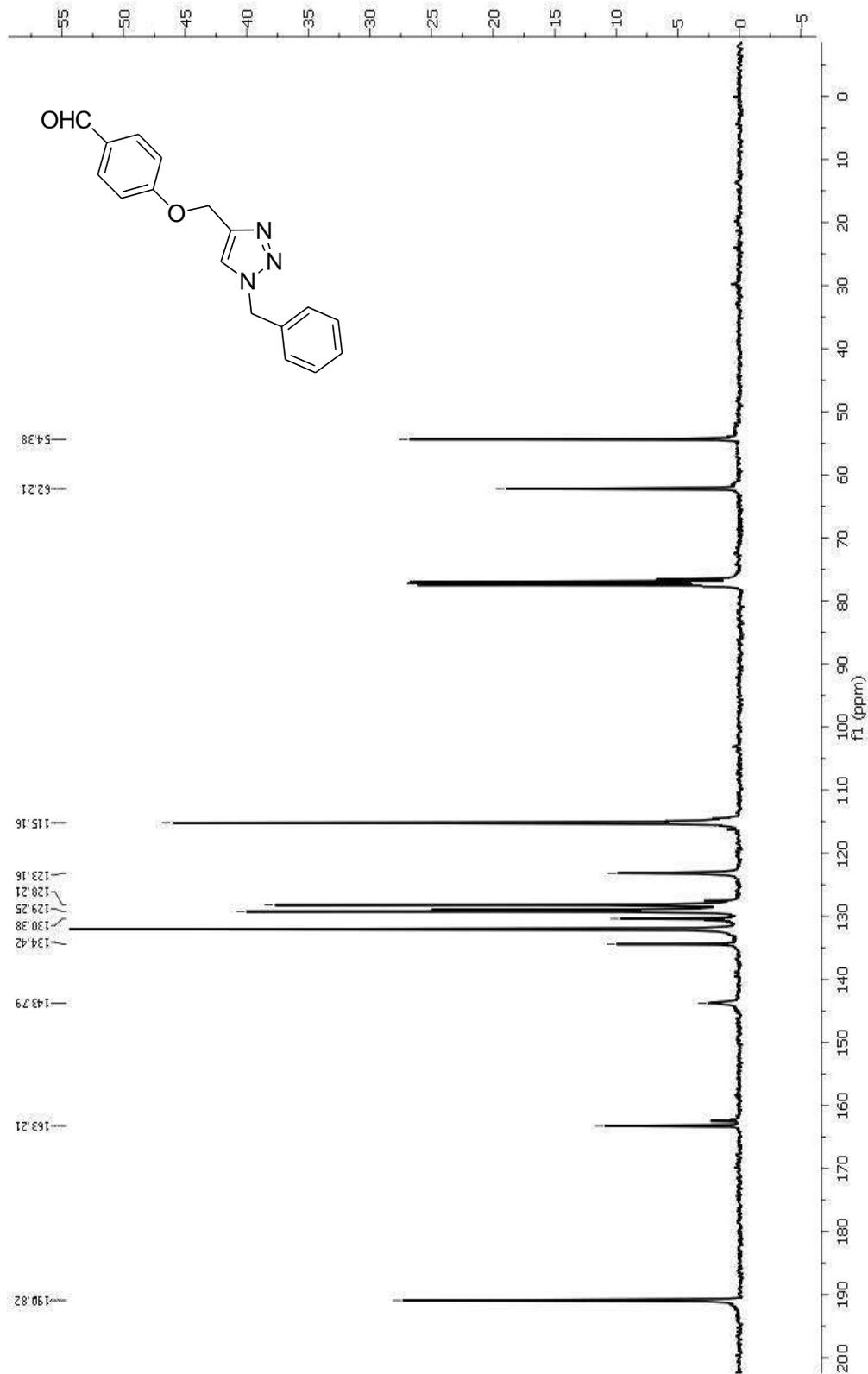
Espectro



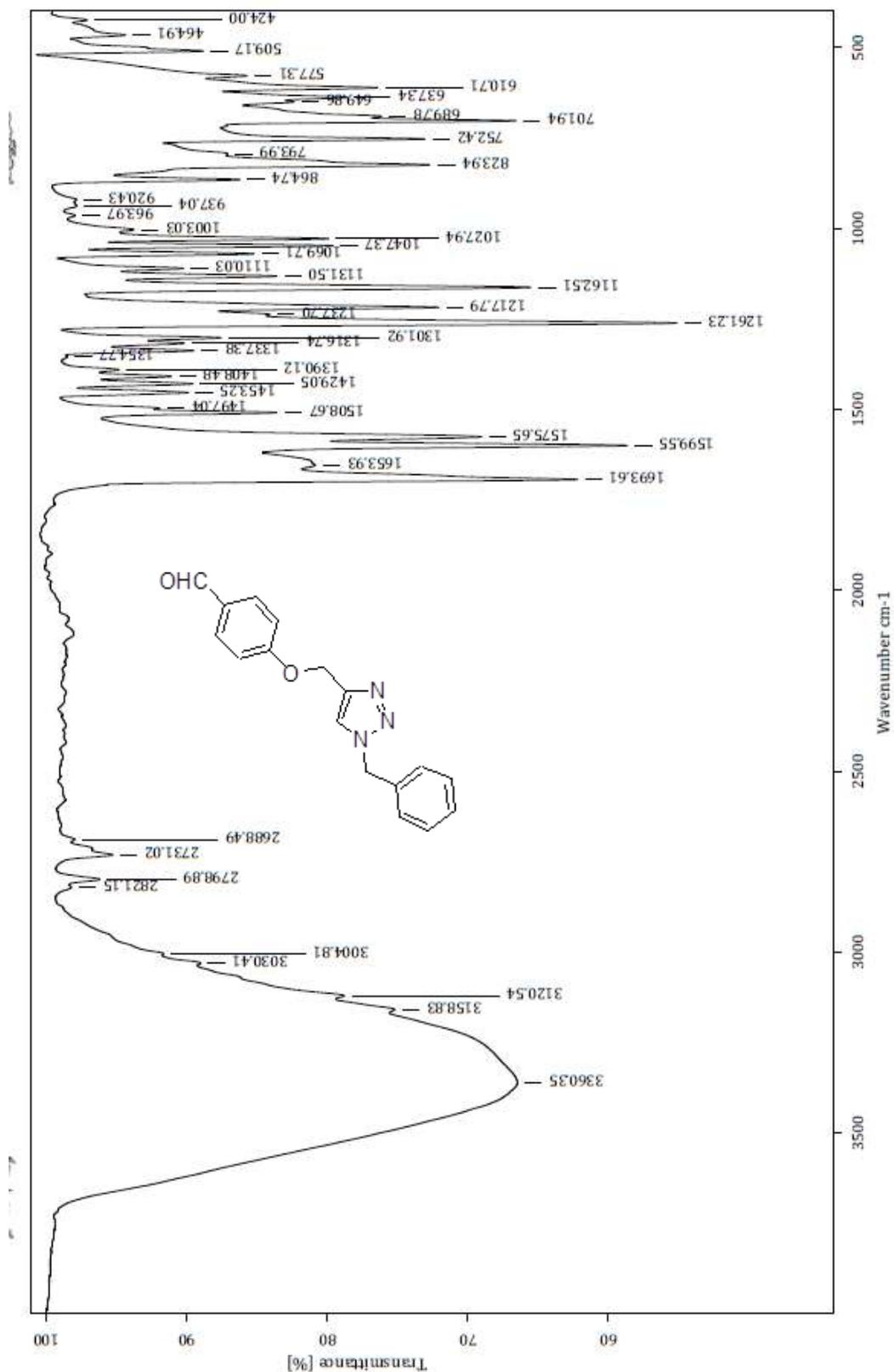
62.- Espectro de RMN ¹H de 28.



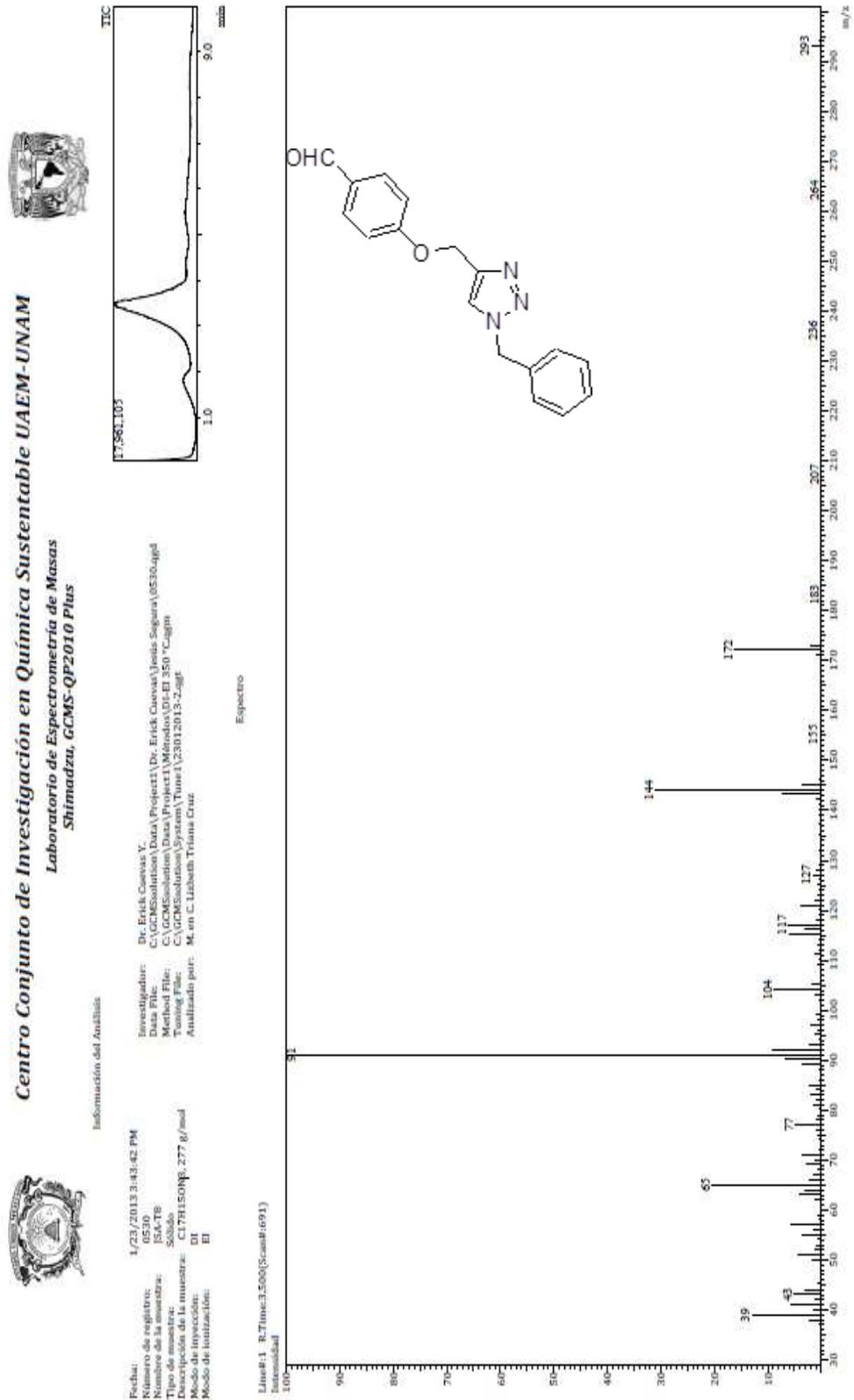
63.- Espectro de RMN ¹³C de 28.



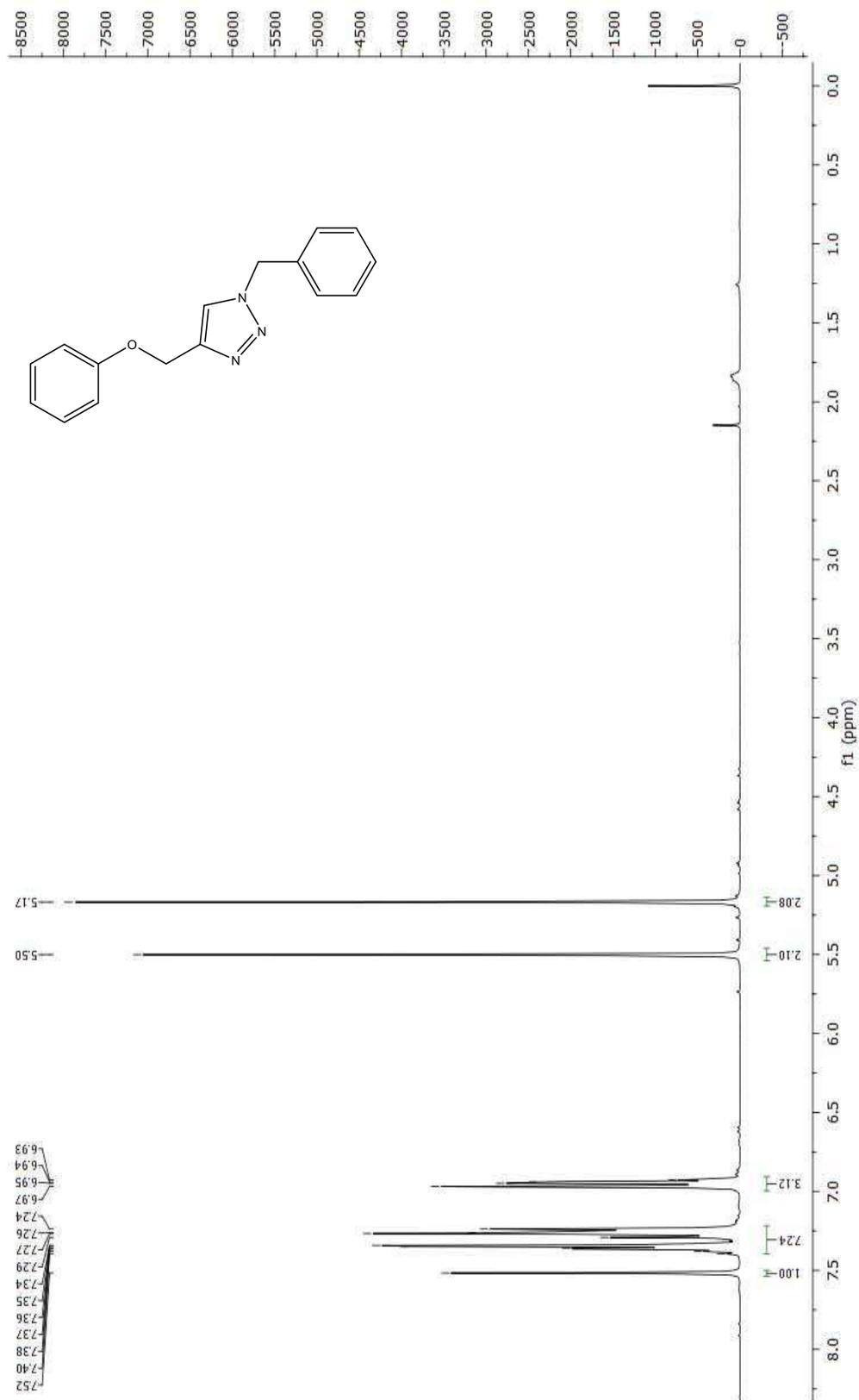
64.- Espectro de IR de 28.



65.- Espectro de masas de 28.



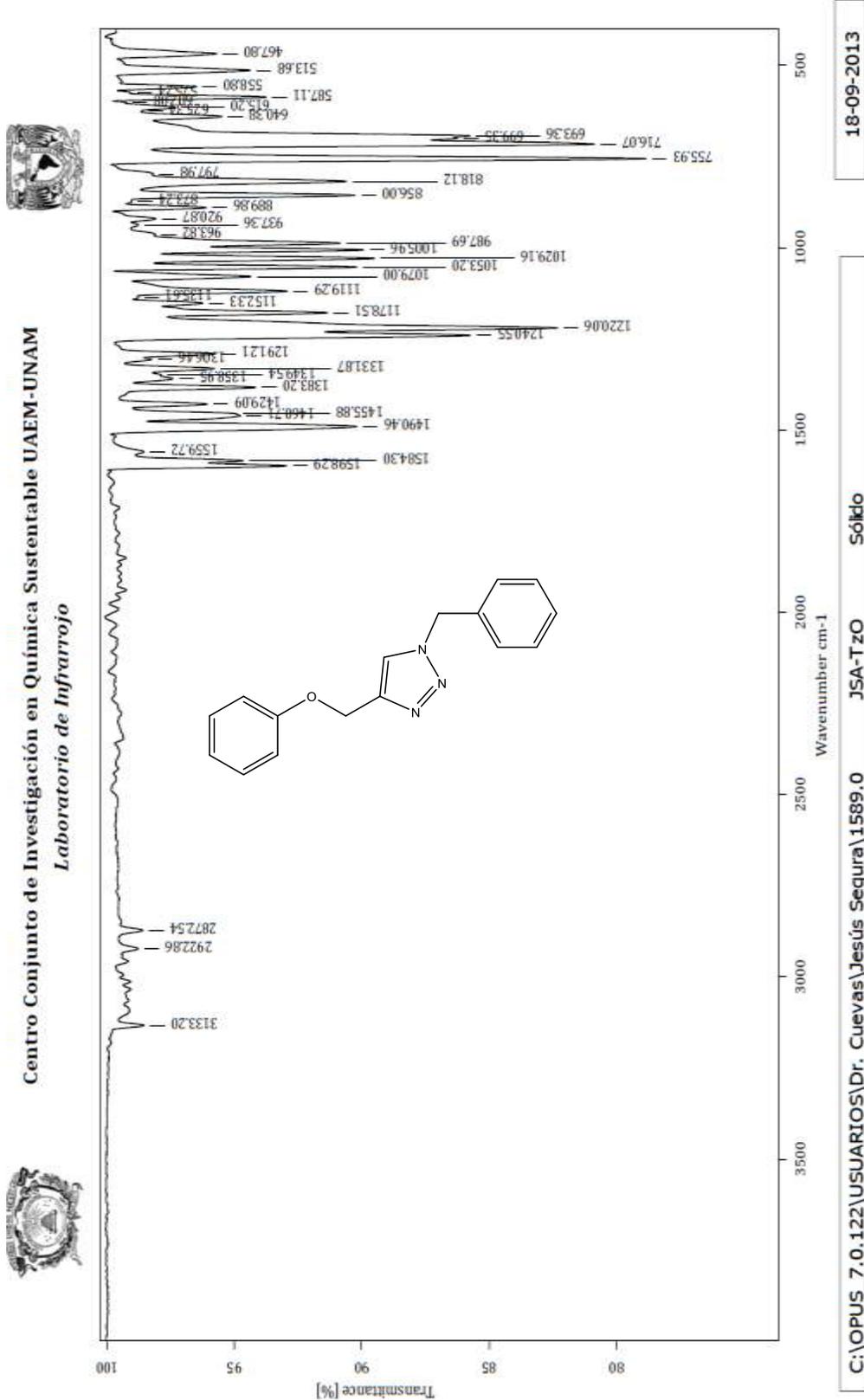
66.- Espectro de RMN ¹H de 29.



67.- Espectro de RMN ¹³C de 29.



68.- Espectro de IR de 29.



69.- Espectro de masas de 29.

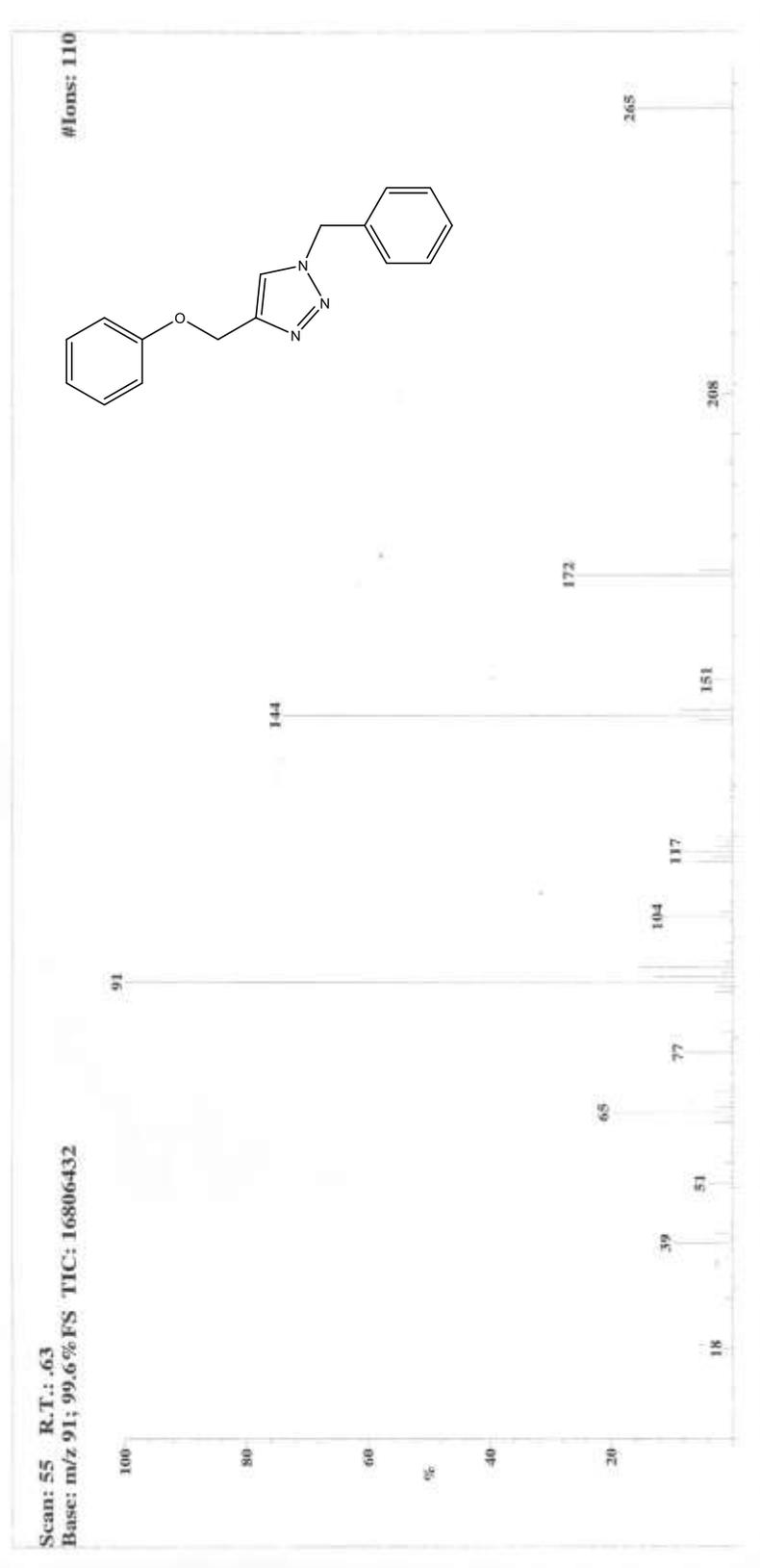
Page 1

Instituto de Química (UNAM)

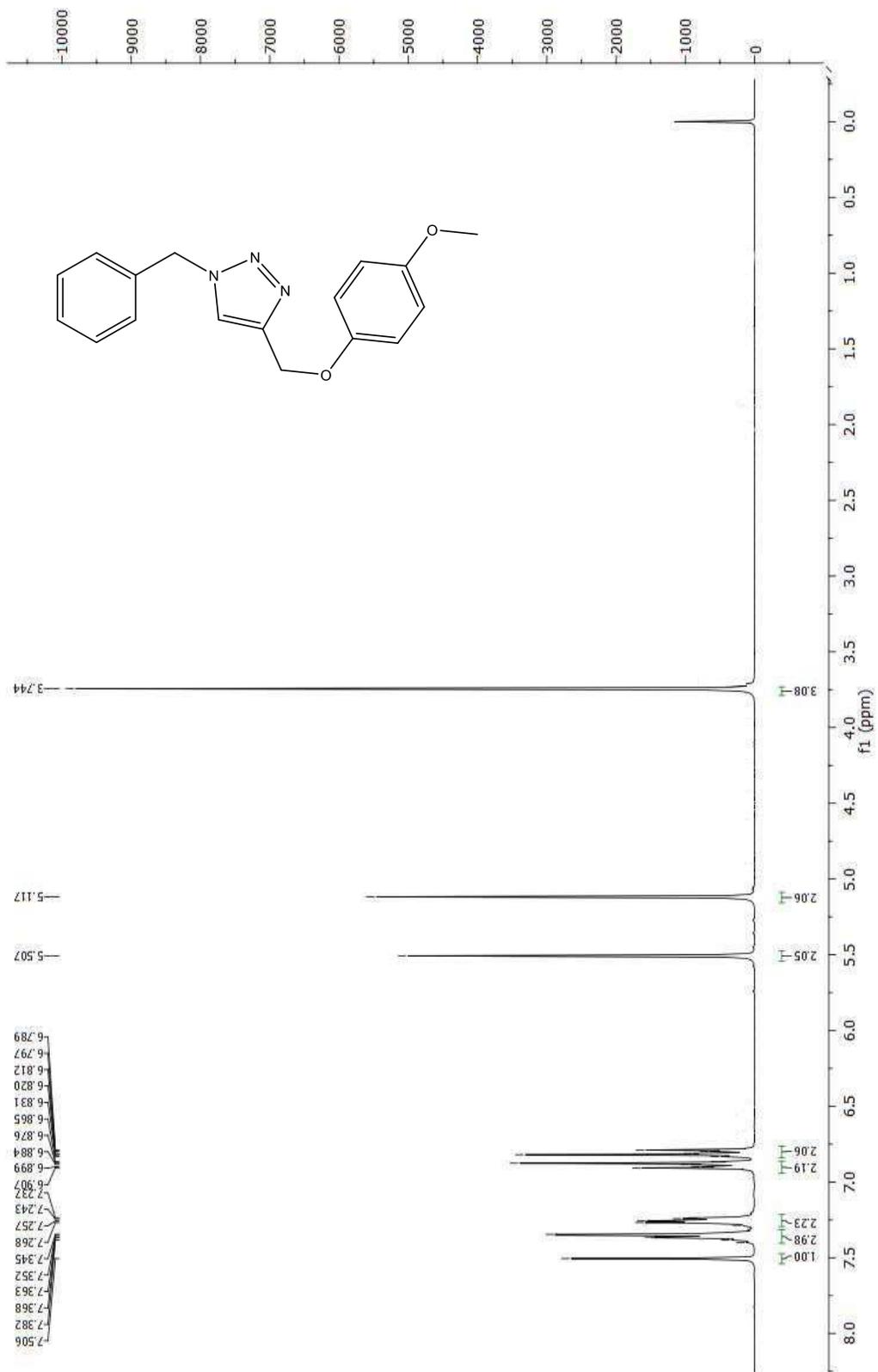
Date Run: 08-15-2013 (Time Run: 12:45:34)

Ionization mode: EI+

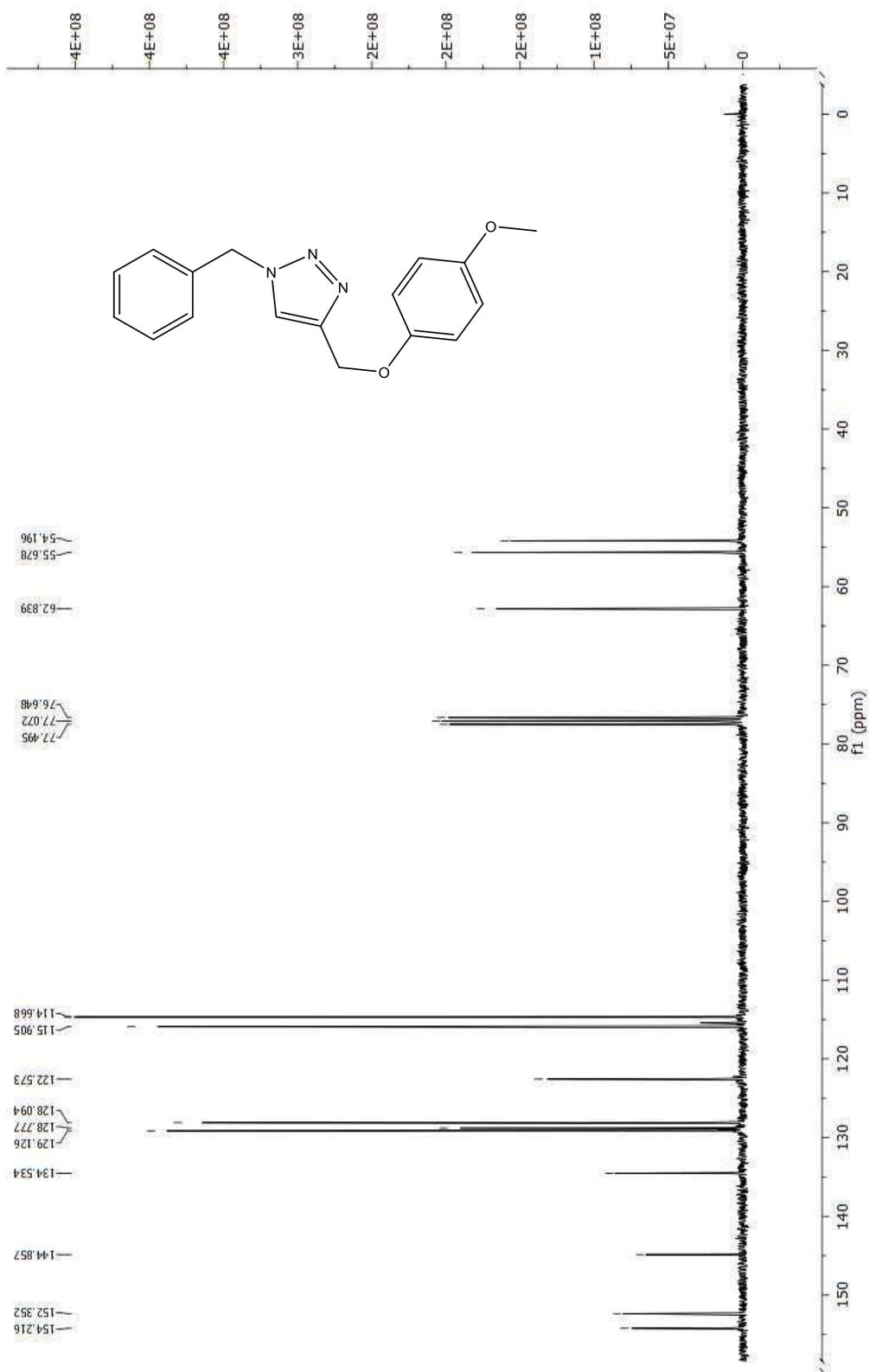
File: 1699_JSA-Tz15
Sample: Dr. Miranda Luis
Instrument: JEOL GCmate
Inlet: Direct Probe



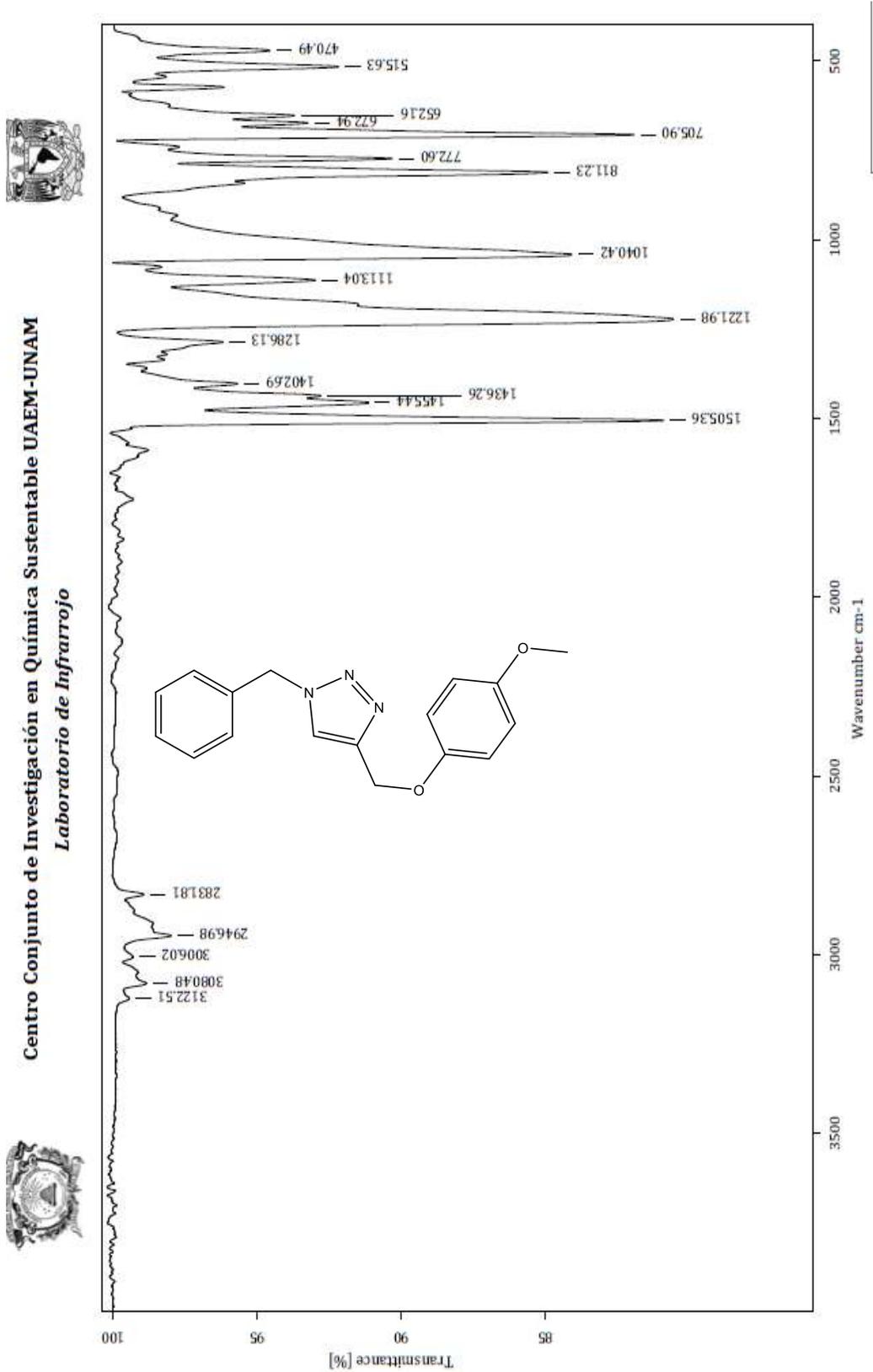
70.- Espectro de RMN ¹H de 30.



71.- Espectro de RMN ¹³C de 30.



72.- Espectro de IR de 30.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo

73.- Espectro de masas de 30.



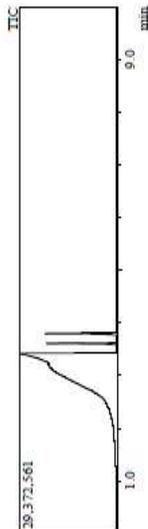
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
 Laboratorio de Espectrometría de Masas
 Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



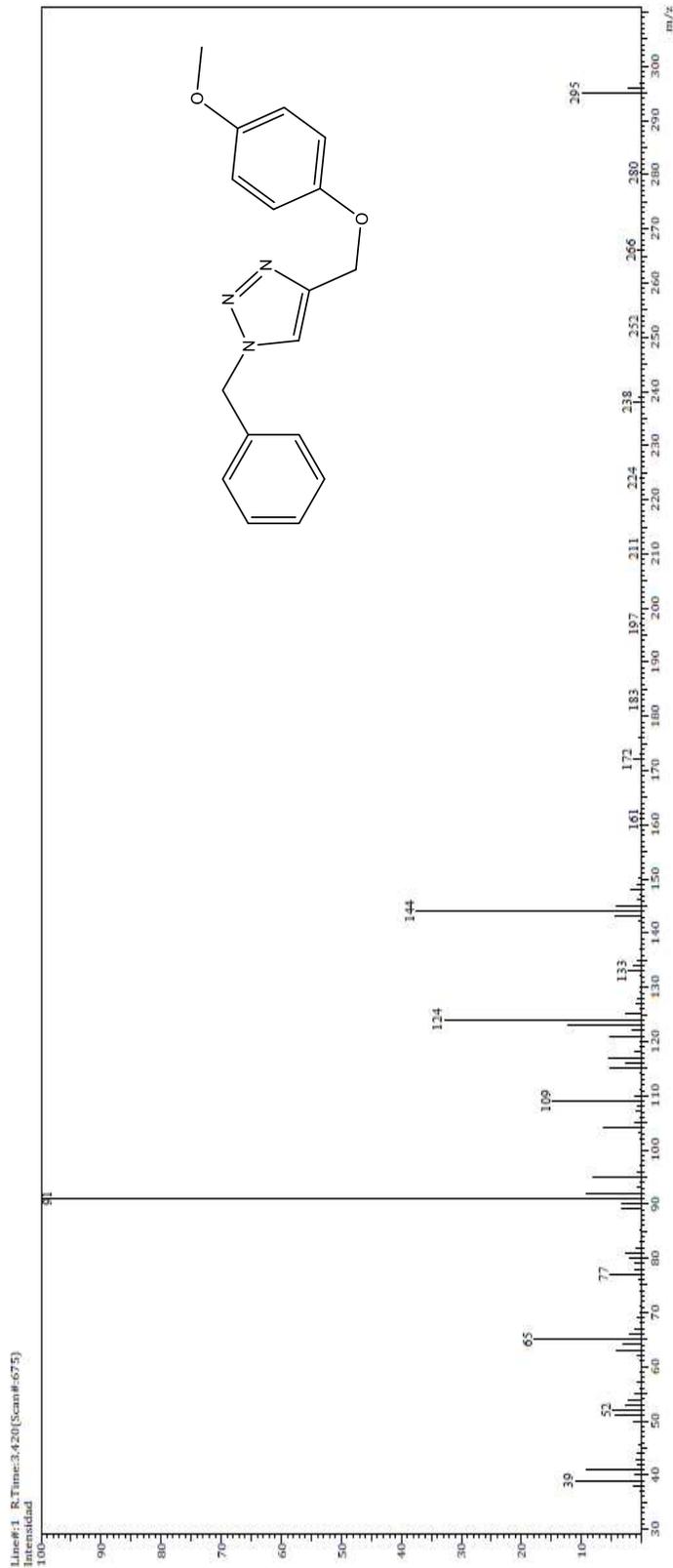
Información del Análisis

Fecha: 9/9/2013 1:47:29 PM
 Número de registro: 0615-29
 Nombre de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C17H17N3O2, PM 295 g/mol, P.F. 165°C
 Modo de inyección: EI
 Modo de ionización: EI

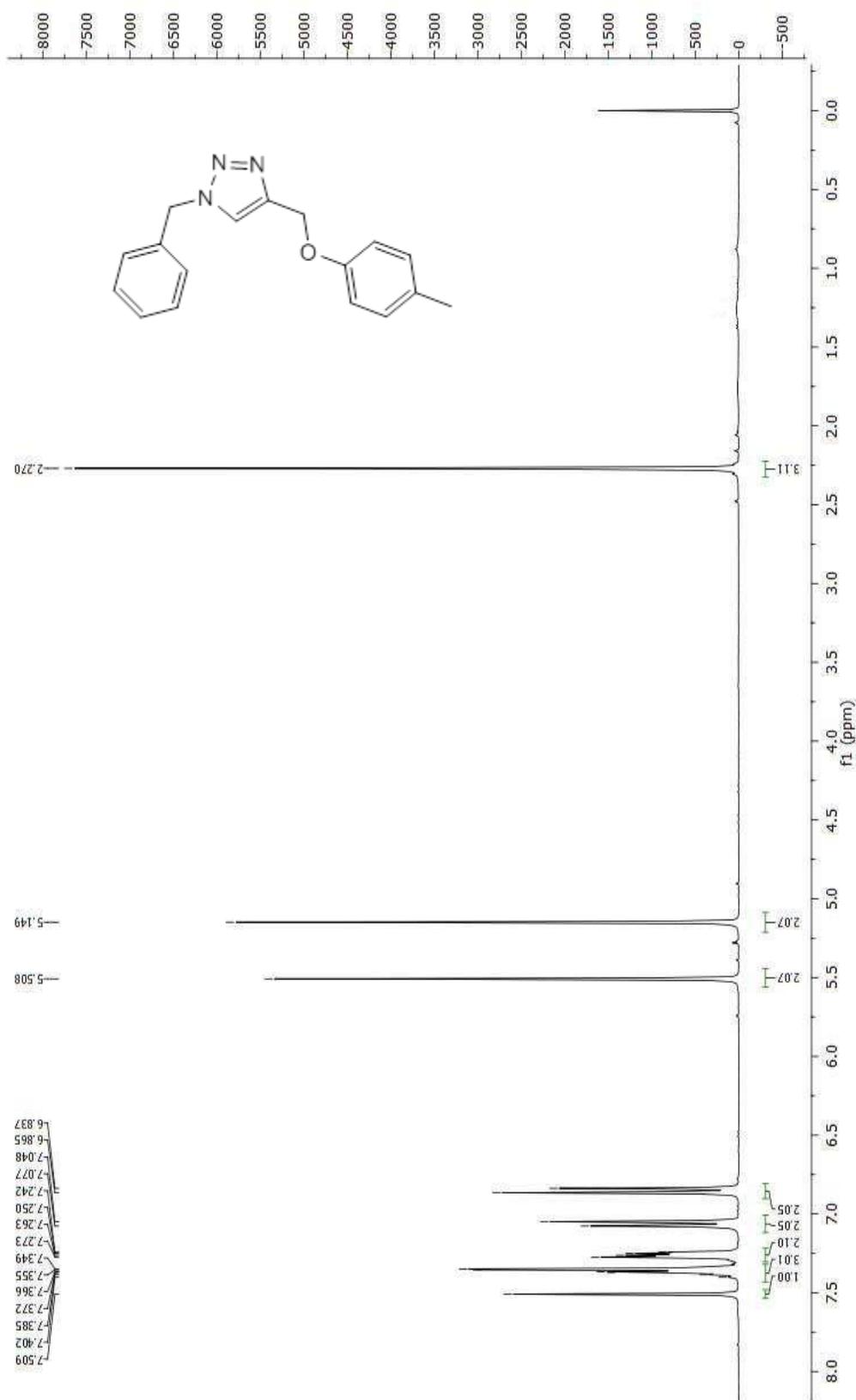
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
 Data File: C:\GCMSolutions\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0615.qgd
 Method File: C:\GCMSolutions\Data\Project1\Method\DL_EI_200°C.sgm
 Tuning File: C:\GCMSolutions\System\Tune1\09092013-1.qqt
 Analizado por: M. en C. Lidbeth Triana Cruz



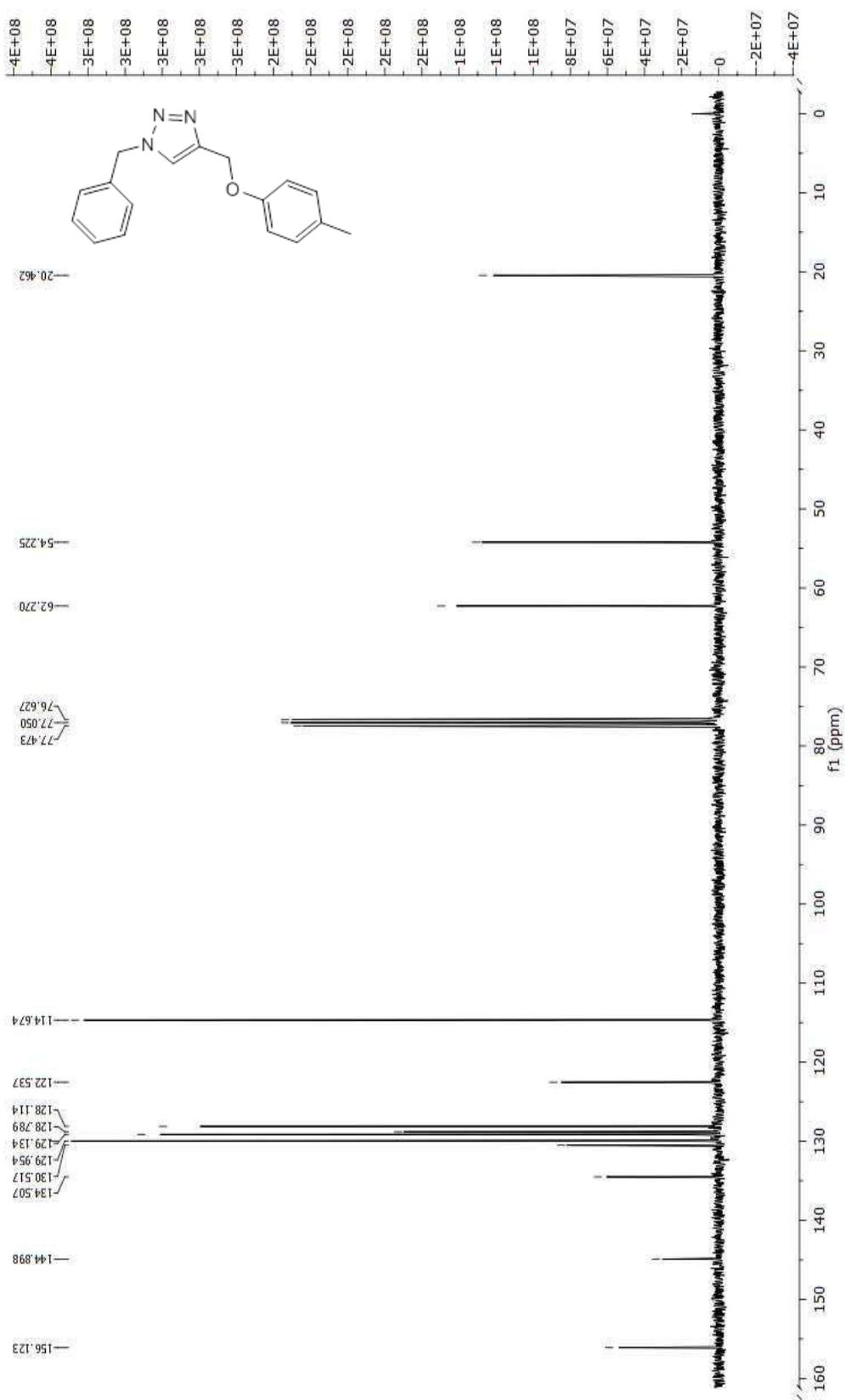
Espectro



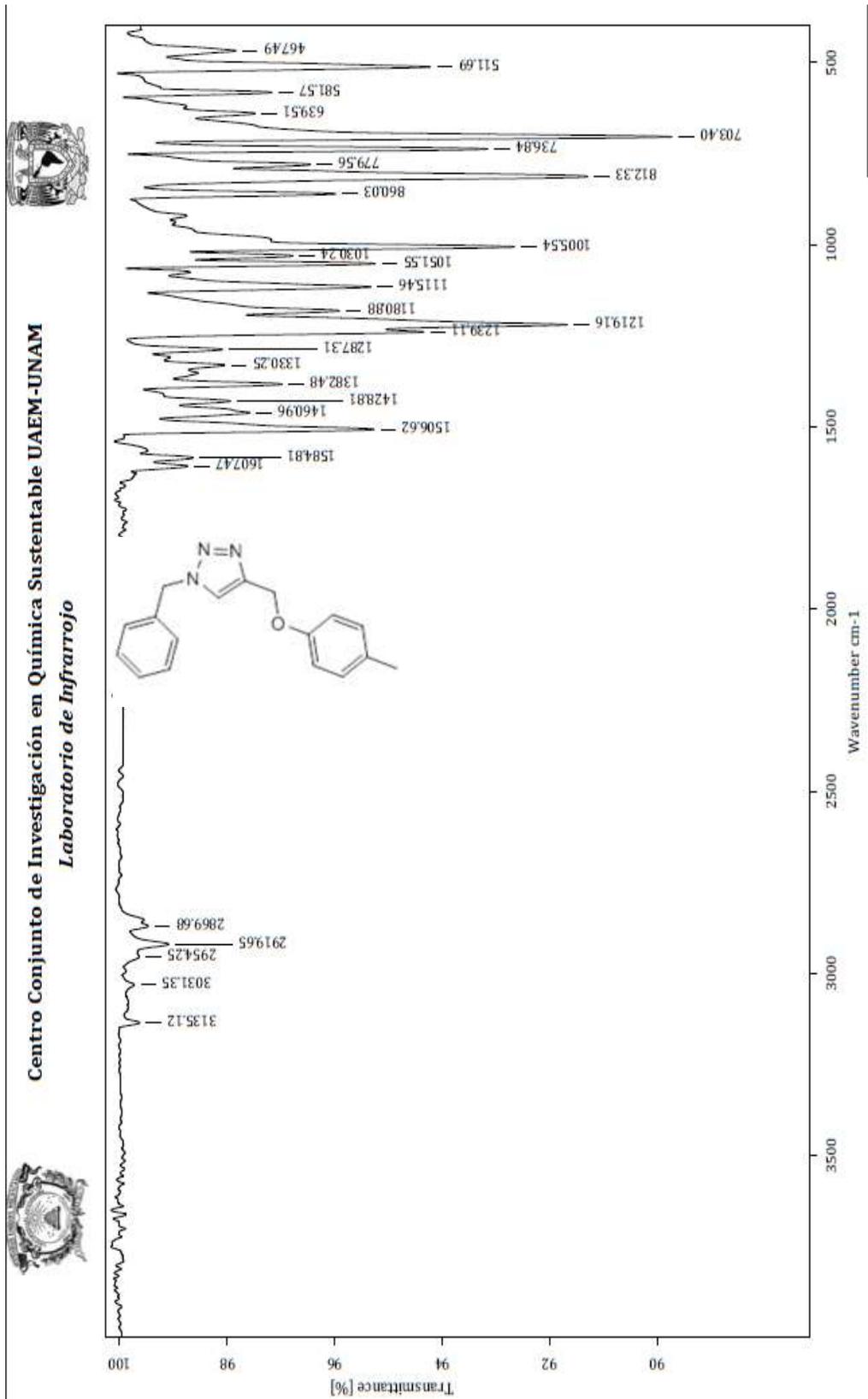
74.- Espectro de RMN ¹H de 31.



75.- Espectro de RMN ¹³C de 31.



76.- Espectro de masas de 31.



77.- Espectro de masas de 31.

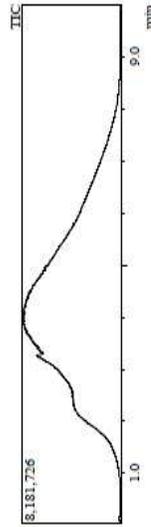


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

Fecha: 9/4/2013 3:06:51 PM
 Número de registro: 0613
 Nombre de la muestra: ISA-T26
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C17H17N3O, PM: 279 g/mol, P.F. 109-110°C
 Modo de inyección: EI
 Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Jesus Segura\0613.agd
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\01_EI_150°C.qm
 Template File: C:\GCMSolution\System1\04092013-1.qgt
 Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz



Espectro

