



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“DISEÑO Y SÍNTESIS DE TRIAZOLIL
BISFTALIMIDAS A TRAVÉS DE LA CICLOADICIÓN
ALQUINO-AZIDA CATALIZADA POR COBRE, CON
POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

PRESENTA

QFB. RICARDO LÓPEZ GONZÁLEZ

DIRIGIDA POR:

DR. ERICK CUEVAS YÁÑEZ
DRA. NELLY GONZÁLEZ RIVAS
DR. LUIS GERMÁN LÓPEZ VALDEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, OCTUBRE 2014





UAEM | Universidad Autónoma del Estado de México

3° (EV. DE GRADO)
OFICIO NO 422/2014

Toluca, México, 12 de Septiembre de 2014

**MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
RICARDO LÓPEZ GONZÁLEZ
FACULTAD DE QUIMICA
P R E S E N T E**

La que suscribe Directora de la Facultad de Química, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de México, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación de Grado estará formado por:

Dra. Ma. Paulina Aydee Gracia Fuentes Benítez
PRESIDENTE

Dra. Nelly Ma. De la Paz González Rivas
SECRETARIO

Dr. Erick Cuevas Yañez
PRIMER VOCAL

M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia
SEGUNDO VOCAL

Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez
TERCER VOCAL

Dr. David Corona Becerril
SUPLENTE

Dr. Carlos González Romero
SUPLENTE

FIRMA

**ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"**

M. en A.P. **GUADALUPE OFELIA SANTAMARIA GONZALEZ**
DIRECTORA



**U. A. E. M.
FACULTAD DE QUIMICA
DIRECCION**



c.c.p. Archivo

www.uaemex.mx

Facultad de Química • Paseo Colón Esq. Paseo Toluca • Toluca Estado de México
Tel. y Fax: 217-5109 y 217-3890 • fquim@uaemex.mx

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, bajo la dirección del Dr. Erick Cuevas Yañez y la asesoría de la Dra. Nelly González Rivas y el Dr. Luis Germán López Valdez, apoyado por el financiamiento otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) bajo el proyecto de investigación No. 135053.

“El hombre tiene cuatro enemigos naturales: el miedo, la claridad, el poder y la vejez. El miedo, la claridad y el poder pueden superarse, pero no la vejez. Su efecto puede ser pospuesto, pero nunca vencido.”

Las enseñanzas de Don Juan
Carlos Castaneda

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Erick Cuevas Yañez**, por guiar y creer en este proyecto.

A la **Dra. Nelly González**, por el apoyo durante el desarrollo de este trabajo.

A **todos los profesores del departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la UAEM**, porque durante todo este tiempo me ofrecieron su apoyo.

A **los revisores y sinodales** que participaron de manera activa.

A **la UAEM y el CONACYT**, por los apoyos económicos otorgados durante estos dos años.

A la **M. en C. Lizbeth Triana Cruz** por su apoyo en IR y espectrometría de masas.

A la **M. en C. Alejandra Nuñez Pineda** por su apoyo en IR.

A la **M. en C. Nieves Zavala Segovia** por su apoyo en Resonancia Magnética Nuclear.

Al **Dr. Diego Martínez Otero** por su apoyo en el análisis de Rayos X.

De manera muy especial a las estudiantes: **Anyie Cabrera, Angélica Robles y Janet Rodríguez** por formar parte importante del trabajo y mi desarrollo.

A **todos los compañeras y compañeros del laboratorio de Orgánica del CCIQS**.

DEDICATORIA

A Yadira, por todo este tiempo que has apoyado este plan de vida y nos ha permitido crecer y descubrir nuevas oportunidades. **Gracias por tomar el riesgo.**

A Ximena, otrora “el ser especial”, has vivido todo este proceso para alcanzar una meta (incluso tú tomando clases de posgrado); espero que aprendas que siempre es bueno soñar y aún es mejor trabajar, para transformar la realidad. **No dejes de soñar !!!!!**

A mis padres, gracias por estar al pendiente de este proyecto y permitir completar esta etapa de mi vida.

A Zeus y Alicia, ha sido muy importante todo el apoyo recibido de su parte para la culminación de esta experiencia de vida.

A Emilio, Rebeca, Carmen y Mario, por ser parte de nuestras vidas y acompañarnos en este camino.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	3
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	4
¿Qué es el cáncer?	5
El cáncer en la actualidad	6
Mieloma múltiple	6
Cifras del mieloma múltiple	8
Quimioterapias convencionales para el tratamiento del mieloma múltiple	8
Inhibidores del TNF- α	9
Bisftalimidias con potencial anti-angiogénico	12
Reacción click	12
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS PARTICULARES	15
METAS	15
RUTA DE SÍNTESIS	16
CAPÍTULO II. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	17
1. Diseño	18
2. Síntesis de materias primas	21
2.1. Síntesis de azidoetil ftalimida (21) y análogos	21
2.2. Síntesis de N-propargil ftalimida (8)	26
3. Síntesis de triazolil bisftalimidias (9-20)	28
CAPÍTULO III. CONCLUSIONES	33
CONCLUSIONES	34
CAPÍTULO IV. SECCIÓN EXPERIMENTAL	36
1. Síntesis de azidoalquil ftalimidias (5, 6 y 7)	38
2. Síntesis de N-propargil ftalimida (8)	45
3. Procedimiento general de síntesis de triazolil bisftalimidias (9-20)	48
BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXO 1. ESPECTROS DE IR, MASAS Y RMN ¹ H	67
ANEXO 2. ARTÍCULO CIENTÍFICO	103

“DISEÑO Y SÍNTESIS DE TRIAZOLIL BISFTALIMIDAS A TRAVÉS DE LA CICLOADICIÓN ALQUINO-AZIDA CATALIZADA POR COBRE, CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA”

RESUMEN

Las bisftalimidias han mostrado un alto poder antiangiogénico, con la posibilidad de ser utilizadas en el tratamiento de varias enfermedades, como lepra, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), mieloma múltiple, varios tipos de cáncer y otro tipo de desórdenes dependientes de la angiogénesis. Por ello, es importante desarrollar nuevas estrategias de síntesis para la obtención de esta clase de compuestos, las cuales ofrezcan ventajas sobre los métodos tradicionales de síntesis y fármacos que produzcan menos efectos adversos.

Por otra parte, la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre, llamada reacción “clic,” constituye la mejor ruta para obtener 1, 2, 3-triazoles, con beneficios como rendimientos altos y alta eficiencia en regioselectividad.

En el presente proyecto se busca sintetizar moléculas con dos unidades ftalimida (Figura 1), con alto poder antiangiogénico y 1,2,3-triazoles como espaciadores entre esos dos anillos, que adicionalmente infieren una importante actividad biológica, utilizando la ciclo adiciónalquino-azida catalizada por cobre como reacción clave en el proceso. De esta manera, se pretende desarrollar una metodología de síntesis alternativa para obtener nuevas moléculas con alto potencial biológico, para un grupo de enfermedades y desórdenes que son importancia mundial, y a la par, con grandes posibilidades en su producción a nivel industrial.

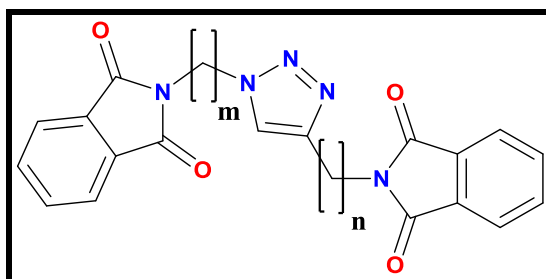


Figura 1. Triazolilbisftalimidias propuestas

“DESIGN AND SYNTHESIS OF TRIAZOLYL BISPHthalIMIDES WITH PROMISING BIOLOGICAL ACTIVITY THROUGH COPPER CATALYSED ALKYNE-AZIDE CYCLOADDITION”

ABSTRACT

Bisphthalimides had showed a high anti-angiogenesis activity, a potential use in treatment of several diseases, such as leprosy, immunodeficiency syndrome (AIDS), multiple myeloma, different kinds of cancer and others disorders related with angiogenesis. For this reason, development of new synthesis strategies to obtain these types of compound is key, in order to offer advantages over traditional methods and drugs with less side effects.

On the other hand, cooper catalized alkyne-azidecycloadittion, or “click” reactions, is the best option to prepare 1, 2, 3-triazoles with high yields and improved regioselectivity which are some of the benefits for its use.

In this research, synthesis of molecules bearing two phthalimide units is the goal (Figure 1), with potential high anti-angiogenesis activity. At the same time a 1, 2, 3-triazole spacer between these two rings offers an additional biological activity. Alkyne-azide cycloaddition with copper as catalyst is the key step in this methodology.

In conclusion, developing a new methodology with alternative synthesis is the goal, in order to obtain new molecules with potential biological activity for different diseases and disorders according to global objectives and the same time, offer an opportunity to scale up to the industry.

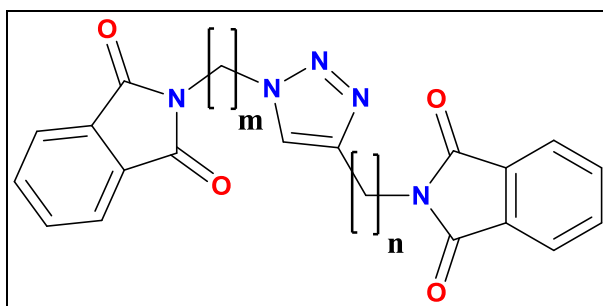


Figure 1. Bisphthalimide targets.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CuAAC	Cicloaddición alquino-azida catalizada por cobre
ccf	Cromatografía en capa fina
clogP	Coeficiente de partición octanol/agua según Hansch
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EM (IE)	Espectrometría de masas-impacto electrónico
ENL	Eritema nodoso leproso
Et₃N	Trietilamina
IL-12	Interleucina 12
IR	Infrarrojo
mlogP	Coeficiente de partición octanol/agua según Moriguchi
MM	Mieloma múltiple
NK	Natural Killer
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Pyr	Piridina
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TBAI	Yoduro de tetrabutylamonio
TNF-α	Factor Necrosante de tumores alfa
Ts-Cl	Cloruro de p-toluensulfonilo

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

¿Qué es el cáncer?

Cáncer es el nombre general para un grupo de más de 100 enfermedades. Aunque existen muchos tipos de cáncer, todos comienzan debido al crecimiento sin control de las células anormales. Los cánceres que no reciben tratamiento pueden causar graves enfermedades y la muerte.

El cáncer se origina cuando las células en alguna parte del cuerpo comienzan a crecer sin control. El crecimiento de las células cancerosas es diferente al crecimiento de las células normales. En lugar de morir, las células cancerosas continúan creciendo y forman nuevas células anormales. Las células cancerosas pueden también invadir o propagarse a otros tejidos, algo que las células normales no pueden hacer. El hecho de que crezcan sin control e invadan otros tejidos es lo que hace que una célula sea cancerosa.

Las células se convierten en células cancerosas debido a un daño en el ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN se encuentra en cada célula y dirige todas las actividades de la célula. En una célula normal, cuando se altera el ADN, la célula repara el daño o muere. Por el contrario, en las células cancerosas el ADN dañado no se repara, y la célula no muere como debería. En lugar de esto, la célula persiste en producir nuevas células que el cuerpo no necesita. Todas estas células nuevas tendrán el mismo ADN anormal que tuvo la primera célula (Fig. 2).

Las personas pueden heredar un ADN anormal, pero la mayoría de las alteraciones del ADN son causadas por errores que ocurren durante la reproducción de una célula normal o por algún otro factor del ambiente. Algunas veces, la causa del daño al ADN puede ser algo obvio, como el fumar cigarrillos o la exposición al sol. Sin embargo, rara vez se sabe exactamente qué causó el cáncer en una persona.

En la mayoría de los casos, las células cancerosas forman un tumor. Algunos tipos de cáncer, como la leucemia, rara vez forman tumores. En su lugar, estas células

cancerosas afectan la sangre, así como los órganos hematopoyéticos (productores de sangre) y circulan a través de otros tejidos en los cuales crecen.¹

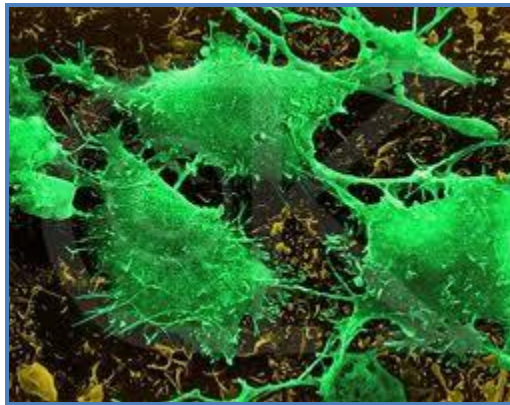


Figura 2. Ilustración digital de células cancerosas

El cáncer en la actualidad

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo.² Los tumores malignos representan aproximadamente 13% de las defunciones mundiales, 7.9 millones de muertes por año, de las cuales más del 72% se registran en países de ingresos bajos y medios.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que entre 2007 y 2030, aumentará 45% la mortalidad por cáncer a nivel mundial, pues estima que pasará de 7.9 a 11.5 millones de defunciones por año, resultado del crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población; además, estima que durante el mismo periodo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11.3 a 15.5 millones.⁴

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer de las células B, caracterizado por una expansión aberrante de células plasmáticas de la médula ósea y de sitios extramedulares como el hueso cortical⁵ (Fig.3). La función principal de la médula ósea es la hematopoyesis, o sea, la producción sostenida de los tres tipos de células de la sangre: células rojas o hematíes, las células blancas o leucocitos y las plaquetas.

En el mieloma múltiple (MM), el crecimiento excesivo de las células plasmáticas cancerosas en la médula ósea origina una disminución de las células normales y se observa una baja en el recuento sanguíneo. Esto puede causar *anemia*⁶ (una escasez de células rojas de la sangre). Las personas con anemia lucen pálidos, débiles y fatigados. El mieloma múltiple también puede causar que el nivel de plaquetas en la sangre disminuya (llamada *trombocitopenia*)⁶. Esto puede derivar en un aumento de sangrados y hematomas. Otra condición que puede desarrollarse es *leucopenia*⁶ (escasez de células blancas en sangre), comprometiendo la defensa del individuo ante procesos infecciosos.

El mieloma múltiple también afecta la regeneración del tejido óseo, ocasionando debilitamiento de huesos⁶ (*osteoporosis*), siendo la fractura de hueso otra de las complicaciones de este padecimiento, a la par hay un aumento de calcio en sangre⁷ (*hipercalcemia*), que si no se controla, lleva a la insuficiencia renal⁸ y en casos severos, al coma.

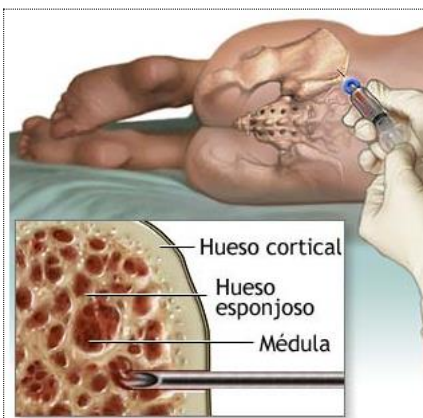


Figura 3. Localización de la médula ósea y hueso cortical

La neuropatía periférica está presente en un porcentaje significativo de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, y adicionalmente representa un efecto tóxico adverso, relacionado con los fármacos utilizados para el tratamiento de este tipo de cáncer.^{9,10,11}

Cifras del mieloma múltiple

El mieloma múltiple es relativamente un cáncer poco común. Representa del 10 al 15% de las enfermedades hematológicas y el 20% de las muertes relacionadas con cánceres de sangre y médula ósea.¹² En 2009, se reportaron 20,580 nuevos casos de MM en los Estados Unidos y 10,580 muertes atribuibles a esta enfermedad.¹³

En los Estados Unidos, el riesgo de contraer mieloma múltiple es 1 en 149 (0.67%). Se calcula para el 2013¹⁴:

- Cerca de 22,350 nuevos casos serán diagnosticados (12,440 en hombres y 9,910 en mujeres).
- Se esperan 10,710 fallecimientos por MM (6,070 en hombres y 4,640 en mujeres)

En México, de acuerdo a datos ofrecidos por el Departamento de Hematología del Centro Médico “La Raza”¹⁵:

- El mieloma múltiple es el segundo lugar en prevalencia de los cánceres en sangre.
- Se calculan de 3,000 a 4,000 nuevos casos anualmente, considerando servicio público y privado.
- El promedio de vida después de diagnosticada la enfermedad, se ha incrementado de 2 años a 8-10 años, gracias a la introducción de nuevos fármacos como la lenalidomida.

Quimioterapias convencionales para el tratamiento de Mieloma múltiple

La evaluación sistemática de terapias para MM comenzaron en la década de los 40's, donde se reportó la utilización de un etilcarbamato, el uretano, para el tratamiento de esta enfermedad.¹⁶ Se demostró que el melfalán¹⁷ y la ciclofosfamida¹⁸ actuaban como agentes alquilantes en mieloma múltiple (Figura 4). Los corticosteroides como la prednisona¹⁹ y posteriormente, la dexametasona²⁰, demostraron tener actividad significativa como monoterapia.

Se inició con la combinación de fármacos para otros tipos de cáncer, y a finales de la década de 1960, se aplicó por primera vez en el tratamiento del mieloma múltiple. Resultando superior la asociación de melfalán y prednisona, en comparación con su administración en monoterapia; obteniendo remisión de la enfermedad en 40% de los pacientes y un alargamiento de vida de 6 meses. Por lo tanto, la combinación melfalán y prednisona fue establecida como terapia estándar durante décadas posteriores.

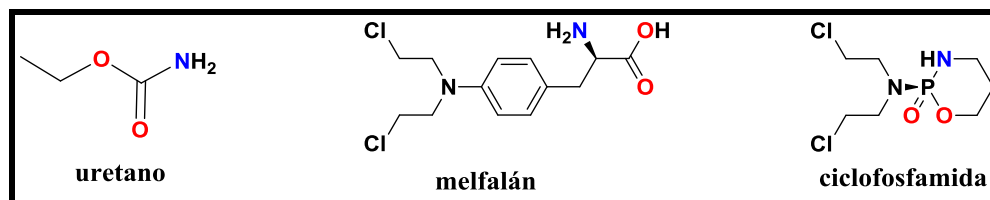


Figura 4. Fármacos convencionales en el tratamiento de mieloma múltiple

En la última década, el tratamiento para mieloma múltiple ha cambiado de forma dramática con la introducción de una nueva clase de fármacos con potente actividad anti-MM, los fármacos inmunomodulares talidomida y lenalidomida, al igual que el inhibidor de proteosoma bortezomib.⁵

La primera dificultad que se presenta en el tratamiento de tumores utilizando quimioterapéuticos, es que células cancerosas y normales son sorprendentemente similares. Las células tumorales y las normales comparten el mismo ADN y la mayoría de los ciclos metabólicos; así, los compuestos quimioterapéuticos tradicionales que atacan la replicación del ADN o la división celular de la célula cancerosa, pueden también atacar la división de una célula sana, resultando en serios efectos adversos como toxicidad gastrointestinal y de médula ósea. Una ventaja de los nuevos quimioterapéuticos que específicamente diferencian entre tumores y tejido normal, como los inhibidores de la angiogénesis, es que no presentan esta toxicidad típica.²²

Inhibidores de TNF- α

En julio de 1998, la talidomida (Figura 5) fue aprobada en Estado Unidos, por la FDA (Food and Drug Administration) bajo un control estricto como tratamiento para el eritema nodoso leproso (ENL), una complicación inflamatoria de la lepra.²³El fármaco

de forma específica, mejora la degradación del ARN del Factor Necrosante de Tumores- α (TNF- α), y así, disminuye su síntesis y secreción.²⁴

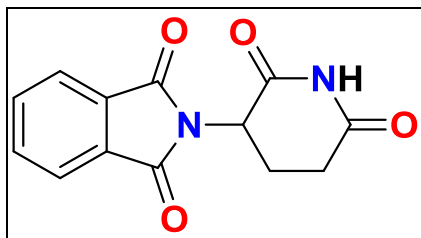


Figura 5. Talidomida

El TNF- α (Figura 6), una citocina altamente pleiotrópica, es producida ampliamente por los monocitos y macrófagos, es el mediador primario de la respuesta inflamatoria y está comúnmente asociado a un gran número de condiciones patológicas.²⁵ Una de sus principales actividades es estimular la angiogénesis.

La angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos para preestablecer vascularidad. La relevancia de la angiogénesis en el crecimiento tumoral y metástasis ha dirigido el estudio y desarrollo de agentes antiangiogénicos como terapia contra el cáncer.²⁶

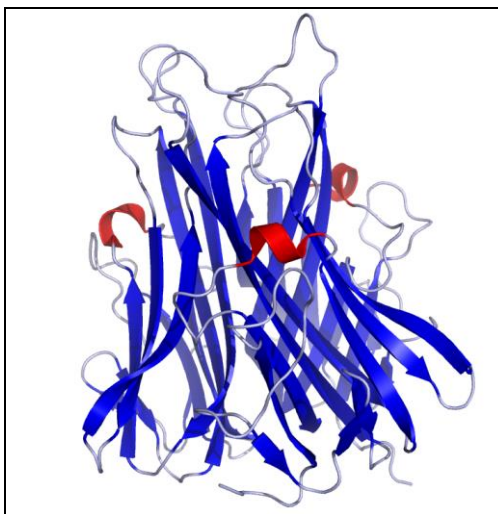


Figura 6. Representación del cristal de TNF- α del Protein Bank Data (PBD: TNF1)

Es importante hacer notar que la talidomida, es un ejemplo clásico para el desarrollo de fármacos, en el cual se administra como mezcla racémica. Ha sido demostrado que el

átomo de hidrógeno fuertemente ácido del centro estereogénico de la molécula, rápidamente epimeriza bajo condiciones fisiológicas de pH 7.4, 37°C.²⁷ El compuesto es más activo *in vivo* de lo que podría ser predicho de su potencia en estudios *in vitro*.²⁸

La talidomida tiene potente efecto inmunomodulador en dos vías: estimulación de citocina e inmunidad mediada por célula. Uno de los mediadores clave responsable de la respuesta anti-inflamatoria, al utilizar agentes inmunomoduladores es el TNF- α . La talidomida incrementa la degradación de ARN_m TNF- α , esto suprime la liberación de la citosina pro-inflamatoria de monocitos y macrófagos estimulados por endotoxina.²⁴

Adicionalmente, la lenalidomida y pomalidomida tienen 50,000 veces mayor potencia que la talidomida como inhibidores de generación de citocina, incluyendo la supresión de secreción de TNF- α inducido por endotoxina.²⁹

La activación del factor de transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κ B), un regulador clave de la producción de TNF- α e interleucina 8 (IL-8), se bloquea después de la administración de talidomida, por medio de inhibición de la cinasa kappa B (I κ B).³⁰ Hay otras citosinas que son afectadas de forma similar por esta clase de fármacos que pueden jugar un rol importante en la modulación inmunológica. La talidomida y sus análogos inhiben la generación de enzimas pro-inflamatorias y citosinas, como la ciclooxigenasa-2 (COX-2), interleucina-1 beta (IL-1 β), factor de transformación del crecimiento (TGF)- β , e IL-6 y contribuyen a la activación del receptor de células T (TCR).^{29,32,33}

De forma paralela a la modulación de TNF- α , estos fármacos inmunomoduladores suprimen la secreción de IL-12, cuando los monocitos son estimulados por lipopolisacáridos y esta incrementado por la estimulación de las células T.³⁴ La expansión tanto de células-T como de células-NK es promovida por secreción de IL-12, y estos fármacos tienen el potencial de ser utilizados de manera conjunta en el desarrollo de vacunas contra el cáncer y para otras aproximaciones inmunoterapéuticas.³⁵ Además la IL-12 estimula la producción del interferón- γ (IFN- γ) y ambas citocinas han demostrado actividad anti-tumoral y antiangiogénica.^{35,36,37}

Bisftalimidias con potencial antiangiogénico

Se ha demostrado que el sistema anular de la ftalimida presente en la molécula de la talidomida es el farmacóforo del compuesto, debido a que constituye la parte asociada a las propiedades antiangiogénicas que presenta el fármaco y sus análogos. En este contexto, diferentes grupos de investigación han desarrollado moléculas con poder antiangiogénico que contienen anillos de ftalimida; en 2007 obtuvieron resultados notables comparando moléculas con dos unidades ftalimida contra la talidomida, colocando grupos funcionales espaciadores distintos entre dichas unidades, y llegando a la conclusión que estas nuevas moléculas poseen mayor poder inhibidor de la producción de TNF- α (figura 7).³⁸

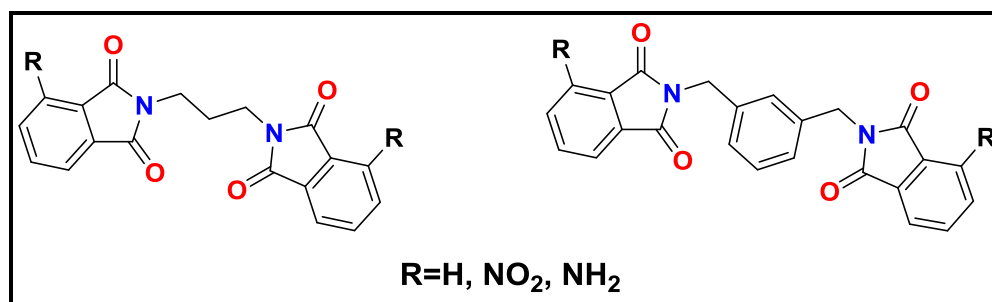


Figura 7. Bisftalimidias con mayor poder inhibidor de producción de TNF- α en comparación con Talidomida³⁸

Reacción “click”

La química “click”, se define como un conjunto de reacciones selectivas que forman eslabones heteroaromáticos de una forma óptima; que se realizan bajo condiciones de reacción simples, empleando reactivos de bajo costo, gran compatibilidad con la mayoría de los disolventes, incluyendo agua, desarrollándose bajo condiciones simples de presión y temperatura, inafectadas por el oxígeno, con procedimientos sencillos de separación y purificación, poco impacto nocivo al ambiente y de amplia aplicación.³⁹

El concepto de química click fue introducido por Sharpless y colaboradores⁴⁰, quienes han identificado un número de reacciones que cubren los criterios para ser consideradas como reacciones “click”, siendo posiblemente la reacción más poderosa

descubierta hasta el momento, una variante de la cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, catalizada por sales cuprosas para obtener 1, 2,3-triazoles.⁴¹

Las azidas y los alquinos son esencialmente inertes a la mayoría de las condiciones biológicas y orgánicas, incluyendo moléculas biológicas altamente funcionalizadas, el oxígeno molecular, el agua, y la mayoría de condiciones de reacción comunes en síntesis orgánica. Los dos grupos funcionales antes mencionados pueden ser instalados de manera conveniente y permanecen estables a través de transformaciones subsecuentes. De hecho, esta estabilidad cinética de alquinos y azidas es directamente responsable de que su proceso de cicloadición sea lento, el cual generalmente requiere temperaturas elevadas y tiempos de reacción largos.⁴²

Se ha observado que el uso de sales de cobre (I) cataliza esta clase de reacciones, permitiendo que los tiempos de reacción sean más cortos y la velocidad se incremente, aún más, ante la presencia de ciertos ligantes; no es afectada por efecto estérico y se pueden efectuar las reacciones a temperatura ambiente, además se puede controlar la regioquímica de la reacción, obteniéndose exclusivamente los regioisómeros sustituidos en las posiciones 1,4-disustituidos, que bajo condiciones térmicas tradicionales, hubieran dado una mezcla de los regioisómeros 1,4 y 1,5 (Figura 8).⁴³

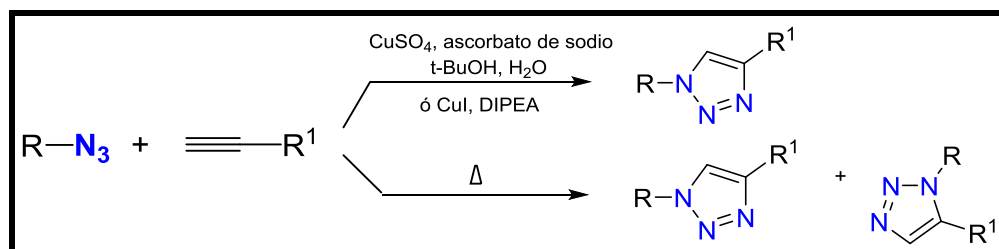


Figura 8. Cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar entre azidas y alquinos bajo condiciones térmicas y catalizadas con sales de cobre (I)

La cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC, una reacción click) aporta una poderosa herramienta para sintetizar nuevos compuestos y crear nueva literatura que apoye investigaciones contra el cáncer y otras enfermedades.^{44,45}

Con base en lo anterior, y de acuerdo a las experiencias previas en nuestro grupo de investigación, con la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre, se propone

realizar un estudio que combine la aplicación de las diversas metodologías desarrolladas por nuestro grupo en la síntesis de nuevos 1,2,3-triazoles y que contengan como sustituyentes, dos sistemas anulares de ftalimida, con el fin de preparar de manera sencilla nuevas moléculas con potencial actividad antiangiogénica.

JUSTIFICACIÓN

El diseño y síntesis de moléculas con potencial actividad antiangiogénica es de suma importancia en la actualidad, ya que rápidamente crecen las incidencias de enfermos y defunciones por padecimientos como cáncer y SIDA.

Las moléculas que poseen dos unidades ftalimida y un 1,2,3-triazol ofrecen un abanico de posibilidades en la disminución de producción de TNF- α . Por ello, el diseñar y probar una nueva ruta de síntesis que incluya buenos rendimientos y regioselectividad es una alternativa viable, incluso con proyección hacia la producción de manera industrial.

Por tales motivos, el estudio de la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre y sus aplicaciones en Síntesis Orgánica, ofrece una línea de investigación con amplias posibilidades de desarrollo, y con un gran interés de estudio, debido a su estrecha relación con otras áreas de conocimiento como la Química Farmacéutica. Adicionalmente, los productos obtenidos poseerán propiedades farmacológicas potenciales como agentes antiangiogénicos y/o antivirales; lo cual representa una expectativa importante en la búsqueda de aplicaciones para este tipo de compuestos.

HIPOTESIS

Se obtendrán triazolil bisftalimidias utilizando la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre, como reacción clave en el proceso de síntesis.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar y desarrollar un procedimiento general para la preparación a nivel laboratorio de triazolil bisftalimidas a partir de la reacción de diversas azidas y alquinos derivados de ftalimidas en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de cobre (I), para el diseño de moléculas con potencial actividad antiangiogénica y antiviral.

OBJETIVOS PARTICULARES

1.-Sintetizar las azidoalquilftalimidas a partir de materias primas comercialmente disponibles.

2.-Sintetizar las alquilftalimidas a partir de materias primas comercialmente disponibles.

3.-Sintetizar 1,2,3-triazolil bisftalimidas a partir de las alquilftalimidas y azidoalquilftalimidas correspondientes, utilizando yoduro de cobre (I) como catalizador.

METAS:

1.- Disponer de una nueva metodología para la síntesis de 1,2,3-triazolil bisftalimidas, que utilice yoduro de cobre (I), además de ser sencilla y con base en materias primas económicas y de fácil adquisición.

2.-Con los resultados obtenidos, se propone publicar, al menos un artículo en una revista indizada (ISI citationIndex) con arbitraje internacional.

3.-Publicar la tesis de Maestría correspondiente.

RUTA DE SÍNTESIS:

A continuación se describe la ruta de síntesis convergente que se probó en el laboratorio, y que se ilustra en el figura 9. El proceso sintético se inició a partir del anhídrido ftálico correspondiente y el 2-aminoetanol, para obtener la ftalimida adecuadamente sustituida, la cual se funcionalizó con cloruro de tosilo, de tal manera que pueda reaccionar con azida de sodio (reacción onepot) con el fin de obtener la alquilazida correspondiente. Por otro lado, la ftalimida se hizo reaccionar con bromuro de propargilo para obtener el alquino esperado. El alquino que ya porta la unidad ftalimida y la azidofthalimida se sometió a una reacción de cicloadición en presencia de yoduro de cobre (I) como catalizador. Se utilizaron métodos de purificación, como recristalización y columna cromatográfica, el seguimiento a las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina. La identificación de los productos obtenidos fue por medio de equipos de espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

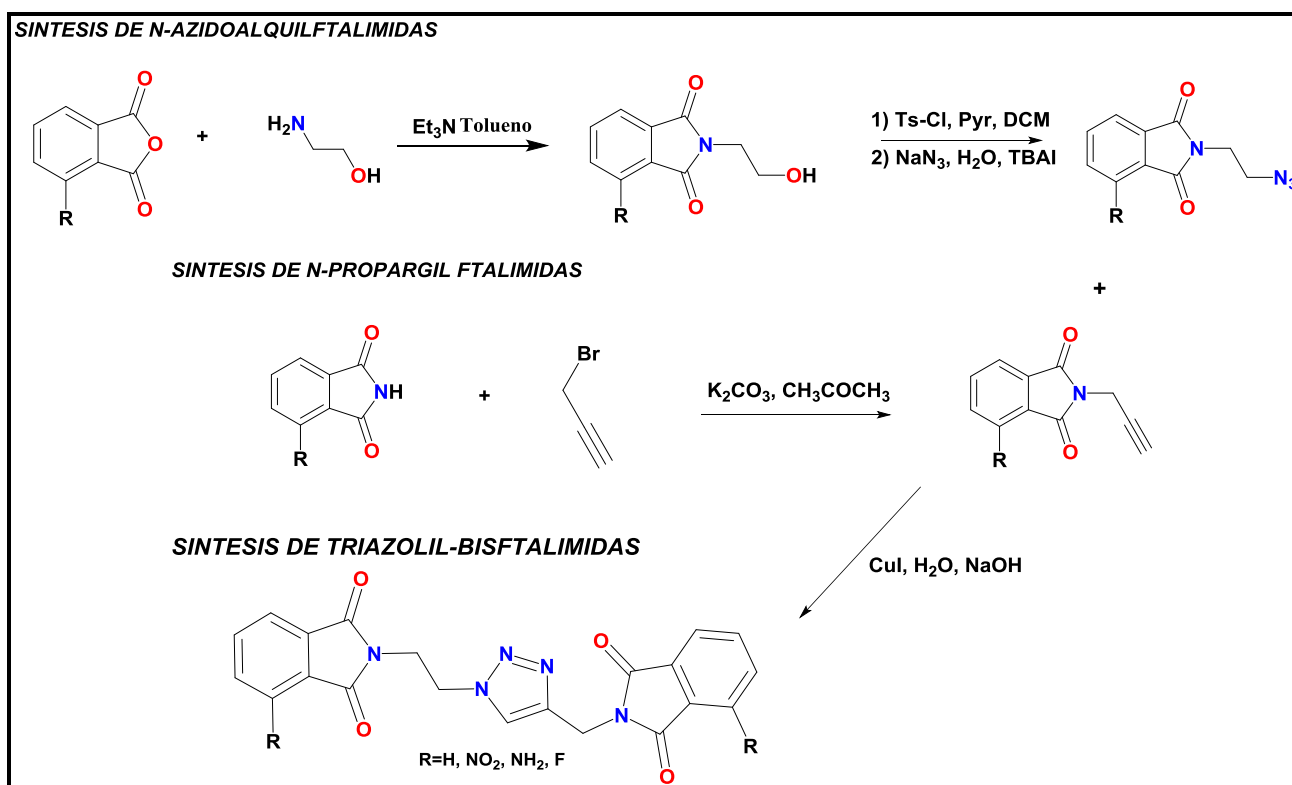


Figura 9. Ruta propuesta de síntesis de triazolil-bisftalimidias.

CAPÍTULO II. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. DISEÑO

De manera previa al desarrollo de la síntesis, se procedió a realizar un breve estudio para determinar los elementos en la molécula de talidomida que están asociadas a la actividad inhibitoria de TNF- α . Para el diseño de las moléculas a sintetizar, se consideraron 2 posibles estructuras dentro de la molécula de talidomida, tal como se observa en la figura 10:

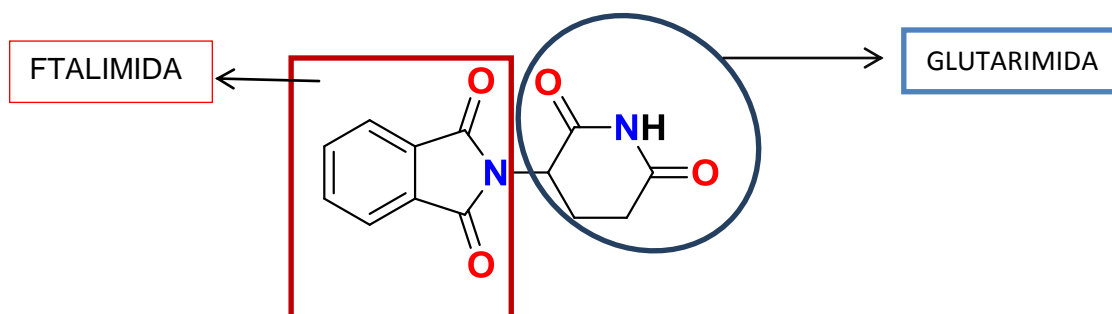


Figura 10. Talidomida

Almeida y Colaboradores en 2007, llevaron a cabo la síntesis y evaluación del poder de inhibición de TNF- α de cierto grupo de bisftalimidias, con variación de espaciadores entre los anillos de ftalimidias y encontraron análogos con mayor actividad biológica que su referencia, la talidomida, observando un incremento en el poder de inhibición al aumentar el número de carbonos en los espaciadores y al adicionar un grupo $-\text{NO}_2$ ó $-\text{NH}_2$ en posición 4 del anillo de ftalimida.³⁸

Por lo tanto, se decidió llevar a cabo el diseño de las moléculas tomando el anillo de ftalimida como base, unidos por medio de un anillo de 1, 2, 3-triazol funcionando al mismo tiempo como espaciador plano (flat linker) y variando los sustituyentes en posición 4 para cada anillo de ftalimida, considerando los resultados de Almeida y colaboradores para el caso de los grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{NH}_2$; el grupo $-\text{F}$ como bioisómero monovalente al grupo amino.

Sin embargo, debido a problemas relacionados con el manejo de las ftalimidias 4-sustituidas durante la síntesis de la primer azidoalquilftalimida, fue necesario rediseñar

las moléculas porque no se logró el producto esperado. Se decidió entonces sintetizar homólogos sin variar los sustituyentes en posición 4.

Una aproximación rápida que aporta un criterio para predecir si las moléculas pudiesen tener alguna actividad biológica, radica en el uso de las reglas de Lipinski^{48,49} que son el resultado de la recopilación que hizo este científico, del “World Drug Index” de fármacos activos por vía oral y la relación de sus propiedades físicas y químicas, que lo llevaron a determinar los siguientes criterios, para considerar que una molécula presenta “propiedades de fármaco” (“drug-like properties”):

-Debe tener 5 o menos átomos donadores de enlaces puentes de hidrógeno.

-Debe tener un peso molecular menor o igual a 500g/mol.

-El clogP menor o igual a 5. (log P calculado según Hansch)^{48,49}

El mlogP menor o igual a 4.15 (log P calculado según Moriguchi)^{48,49}

-Debe tener 10 o menos átomos aceptores de enlaces puentes de hidrógeno.

Cumpliendo al menos 3 de estos criterios, se considera un buen punto de partida para las etapas de desarrollo posteriores.

En virtud de lo anterior, se realizó el cálculo del coeficiente de partición (cLog P) y del peso molecular (PM) de las moléculas diseñadas previo a su síntesis; para así completar los descriptores que consideran las reglas de Lipinski. La figura 11 muestra la estructura general de las moléculas propuestas, donde se hacen variaciones al tamaño de las cadenas alquílicas que separan los anillos de ftalimida y triazol. En la tabla 1, se observa el cumplimiento a las reglas de Lipinski para cada una de las moléculas diseñadas, utilizando el software de ChemDraw para calcular el clogP, por medio de la fragmentación de Crippen’s así como el peso molecular para cada una de estas, completando de esta forma los descriptores que considera Lipinski.

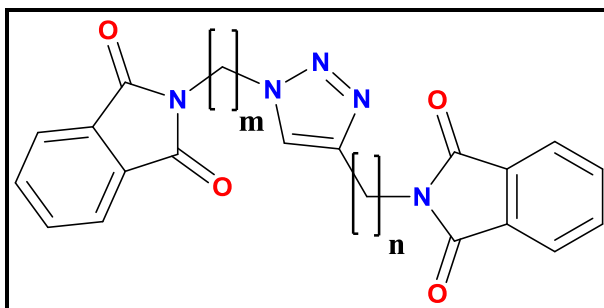


Figura 11. Estructura general de las triazolilbisftalimidias estudiadas.

No. Compuesto	m	n	cLogP	PM	nON	nOHNH	No. Violaciones
9	1	1	1.915	387.35	9	0	0
10	1	2	2.01	401.38	9	0	0
11	1	3	2.39	415.4	9	0	0
12	1	4	2.92	429.43	9	0	0
13	3	1	2.27	415.4	9	0	0
14	3	2	2.37	429.43	9	0	0
15	3	3	2.75	443.46	9	0	0
16	3	4	3.28	457.49	9	0	0
17	4	1	2.48	429.43	9	0	0
18	4	2	2.58	443.46	9	0	0
19	4	3	2.96	457.49	9	0	0
20	4	4	3.49	471.5	9	0	0

Tabla 1. Evaluación de las moléculas diseñadas, conforme a las reglas de Lipinski. (cLogP=logaritmo del coeficiente de partición, calculado por el software Chemdraw por fragmentación de Crippen's, PM=Peso Molecular calculado por software Chemdraw, nON=número de aceptores de enlaces puente de hidrógeno, nOHNH=número de donadores de enlaces puente de hidrógeno, No. Violaciones=número de violaciones a las reglas de Lipinski.

2. SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS.

2.1 Síntesis de azidoetilftalimida (21) y análogos

En primer lugar se planeó realizar la síntesis de la azidoetilftalimida **21** a partir de la funcionalización de la 2-hidroxi-etilftalimida **2** que a su vez es fácilmente disponible de la reacción de anhídrido ftálico y etanolamina, de acuerdo con la figura 12.

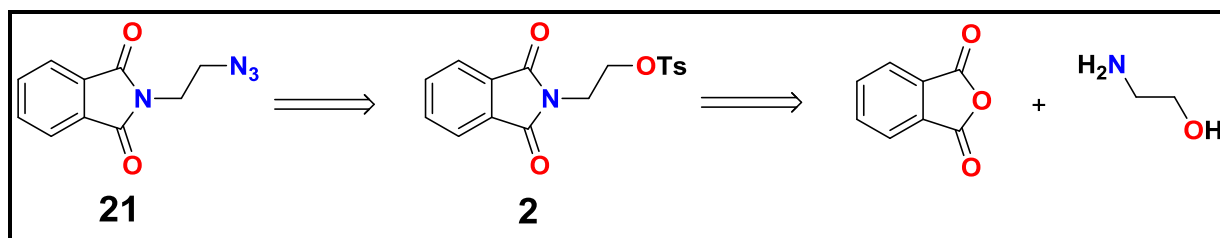


Figura 12. Análisis retrosintético de la azidoetilftalimida (**21**).

Como primer paso de la síntesis se procedió a preparar la 2-hidroxi-etilftalimida, en donde se realizaron varios ensayos para determinar las condiciones de reacción, primeramente se utilizó ácido acético como disolvente, reproduciendo la metodología de Almeida y colaboradores³⁸ con rendimientos del 83 al 94% y del grupo de Nagaran y colaboradores⁵⁰ con rendimiento de 76%, quienes utilizaron anhídrido ftálico como sustrato frente a diferentes aminas, sin embargo, al realizar el ensayo se obtuvo el producto de apertura del anillo de ftalimida. Después se probó la metodología de Varala y colaboradores⁴⁷, la cual utilizan tolueno y trietilamina (Figura 13). En los primeros ensayos se obtuvo la 2-hidroxi-etilftalimida **2** con rendimiento del 68% y posteriormente, al colocar un dispositivo desecante se logró un rendimiento de 90.1% de producto que no requirió purificación para las reacciones posteriores.

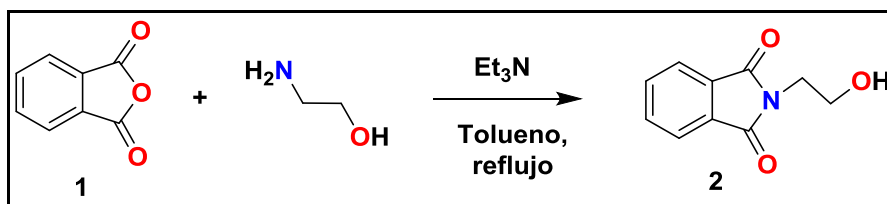


Figura 13. Síntesis de la 2-hidroxi-etilftalimida (**2**).

Existen otras alternativas que no fueron estudiadas para la obtención de la 2-hidroxiethylftalimida **2**, tal como la reportada por el grupo de Bhushan, K., y Virendra, M.⁵⁷, donde estudiaron la reacción del anhídrido ftálico frente a diferentes aminas con el uso de microondas, así como la reportada por Chen, Z.C., et al.⁵⁸

Una vez obtenido el alcohol **2**, se decidió transformarlo en la azida **21** en un proceso “onepot” desde un inicio, lo que implicaba la generación *in situ* del tosilato correspondiente **3** y su posterior reacción con azida de sodio, tal como se ilustra en la figura 14. De esta manera, se realizó la activación del alcohol **2**, con cloruro de *p*-toluensulfonilo en diclorometano, la cual es una variación a las metodologías de los grupos de Argent,⁵¹ Winnik⁵² y Bartholomae,⁵³ y posteriormente, se realizó la adición de la azida de sodio y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) en agua (Figura 14).

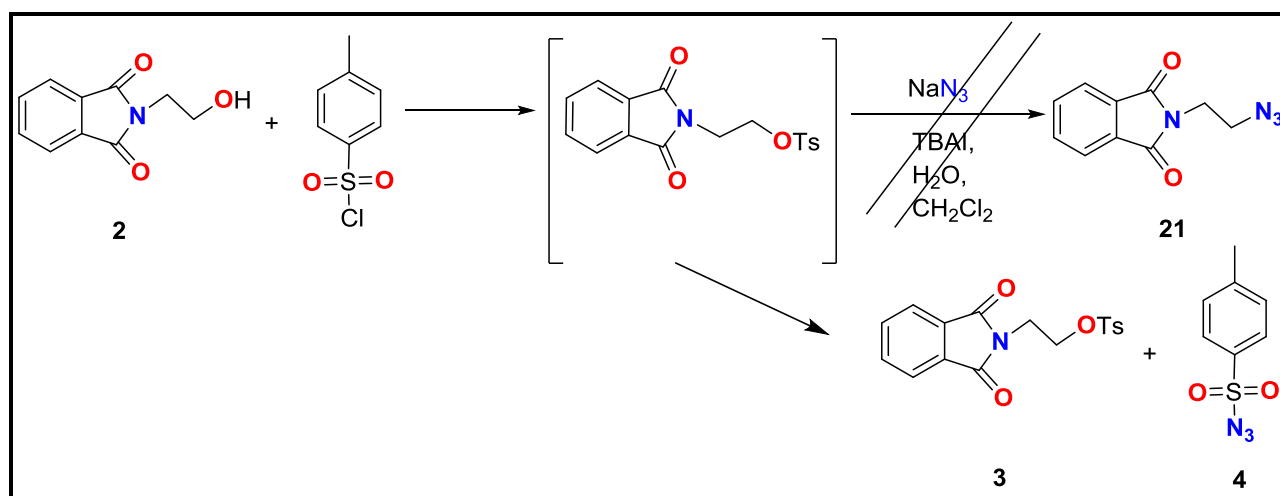


Figura 14. Síntesis de *N*-(2-azidoetil)-ftalimida(**21**).

Después de una separación por cromatografía en columna, solamente fue posible aislar la *p*-toluensulfonilazida **4** y el tosilato **3**, este último resultó ser un sólido cristalino que se analizó por la técnica de difracción de rayos X de monocristal. La figura 15 muestra la representación tridimensional de la molécula **3** en estado sólido, y el estudio de cristalografía de rayos x revela que la molécula muestra un ángulo diedro entre el anillo de ftalimida con la fracción del grupo *p*-toluensulfonilo de casi 6°. La molécula se pliega sobre el puente que forma los grupos etilo y sulfonilo, adoptando una

conformación escalonada de tal manera que el anillo aromático del grupo tosililo y el anillo de cinco miembros de la porción ftalimida tiene una orientación cara a cara con una separación centroide a centroide de 3,7454 Å. Esta conformación inusual se debe a la existencia de una interacción de tipo π - π entre el grupo fenilo de la ftalimida y el fenilo del grupo *p*-toluensulfonato, la cual impide que la molécula adquiera una conformación totalmente extendida en donde el metileno se encuentre libre de impedimento estérico para que ocurra una reacción de sustitución S_N2 , y como consecuencia, no se pueda obtener el producto de sustitución correspondiente, lo cual se correlaciona con lo experimentalmente observado.

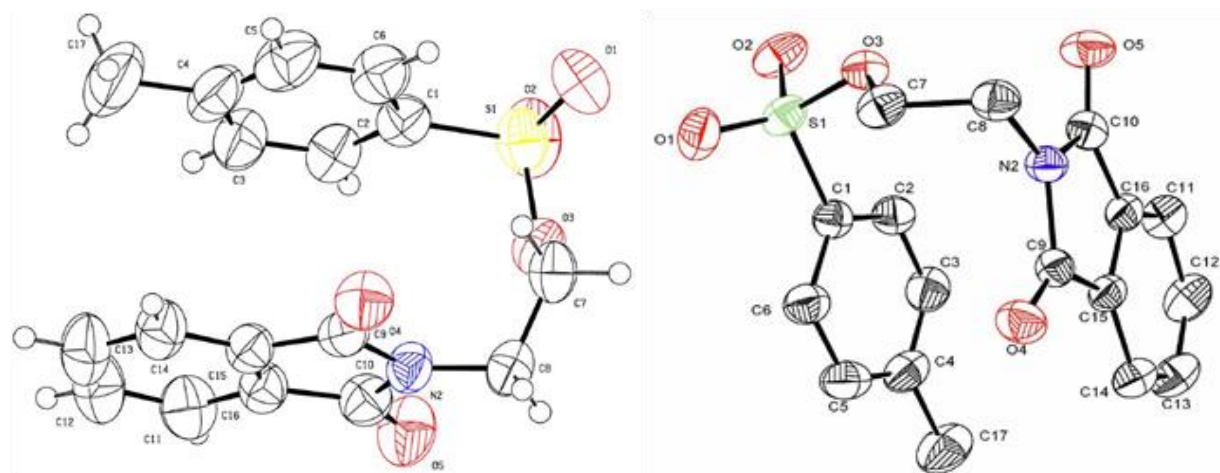


Figura 15. Representaciones ORTEP de la estructura 2-ftalimidoetil-*p*-toluensulfonato (**3**)

En virtud de lo anterior, se diseñó otra estrategia la cual involucra una sustitución nucleofílica alifática sobre una alquilftalimida halogenada. Para este caso, se decidió utilizar las bromoalquilftalimidias disponibles comercialmente y llevar a cabo la reacción de sustitución con azida de sodio, utilizando una modificación de las metodologías reportadas por los grupos de Zhang,⁵⁹ Dendane,⁶⁰ y Or,⁶¹ en donde se cambió el uso del disolvente polar aprótico (DMF, DMSO) por el uso de un sistema de catálisis de transferencia de fases utilizando como disolventes $H_2O-CH_2Cl_2$ y TBAI como catalizador (Figura 16).

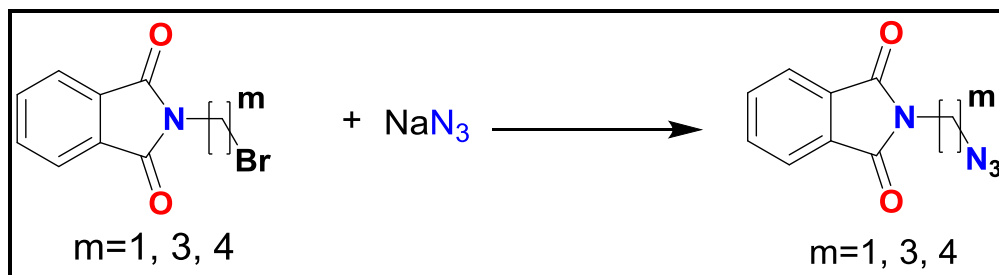


Figura 16. Síntesis de *N*-azidoalquilftalimidias. (5, 6 y 7)

Con las modificaciones propuestas, se llevó a cabo la reacción para tres bromoalquilftalimidias utilizando el sistema de transferencia de fases en condiciones de reflujo, y en todos los casos se observó que la reacción se completaba después de 24 h. En la tabla 2 se pueden observar los rendimientos obtenidos en estas reacciones.

Compuesto	m	% de Rendimiento
5	1	95
6	3	96
7	4	98

Tabla 2. Rendimientos en la síntesis de *N*-azidoalquilftalimidias.

El uso de las condiciones de catálisis de transferencia de fase resultó eficaz para la reacción de sustitución nucleofílica alifática, y de acuerdo a otros trabajos realizados en el grupo, el mecanismo se ilustra en la figura 17, en donde se observa que la sal cuaternaria de amonio juega un papel de suma importancia al servir como agente transportador del anión nucleofílico de la fase acuosa a la fase orgánica. El empleo de las condiciones de catálisis de transferencia de fase evitó el empleo de disolventes anhidros y difíciles de quitar y facilitó la manera de separar los productos del medio de reacción, por lo que se recomienda ampliamente su uso para esta clase de reacciones.

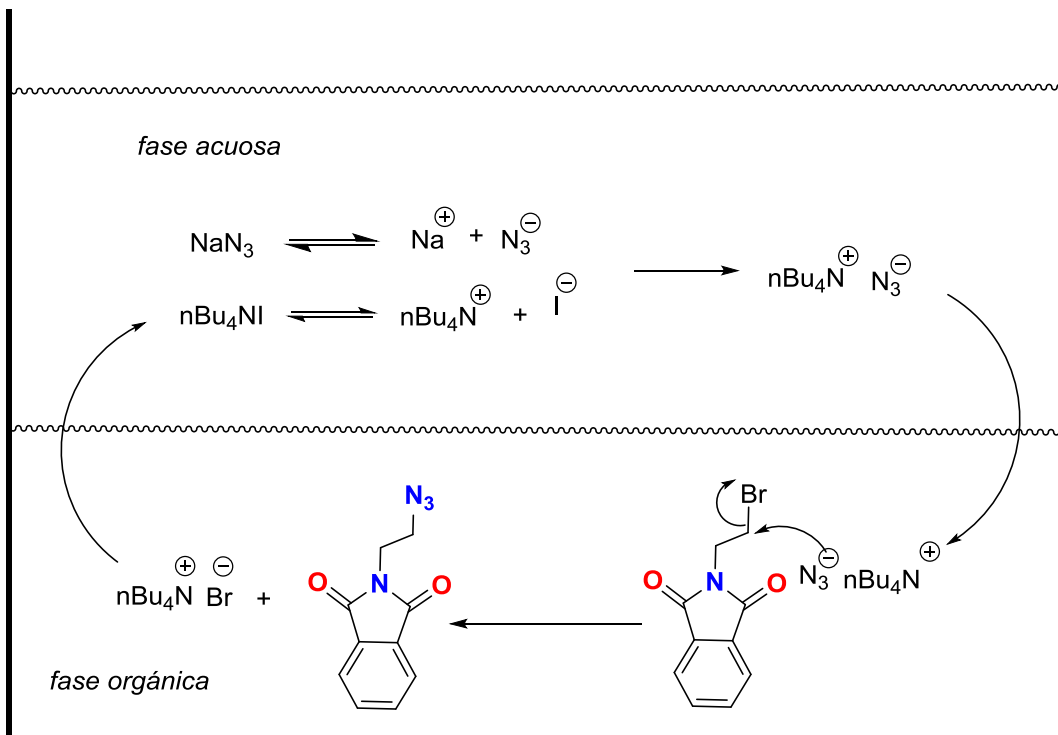


Figura 17. Mecanismo de catálisis de transferencia de fases para la sustitución nucleofílica utilizando azida de sodio .

Las azidoalquilftalimidias se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas convencionales, y de manera especial, la azida **5** resultó ser un sólido cristalino que fue posible estudiarlo por difracción de rayos X, en donde se corroboró la estructura propuesta, pero además muestra que los átomos de nitrógeno del grupo azida están enlazados formando un sistema casi lineal, en donde el ángulo de enlace N(4)-N(3)-N(2) es de 172° y las distancias son N(2)-N(3) = 1.2434 Å y N(3)-N(4) = 1.1328 Å. Además, el nitrógeno marcado como N(2) no presenta una geometría lineal, ya que forma un ángulo de enlace N(3)-N(2)-C(9) = 114.46° , lo que lo asemeja más a un átomo con hibridación sp^2 con geometría plana, de manera similar a los átomos que integran el sistema de 2 anillos los cuales presentan ángulos de enlace cercanos a los 120° .

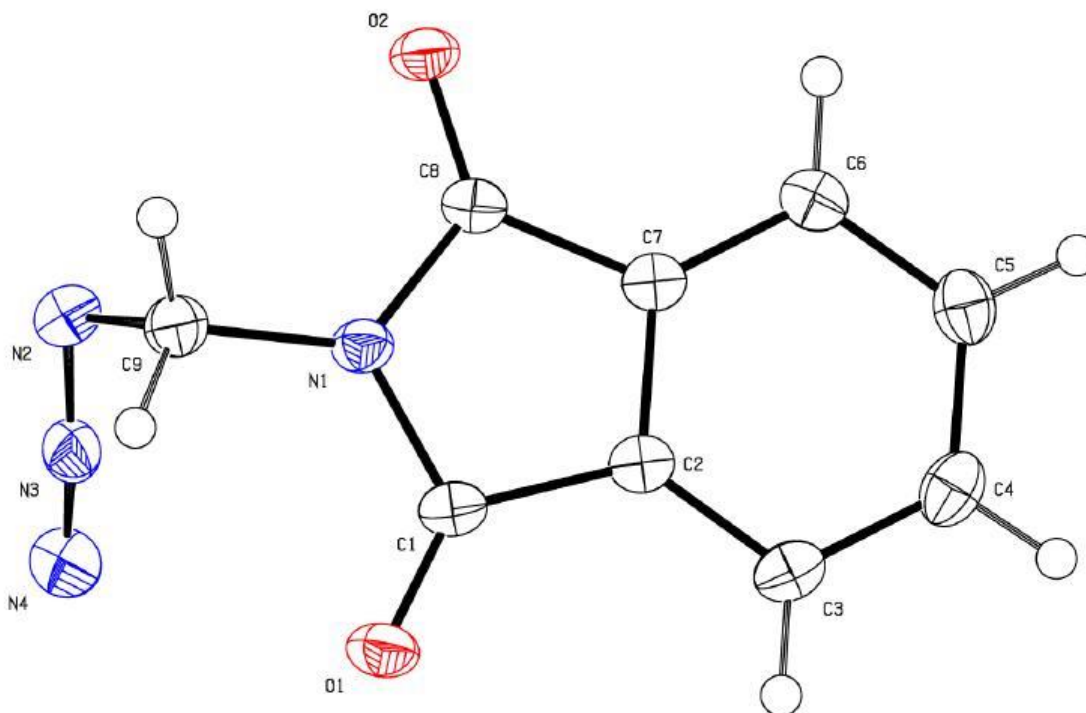


Figura 18. Representación ORTEP de la estructura de la *N*-(1-azidometil)ftalimida (**5**)

2.2 Síntesis de *N*-propargilftalimida (**8**)

El otro grupo de materiales de partida indispensables para el estudio lo constituyen las alquini-ftalimidias, las cuales en su mayoría son comercialmente disponibles, sin embargo, en los estudios iniciales se aprovecharon ciertos reactivos que se encontraban en el laboratorio, especialmente ftalimida y bromuro de propargilo, y se decidió entonces preparar la *N*-propargilftalimida (**8**) de acuerdo a la reacción ilustrada en la figura 19 a través de una secuencia de desprotonación-sustitución nucleofílica alifática.

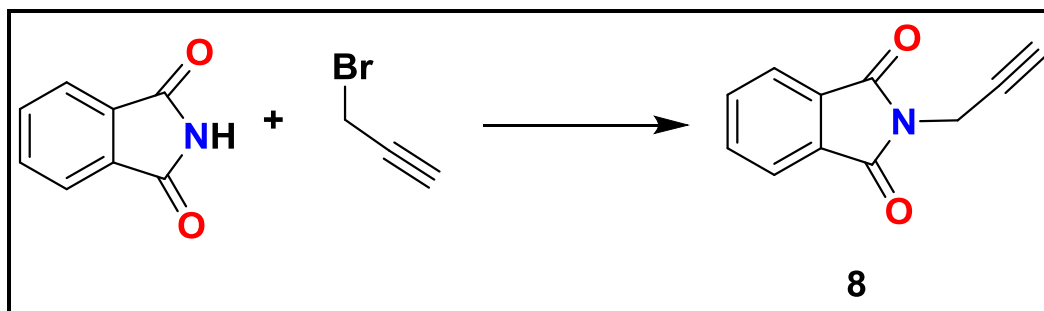


Figura 19. Síntesis de *N*-propargilftalimida (**8**)

Para esta reacción de alquilación se encontró una patente de Dr. Reddy's Laboratories LTD,⁶² donde reportan la reacción con ftalimida potásica y bromuro de propargilo en *N,N*-dimetilformamida a 80°C con rendimiento del 90%. Se realizó un ensayo con esta reacción utilizando acetonitrilo como disolvente, sin embargo no procedió la reacción. Por otro lado, el grupo de Alonso, F. y colaboradores⁶³, reportan la reacción con ftalimida, bromuro de propargilo y carbonato de potasio en acetonitrilo a 80°C, con rendimiento del 90%, y por otro lado, Achard, T. y colaboradores⁶⁴ reportaron una metodología similar a la anterior, cambiando el disolvente por acetona en reflujo, con rendimiento de 86%. De esta manera se probaron ambas metodologías, y la que presentó mejores rendimientos fue aquella que utilizó acetonitrilo como disolvente, alcanzando hasta 89% de rendimiento, además de que su purificación resultó sencilla, ya que solo requirió de una recristalización. Este hecho también permitió que se obtuvieran monocristales adecuados para estudios de difracción de rayos X, y la figura 20 muestra la representación tridimensional de la molécula, en donde se puede apreciar la geometría lineal del grupo alquino, en virtud del ángulo de enlace C(1)-C(2)-C(3) de 178.4° y una longitud de enlace entre los carbonos C(1)-C(2) de 1.187 Å, lo cual se correlaciona con el espectro de IR para el compuesto **8**, en donde se observa una banda débil a 2145 cm⁻¹ que está presente en el espectro debido a la vibración de estiramiento ("stretching" en inglés) del enlace triple carbono-carbono, y que está también relacionada con las señales en 77,0 y 71,4 ppm observada en el espectro de ¹³C-RMN asignado a los carbonos del alquino. Estos elementos permiten verificar la presencia del alquino en la molécula y por tanto la búsqueda de las condiciones más adecuadas para la preparación del compuesto **8**.

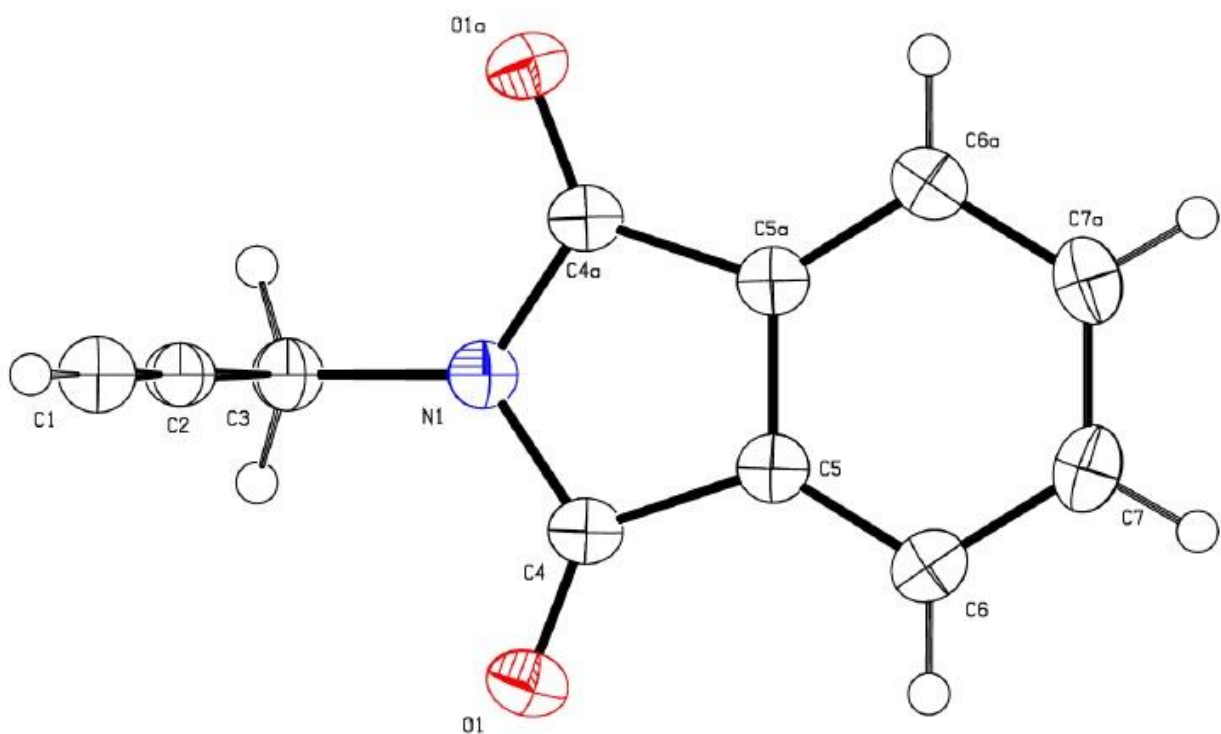


Figura 20. Representación ORTEP de la estructura de la *N*-propargilftalimida (**8**).

3 Síntesis de triazolil bisftalimidias

Una vez que se contó con una fuente apropiada de alquini-ftalimidias y azido-ftalimidias, se procedió a buscar las mejores condiciones para llevar a cabo la cicloadición y la posterior obtención de triazolilbisftalimidias. En primera instancia se ensayaron las condiciones desarrolladas en el grupo de investigación que se basan en el uso de yoduro de cobre (I) y cantidades catalíticas de hidróxido de sodio,⁴⁰ utilizando como reactivos iniciales la azida **5** y el alquino **8** de acuerdo a la figura 21. Después de realizar esta reacción bajo diferentes temperaturas y variando los disolventes a sistemas MeOH-H₂O y CH₂Cl₂, no se observó la formación del triazol esperado, pero tampoco se logró recuperar alguna de las materias primas, por lo que se concluye que las ftalimidias resultaron sensibles a esta base y que posiblemente se generaron productos de apertura de anillo derivados de la hidrólisis del núcleo de imida.

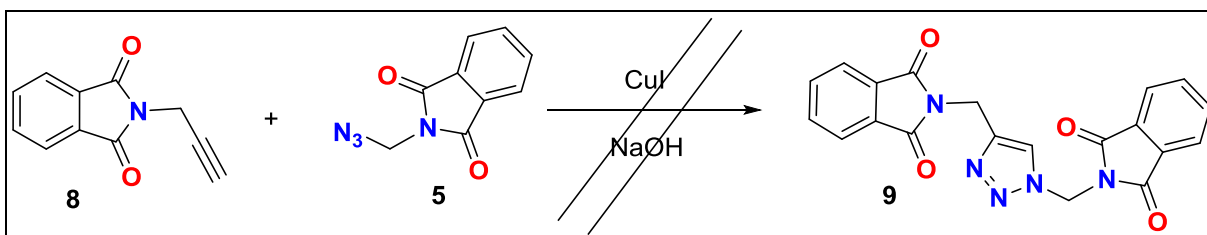


Figura 21. Ensayo de la reacción entre el alquino **8** y la azida **5** en presencia de NaOH .

Debido a lo anterior, se decidió utilizar bases orgánicas como trietilamina y diisopropiletilamina (DIPEA), en donde esta última demostró ser efectiva en la reacción, obteniendo el triazol **9** en 59 % de rendimiento (figura 22).

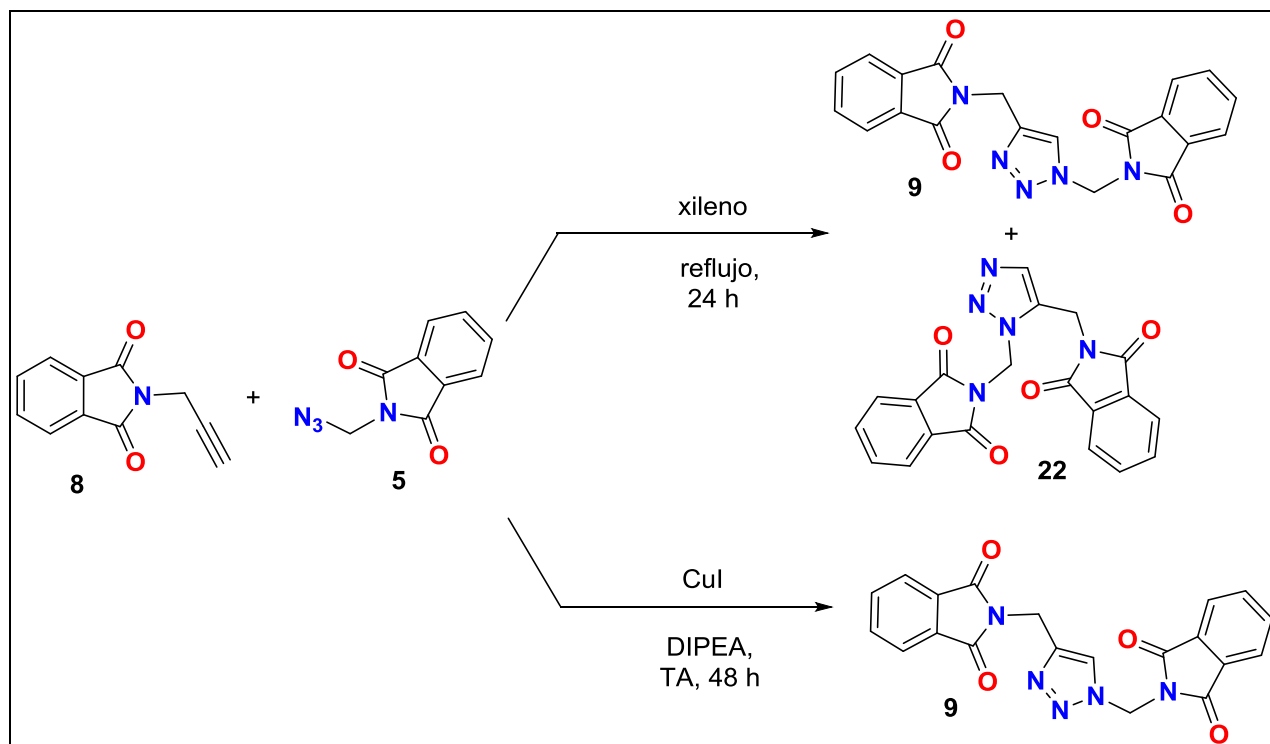


Figura 22. Reacción entre el alquino **8** y la azida **5** en condiciones térmicas y presencia de DIPEA.

La alta regioselectividad del proceso catalizado por cobre (I) queda manifiesta cuando se hacen reaccionar directamente el alquino **8** y la azida **5** bajo reflujo de xileno, obteniéndose una mezcla de los triazoles isómeros **9** y **22** en una reacción de Huisgen

clásica que genera usualmente los productos 1,4 y 1,5 disustituídos. Por lo tanto, la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre es una herramienta sintética útil para la preparación de triazoles 1,4-disustituídos.

Una vez establecida la reacción anterior como un modelo de reacción general (figura 23), se procedió a preparar una colección de triazolil bisftalimidias realizando variaciones en el largo de las cadenas alquílicas que separan el anillo de la ftalimida del grupo funcional alquino o azida. En la tabla 3 se muestran los triazoles preparados por esta ruta, así como los rendimientos obtenidos, los cuales son en términos generales buenos, lo que comprueba la eficiencia de la CuAAC en esta clase de procesos.

Por otro lado, es importante comentar que la estequiometría de la reacción es otro factor importante a considerar, pues al utilizar un 1.1 equivalentes de la azida con respecto al alquino correspondiente, se obtiene un producto más limpio al ir siguiendo la reacción por ccf y el procesamiento de la mezcla de reacción se facilita. En el caso del porcentaje de yoduro de cobre (I) se mantuvo el 10% mol desde el inicio, demostrando efectividad para el proceso.

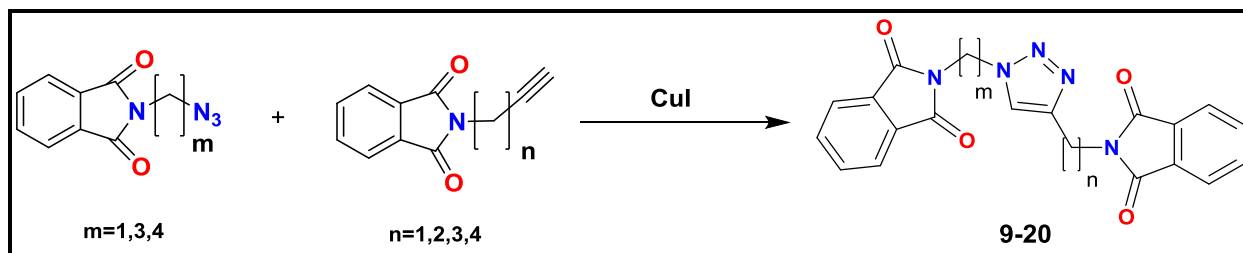


Figura 23. Síntesis de triazolilbisftalimidias (9-20)

No. Compuesto	m	n	% de Rendimiento
9	1	1	59
10	1	2	55
11	1	3	89
12	1	4	94
13	3	1	55
14	3	2	95
15	3	3	52
16	3	4	96
17	4	1	54
18	4	2	65
19	4	3	54
20	4	4	64

Tabla 3. Triazolilbisftalimidias preparadas a partir de diversas azidoalquilftalimidias y alquinilftalimidias.

Los triazoles **9-19** obtenidos por medio de esta reacción fueron confirmados por las técnicas espectroscópicas convencionales. Por ejemplo, en los espectros de IR, se observó la desaparición de las vibraciones en 2145 y 2129 cm^{-1} correspondientes a las bandas de absorción de los grupos alquino y azida respectivamente. Sin embargo, la mejor prueba de la formación del anillo de triazol lo constituye el espectro de RMN ^1H debido a que se observa de manera general para todos los triazoles sintetizados, la aparición de una señal simple dentro de un intervalo de $7.5\text{-}8.0$ ppm que corresponde al hidrógeno de la posición 5 del anillo del triazol, además de la aparición de un par de señales en el espectro de RMN ^{13}C localizadas en 147 y 119 ppm que corresponden a los carbonos de triazol.

De manera especial, con respecto al procesamiento de la muestra, la remoción del cobre con la solución de EDTA en agitación, mostró ser una medida efectiva y en este caso, el producto precipitaba y con una filtración se obtenía el sólido para enviar a análisis.

Los resultados obtenidos complementan los reportados por Oliveira Assis y colaboradores en 2012,⁶⁵ quienes publicaron los resultados de su investigación en síntesis de moléculas con actividad antiinflamatoria, coincidiendo en la síntesis de 2 productos también sintetizados en el presente trabajo (triazoles **13** y **17**). Este grupo de investigación utilizó una variación de la base para la reacción click, probando la actividad anti-inflamatoria, y llegando a la conclusión que a mayor número de carbonos en la cadena alifática entre los triazoles y los anillos de ftalimida, mayor será la actividad biológica. Este hecho es relevante porque la actividad anti-inflamatoria es el preámbulo para determinar la actividad inhibitoria del TNF- α , ya que dicha proteína se vincula con enfermedades crónicas como es el eritema nodoso leproso o el cáncer.

Por lo anteriormente descrito, los productos sintetizados tienen probabilidades de ser buenos candidatos como compuestos anti-angiogénicos, y la metodología aquí presentada constituye un procedimiento eficiente para la preparación de esta clase de compuestos, por lo que se espera una aplicación amplia en el futuro.

CAPÍTULO III. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se lograron diseñar, sintetizar y caracterizar 12 triazolilbisftalimidias (**9-20**), por medio de la reacción click, utilizando yoduro de cobre (I) como catalizador, de las cuales, las moléculas **13** y **17** ya mostraron actividad antiinflamatoria, reportada en la literatura, por lo cual el resto tienen posibilidades de presentar este efecto.

Es importante considerar que artículos ya citados en este trabajo, concluyen que aumenta la actividad biológica a mayor número de carbonos en el espaciador; por lo tanto, las 10 moléculas restantes, al ser evaluadas, ofrecerán mayor información al análisis estructura-actividad.

- Los 12 compuestos sintetizados por similitud a la talidomida, pueden ser inhibidores de la producción de TNF- α , para ser estudiados en enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico como cáncer y SIDA.

- La reacción click mostró ser una herramienta versátil para la síntesis de moléculas con potencial actividad biológica; al ser por sí mismo el anillo de triazol, un bioisómero del enlace péptidico, presenta un potencial importante en el área de la Química Farmacéutica, en el diseño de nuevos fármacos híbridos, como espaciador, en síntesis de biomarcadores, etc.

- El diseño racional de fármacos ofrece en la Química Farmacéutica una mayor posibilidad de éxito en los estudios biológicos, así como disminuir tiempos y recursos en la fase de síntesis.

- Se obtuvieron los rayos X de la *N*-(azidometil)ftalimida y *N*-propargilftalimida, los cuales no estaban reportados en la literatura.

- La síntesis de las azidoalquilftalimidias y la *N*-propargilftalimida se realizó a partir de compuestos asequibles y económicos, utilizando algunas metodologías reportadas en la literatura y proponiendo nuevas.

- El trabajo experimental ofreció la oportunidad de desarrollar habilidades en el manejo de reactivos, metodologías y métodos de purificación.
- En suma, se cumplió la meta académica propuesta en un inicio, al obtener una nueva metodología para la síntesis de 1, 2, 3- triazolilbisftalimidias y con los resultados obtenidos, elaborar y enviar un artículo a una revista indizada y así, poder publicar este trabajo de tesis.

CAPÍTULO IV. SECCIÓN EXPERIMENTAL

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las materias primas como ftalimida, bromuro de propargilo, azida de sodio, y cloruro de p-toluensulfonilo, fueron adquiridas de Aldrich Co. Los reactivos utilizados como el hidróxido de sodio, fueron provenientes de Merck. Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G.F.-254 para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina y utilizando un revelador de radiación ultravioleta de lámpara minerlight UVG 11.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de Infrarrojo, de Masas y de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno fueron determinados en el Centro Conjunto de Investigación en Química sustentable UAEM-UNAM. Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 con Transformada de Fourier (FT), los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro Shimadzu GCMSQP2010 Plus bajo el modo de impacto electrónico (IE)., mientras que los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se realizaron en un equipo Varian NMR System de 500 MHz y en un equipo Bruker Avance III de 300 MHz en cloroformo deuterado y DMSO deuterado, usando tetrametilsilano como referencia interna y una frecuencia de 500 y 300 MHz utilizando el parámetro δ (delta). Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes:

s= señal simple

d= señal doble

t= señal triple

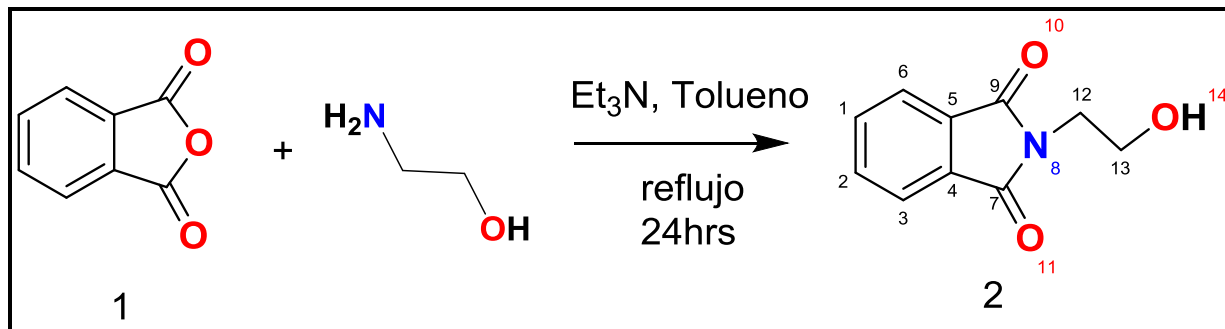
c= cuatriplete

q= quintuplete

m= multiplete

1 SÍNTESIS DE AZIDOALQUILFTALIMIDAS.

1.1 Síntesis de *N*-(2-hidroxiethyl)ftalimida (2)



En un matraz de fondo redondo de 250 mL de una boca provisto de agitación magnética, se colocaron anhídrido ftálico **1** (1.8 g, 12 mmol) y tolueno (100 mL). Enseguida se adicionaron monoetanolamina (0.72 mL, 1.14 g, 13 mmol) y trietilamina (0.03 mL, 0.2 mmol). Se colocó un dispositivo desecante en la parte superior del refrigerante y la mezcla se calentó a reflujo y durante 24 horas, el seguimiento de la reacción fue por ccf en sistema hexano-Acetato de etilo (6:4). Después de este tiempo, la mezcla se filtró y se realizaron lavados con tolueno caliente (3 X 5 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se dejaron enfriar a temperatura ambiente, cristalizando el producto como un sólido blanco que se separó por filtración, obteniendo cristales blancos (2.09 g, 90.1%) correspondientes a la *N*-(2-hidroxiethyl)ftalimida **2**. El producto se utilizó sin purificación para reacciones posteriores, los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.⁴⁷

P.f.: 125-126°C. (lit. 125 °C).⁴⁷

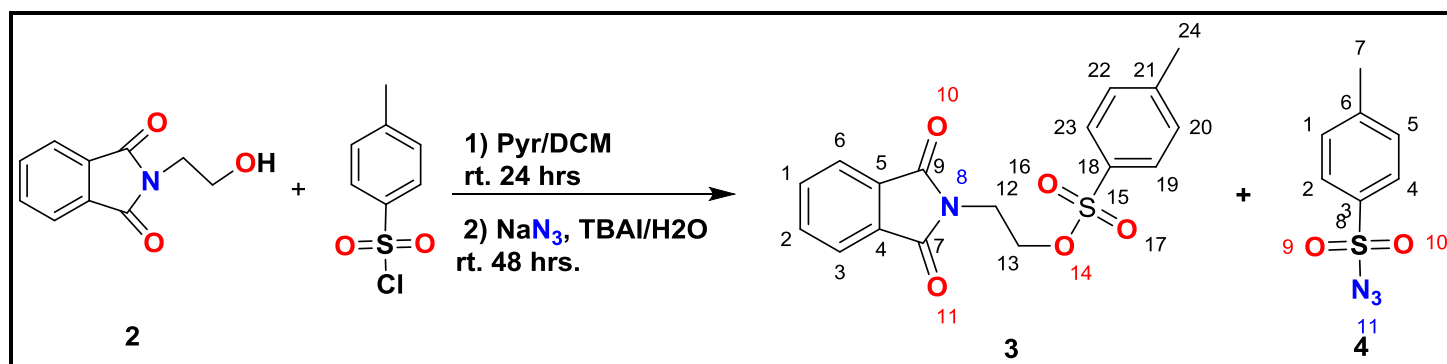
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3470, 2951, 2886, 1765, 1693, 1426, 1055, 723.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 191 (3) [M⁺], 160 (100), 148 (42), 91 (5), 77 (40).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.85-7.88 (m, 2H de C3 y C6), 7.72-7.74 (m, 2H de C1 y C2), 3.86-3.94 (m, 4H de C12 y C13).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 168.8 (C7, C9), 134.1(C1, C2), 131.9 (C4, C5), 123.4 (C3, C6), 61.2 (C13), 40.8 (C12).

1.2 Síntesis de 2-ftalimidoetil-p-toluensulfonato (3) y p-toluensulfonilazida (4).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL de una boca provisto de agitación magnética, se adicionaron de *N*-(2-hidroxiethyl)ftalimida **2** (1.5g, 7 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (2.0 g, 10.5mmol); enseguida se agregaron diclorometano (25 mL) y piridina (3 mL), y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó a la mezcla de reacción azida de sodio (1.36g, 21mmol), yoduro de tetrabutylamonio (0.005g, 0.013 mmol) y agua (1 mL), continuando con agitación magnética durante 48 h a temperatura ambiente. Cumplido el tiempo se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación de 250 mL, y se realizaron lavados con una disolución acuosa de HCl al 5% (3 X 20 mL), la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido blanco obtenido se lavó con hexano y se separó por decantación. La correspondiente purificación por cromatografía en columna (hexano/ acetato de etilo 9:1) proporcionó el 2-ftalimidoetil-p-toluensulfonato **3** como cristales blancos (1.21g, 44.8%), la *p*-toluensulfonilazida **4** como un líquido ligeramente amarillo (0.391g, 25.4%) y se recuperó de *N*-(2-hidroxiethyl)ftalimida **2** (0.454g).

p-toluensulfonilazida (4)

FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2125, 1595, 1494, 1450, 1369, 1166, 1086, 814, 592.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 197 (4) [M⁺], 155 (37), 91 (100), 77 (5).

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.81-7.84 (d, *J*=7.3 Hz, 2H de C2 y C4), 7.39-7.42 (d, *J*=7.3Hz, 2H de C1 y C5), 2.47 (s, 3H de C7).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 146.1 (C6), 135.2 (C3), 130.1 (C1, C5), 127.3 (C2, C4), 21.5 (C7)

2-ftalimidoetil-p-toluensulfonato (3)

Pf: 141-142°C

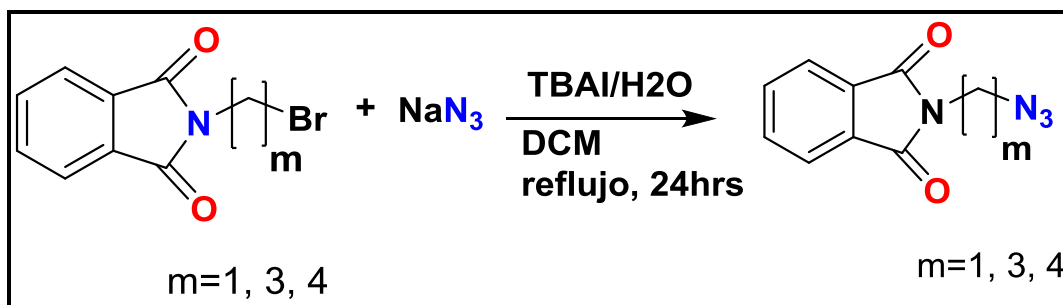
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3480, 3063, 2926, 2856, 1773, 1709, 1614, 1595, 1463, 1427, 1389, 1354, 1320, 1189, 1175, 1093, 1041, 990, 910, 859, 812, 797, 767, 720, 705, 693, 663, 578, 553, 529, 494.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 190 (32), 173 (62), 160 (100), 155 (7), 91 (24), 77 (10).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.88-7.70 (m, 4H de C1, C2, C3, C6), 7.69 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H de C23 y C19), 7.16 (dd, $J=7.3, 0.6\text{ Hz}$, 2H de C22 y C20), 4.31 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H de C12), 3.92 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H de C13), 2.32 (s, 3H de C24).

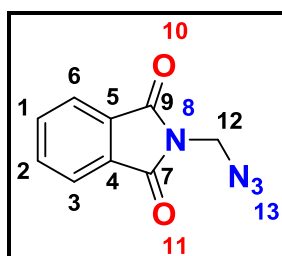
RMN ^{13}C 75 MHz(CDCl_3), δ (ppm): 167.5 (C7,C9), 144.7 (C21),134.1 (C1, C2), 134.0 (C18), 131.7 (C4,C5), 129.7(C20, C22), 127.8 (C19, C23), 123.3 (C3, C6), 61.1 (C13), 36.8 (C12), 21.6 (C24)

1.3 Procedimiento general para la síntesis de *N*-azidoalquilftalimidias. (5, 6 y 7)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL de una boca provisto con agitación magnética, se adicionan (8.3mmoles) de la *N*-alquilftalimida, (24.9 mmoles) de azida de sodio, (0.33 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) y (15 mL) de diclorometano (DCM), posteriormente se adiciona lentamente 3 mL de agua, y se coloca el refrigerante en posición vertical para reflujo de la mezcla de reacción durante 24hrs. Se realizó el seguimiento de la reacción por ccf en sistema hexano:acetato de etilo (9:1). Se diluye la mezcla de reacción con 5 mL de diclorometano y realizan extracciones con agua (3 X 20 mL), se juntan las fases orgánicas y secan con Na_2SO_4 . El disolvente se destiló a presión reducida y se obtiene un sólido, el cual fue identificado por los diferentes análisis espectroscópicos.

N-(1-azidometil)ftalimida (5)



Sólido ligeramente amarillo. 1.6g de producto crudo (95%), el cual se utilizó sin purificar para la siguiente reacción, el análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 39-40°C

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3474, 2962, 2872, 2085, 1776, 1712.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 202 (1) [M^+], 174 (1), 160 (7), 147 (7), 133 (55), 104 (93), 77 (73), 50 (100).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃): δ 7.94 (dd, *J*= 5.5, 3.1 Hz, 2H de C3 y C6), 7.80 (dd, *J*= 5.5, 3.1 Hz, 2H de C1 y C2), 5.08 (s, 2H de C12).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) :δ 167.1 (C7, C9), 134.6 (C1, C2), 131.7(C4, C5), 123.9 (C3, C6), 52.2 (C12).

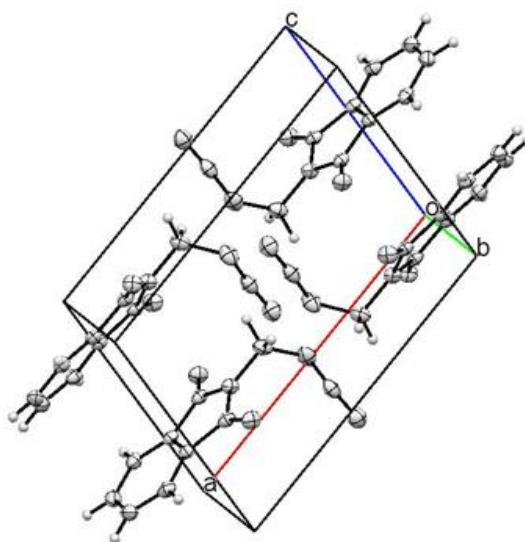
Datos del cristal y refinamiento de estructura por difracción de rayos X para la *N*-(1-azidometil)ftalimida (5):

Crystal data	<i>N</i>-(1-azidometil)ftalimida (5)
Empirical formula	C ₉ H ₆ N ₄ O ₂
Formula weight	202.18
Temperature (K)	100(2)
Wavelength Å	1.54178
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions (Å, °)	
a	9.9887(2)
b	13.4761(3)
c	6.6955(2)
α	90
β	104.4701(14)
γ	90
Volume (Å ³)	872.68(4)
Z	4
Calculated density D (Mgm ⁻³)	1.539
F(000)	416
Absorption coefficient μ (mm ⁻¹)	0.969
Crystal size (mm ³)	0.20 x 0.15 x 0.02
θ _{max} (°)	66.52
θ _{min} (°)	4.57
h	-11→11
k	-15→16
l	-6→7
Reflections collected	9822
Independent reflection	1530
Data/restraints/parameters	1530 / 0 / 136
Goodness-of-fit on F ²	1.032
Final R indices [<i>I</i> > 2s (<i>I</i>)]	R1 = 0.0307,a wR2 = 0.0822b
R indices (all data)	R1 = 0.0335,a wR2 = 0.0843b

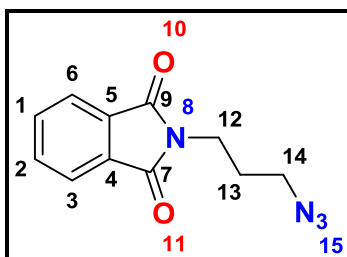
Distancias de enlaces (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados de la *N*-(1-azidometil)ftalimida (5):

Bond	Distance (Å)	Bond	Angle (°)
N(1)-C(1)	1.4096(16)	C(8)-N(1)-C(1)	111.93(10)
N(1)-C(9)	1.4375(17)	C(8)-N(1)-C(9)	123.72(10)
N(2)-C(9)	1.4802(18)	N(1)-C(9)-N(2)	114.00(10)
N(2)-N(3)	1.2434(17)	N(3)-N(2)-C(9)	114.46(11)
N(3)-N(4)	1.1328(17)	N(4)-N(3)-N(2)	172.12(13)

Diagrama de empacamiento del cristal de la *N*-(1-azidometil)ftalimida (5):



N-(3-azidopropil)ftalimida (6)



Sólido blanco. 1.65g de producto crudo (96%), el cual se utilizó sin purificar para la siguiente reacción, el análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 40°C.

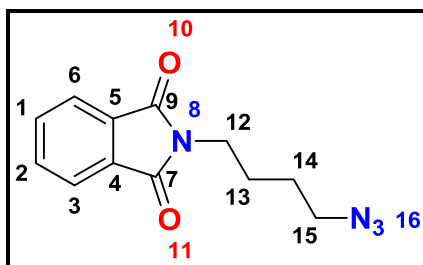
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3474, 2942, 2872, 2096, 1772, 1706.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 229 (1) [M^+], 202 (10), 188 (80), 175 (27), 161 (45), 132 (19), 104 (71), 76 (100).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.86 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H de C3 y C6), 7.73 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H de C1 y C2), 3.84 (t, $J = 7.0$, 2H de C12), 3.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H de C14), 2.31 – 2.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H de C13).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 168.2 (C7, C9), 134.0 (C1, C2), 132.0 (C4, C5), 123.3 (C3, C6), 36.7 (C12), 31.6 (C13), 29.7 (C14).

***N*-(4-azidobutil)ftalimida (7)**



Sólido blanco. 1.70g de producto crudo (98.2%), el cual se utilizó sin purificar para la siguiente reacción, el análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 33-35°C

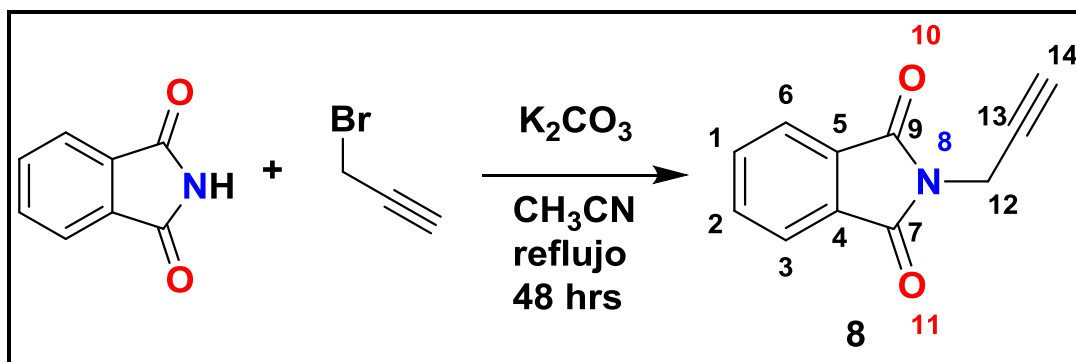
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3466, 2941, 2869, 2094, 1771, 1705, 718.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 243 (1) [M^+], 216 (1), 202 (20), 188 (7), 174 (5), 160 (100), 104 (30), 76 (43).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.85 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H de C3 y C6), 7.73 (dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 2H de C1 y C2), 3.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H de C12), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H de C15), 1.78-1.61 (m, 4H de C13 y C14).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 168.3 (C7, C9), 133.9 (C1, C2), 132.0 (C4, C5), 123.2 (C3, C6), 36.9 (C12), 32.7 (C13), 29.8 (C14), 27.2 (C15)

2 Síntesis de *N*-propargilftalimida (**8**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL de una boca provisto con agitación magnética, se adiciona 1g de ftalimida (6.8mmoles), 1.4g de Carbonato de potasio (10.2mmol) y (25mL) de acetonitrilo. Lentamente se adicionan (1mL, 11.6mmol) de bromuro de propargilo. Se coloca el refrigerante en posición vertical y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 48hrs. El seguimiento de la reacción fue por ccf en sistema hexano:acetato de etilo (9:1). Al cumplirse el tiempo de reacción, la mezcla se filtra por gravedad en caliente y realizan 3 lavados de 5 mL con acetonitrilo caliente. El líquido filtrado se destiló a presión reducida obteniendo cristales de color anaranjado del producto **8** (1.12g, 89%). Para la muestra de rayos X, los cristales se disuelven en acetonitrilo caliente y filtra a través de celita, dejando reposar el líquido filtrado hasta sequedad, obteniendo cristales blancos. El producto se utilizó para la siguiente reacción, sin recristalizar. El análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 135-136°C.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3291, 2360, 2091, 2145, 1768, 1712, 1468, 1395.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 185 (57) [M^+], 157 (36), 129 (35), 102 (60), 91 (8), 76 (100).

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.87 (m, 2H de C3 y C6), 7.75 (m, 2H de C1 y C2), 4.60 (dd, $J = 2.5, 0.4$ Hz, 2H de C12), 2.36 (td, $J = 2.5, 0.4$ Hz, 1H de C14).

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm): 166.9 (C7, C9), 134.2 (C1, C2), 132.0 (C4, C5), 123.5 (C3, C6), 77.0 (C13), 71.4 (C14), 26.9 (C12).

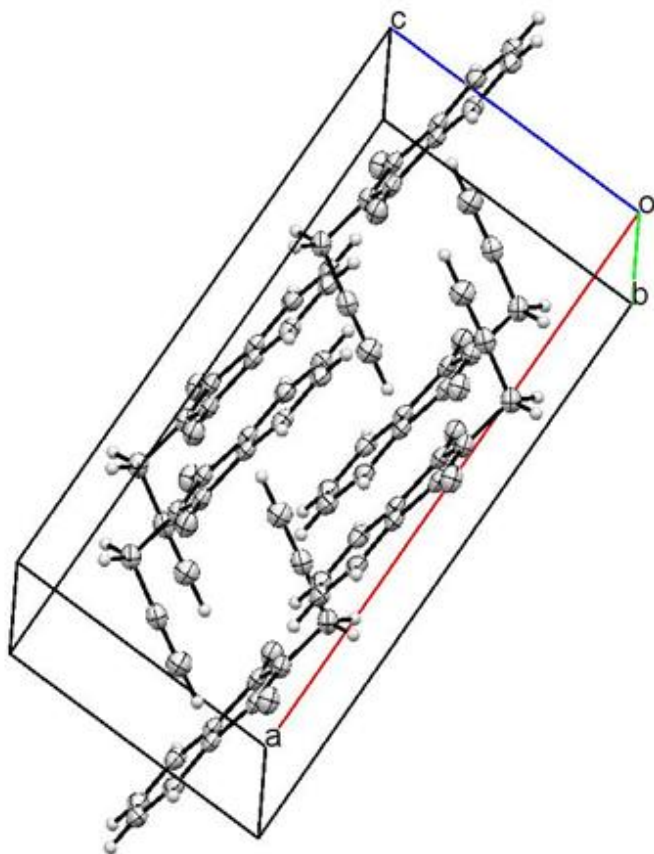
Datos del cristal y refinamiento de estructura por difracción de rayos X para la *N*-propargilftalimida (8):

Crystal data	<i>N</i>-propargilftalimida
Empirical formula	C ₁₁ H ₇ NO ₂
Formula weight	185.18
Temperature (K)	100(2)
Wavelength Å	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/m
Unit cell dimensions (Å, °)	
a	14.7317(14)
b	9.1019(8)
c	6.9141(6)
α	90
β	92.976(2)
γ	90
Volume (Å ³)	925.84(14)
Z	4
Calculated density D (Mgm-3)	1.328
F(000)	384
Absorption coefficient μ (mm ⁻¹)	0.093
Crystal size (mm ³)	0.364 x 0.115 x 0.084
θ _{max} (°)	25.33
θ _{min} (°)	2.63
h	-17→17
k	-10→10
l	-8→8
Reflections collected	4289
Independent reflection	910 [R(int) = 0.0235]
Data/restraints/parameters	910 / 0 / 70
Goodness-of-fit on F ²	1.068
Final R indices [I > 2s (I)]	R1 = 0.0346,a wR2 = 0.0955b
R indices (all data)	R1 = 0.0390,a wR2 = 0.1005b

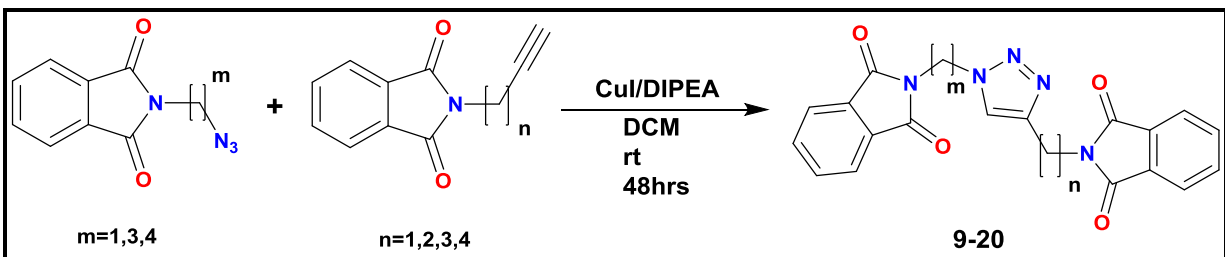
Distancias de enlaces (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados de la *N*-propargilftalimida (8)

Bond	Distance (Å)	Bond	Angle (°)
O(1)-C(4)	1.2113(16)	C(4)-N(1)-C(4)#1	112.31(15)
N(1)-C(4)	1.3957(16)	C(4)-N(1)-C(3)	123.84(8)
N(1)-C(3)	1.463(2)	C(1)-C(2)-C(3)	178.4(2)
C(1)-C(2)	1.187(3)	N(1)-C(3)-C(2)	111.67(15)
C(2)-C(3)	1.471(3)	O(1)-C(4)-N(1)	124.86(13)

Diagrama de empacamiento del cristal de la *N*-propargilftalimida (8):

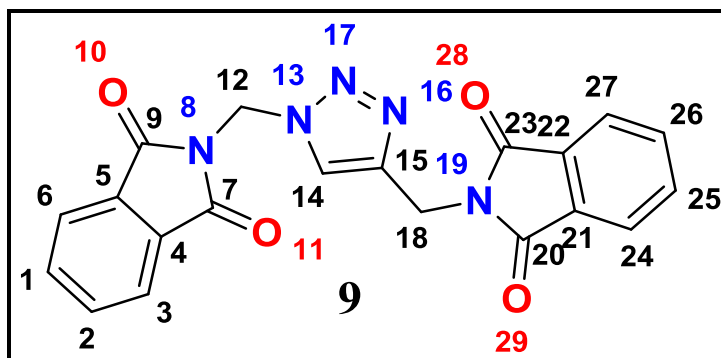


3 Procedimiento general de síntesis de triazolil-bisftalimididas (9-20)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL de una boca provisto con agitación magnética se adicionan (0.66mmoles) de *N*-alquinilftalimida, (0.74mmoles) de la *N*-azidoftalimida, y (7mL) de diclorometano (DCM). Enseguida se agregan (0.066mmoles) de CuI y (0.1mL) de diisopropiletilamina (DIPEA), se coloca en atmósfera inerte de N₂, en agitación constante a temperatura ambiente durante 48hrs. Cumplido el tiempo, se destila el disolvente a presión reducida y adiciona 15mL de solución de EDTA al 10%, con agitación constante durante 24hrs. Se filtra por vacío y realizan 3 lavados de 5mL con agua, obteniendo un sólido, al cual se le realizaron los análisis espectroscópicos.

4-(*N*-ftalimidometil)-1-(ftalimidometil)-1,2,3-triazol



Para la síntesis del producto **9**, se utilizaron como materias primas, la *N*-(1-azidometil)ftalimida **5** y la *N*-propargilftalimida **8**, ambas sintetizadas de acuerdo a los procedimientos descritos con anterioridad.

Se obtienen 153.6mg (59%) de un sólido amarillo-rojizo, al cual se le hicieron lavados con DCM y decantó, resultando un sólido blanco, que se envió para el análisis espectroscópico.

Su análisis es el siguiente:

Pf: 220°C

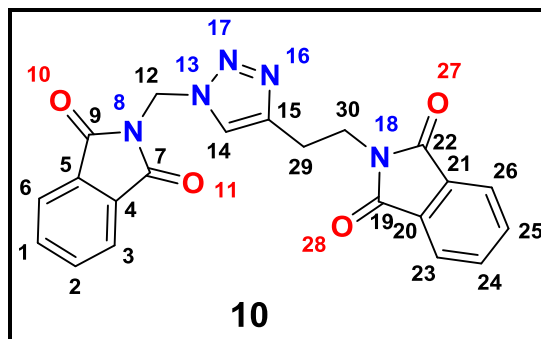
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3023, 2907, 2838, 1775, 1707, 1401, 942, 716.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 387 (32) [M⁺], 359 (53), 331 (15), 227 (7), 199 (45), 161 (76), 133 (64), 116 (13), 104 (87), 77 (100).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.92-7.83 (m, 4H de C1, C2, C3, C6), 7.89 (s, 1H de C14), 7.79-7.69 (m, 4H de C24, C25, C26, C27), 6.15 (s, 2H de C12), 4.98 (s, 2H de C18).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 167.5 (C7, C9), 166.4 (C20, C23), 143.5 (C15), 134.8 (C1, C2), 134.0 (C25, C26), 132.0 (C4, C5), 131.4 (C21, C22), 124.1 (C3, C6), 123.5 (C24, C27), 49.6 (C12), 32.9 (C18).

4-(*N*-ftalimidoetil)-1-(ftalimidometil)-1,2,3-triazol



Para la síntesis de este compuesto se utilizó la *N*-(1-azidometil)ftalimida **5** previamente preparada y la *N*-(3-butilil)ftalimida comercial (Sigma-Aldrich, lote MKBF9773V). Se obtuvo un sólido verdoso 147.2 mg (55.5%), el cual se disolvió en diclorometano y realizó con agua (3 X 5mL), secó con Na₂SO₄ la fase orgánica y destiló a presión reducida el disolvente para obtener un sólido blanco y enviarlo a análisis espectroscópico.

Su análisis es el siguiente:

Pf: 200°C

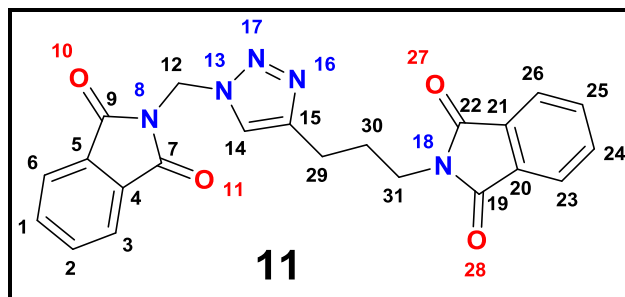
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3024, 2926, 2857, 1770, 1708, 1401, 1362, 942, 719.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 401 (13) [M⁺], 373 (2), 213 (12), 160 (100), 77 (25).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 7.94 – 7.67 (m, 8H, C1, C2, C3, C6, C23, C24, C25, C26 y 1H de C14), 6.16 (s, 2H de C12), 3.98 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H de C30), 3.12 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H de C29).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 168.1 (C7, C9), 166.4 (C19, C22), 145.0 (C15), 134.8 (C1, C2), 133.9 (C24, C25), 132.0 (C4, C5), 131.4 (C20, C21), 124.1 (C3, C6), 123.2 (C23, C26), 49.5 (C12), 37.3 (C30), 24.7 (C29).

4-(*N*-ftalimidopropil)-1-(ftalimidometil)-1,2,3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(1-azidometil)ftalimida **5** y la *N*-(4-pentilil)ftalimida comercial (lote MKBF6284V). Se obtuvo un sólido café después del filtrado con un peso de 244.4mg (89%), el cual se envía sin purificar a análisis espectroscópico.

Su análisis es el siguiente:

Pf: 190°C.

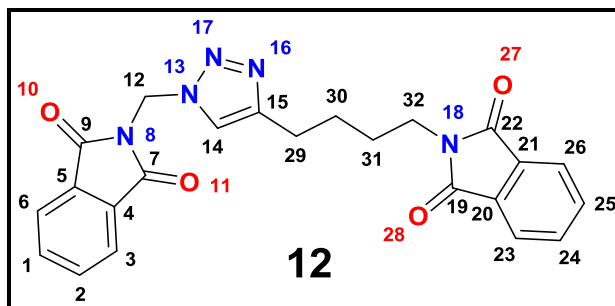
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3134, 2928, 2860, 1775, 1724, 1394, 1354, 708.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 415 (4) [M⁺], 255 (100), 227 (17), 161 (28), 77 (41).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.95 – 7.69 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C23, C24, C25, C26 y 1H de C14), 6.16 (s, 2H de C12), 3.74 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H de C31), 2.76 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H de C29), 2.06 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H de C30).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 167.6 (C7, C9), 165.8 (C19, C22), 146.7 (C15), 134.2 (C1, C2), 133.3 (C24, C25), 131.3 (C4, C5), 130.7 (C20, C21) 123.4 (C3, C6), 122.5 (C23, C26), 121.5 (C14), 48.9 (C12), 36.6 (C31), 27.4 (C30), 22.3 (C29).

4-(*N*-ftalimidobutil)-1-(ftalimidometil)-1,2,3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(1-azidometil)ftalimida **5** y la *N*-(4-hexinil)ftalimida comercial (Sigma-Aldrich, lote MKBF6284V). Se obtuvo un sólido café después del filtrado con un peso de 267.5mg (94.5%), el cual se envía sin purificar a análisis espectroscópico.

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 177°C.

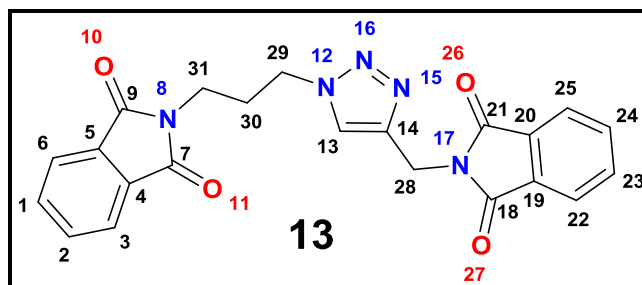
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3147, 2950, 2858, 1776, 1718, 1398, 1354, 712.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 429 (2) [M⁺], 269 (8), 255 (7), 241 (5), 228 (3), 160 (100), 77 (28).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.88 – 7.66 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C23, C24, C25, C26), 7.52 (s, 1H de C14), 6.09 (s, 2H de C12), 3.64 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H de C32), 2.70 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H de C29), 1.7 (m, 4H de C30, C31).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 167.6 (C7, C9), 165.9 (C19, C22), 147.5 (C15), 134.2 (C1, C2), 133.4 (C24, C25), 131.5 (C4, C5), 131.0 (C20, C21), 123.0 (C3, C6), 122.5 (C23, C26), 121.5 (C14), 48.9 (C12), 36.8 (C32), 27.4 (C31), 25.9 (C30), 24.4 (C29).

4-(*N*-ftalimidometil)-1-(ftalimidopropil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-azidopropil)ftalimida **6** y la *N*-propargilftalimida **8** sintetizada con anterioridad. Se obtuvo un sólido amarillo después del filtrado con un peso de 101.9 mg (55.1%), el cual se envía sin purificar a análisis espectroscópico.

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 160°C

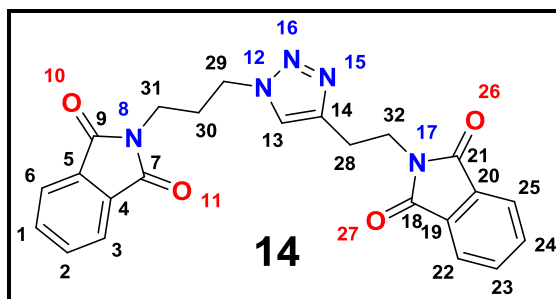
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3152, 2955, 2925, 1766, 1705, 1394, 715

EM (IE, 70eV) m/z (%): 415 (3) [M^+], 387 (1), 242 (12), 202 (4), 188 (15), 160 (63), 130 (36), 57 (75), 41 (100).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.88 – 7.70 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.78 (s, 1H de C13), 4.99 (s, 2H de C28), 4.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H de C29), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H de C31), 2.32 – 2.26 (m, 2H de C30).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 168.2 (C7, C9), 167.6 (C18, C21), 142.6 (C14), 134.2 (C1, C2), 134.0 (C23, C24), 132.0 (C4, C5), 131.8 (C19, C20), 123.4 (C3, C6), 123.3 (C22, C25), 47.8 (C29), 35.0 (C31), 33.0 (C28), 29.4 (C30).

4-(*N*-ftalimidoetil)-1-(ftalimidopropil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-azidopropil)ftalimida **6** y la *N*-(3-butinil)ftalimida comercial (Sigma-aldrich, Lote MKBF9773V). Se obtuvo un sólido blanco después del filtrado con un peso de 202.6 mg (95.1%), el cual se envía sin purificar a análisis espectroscópico.

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 158°C.

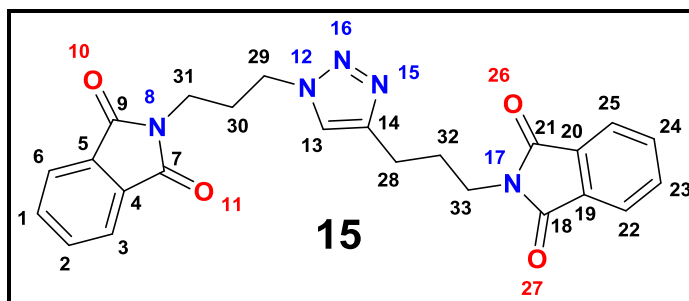
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2980, 2932, 2842, 1770, 1700, 1467, 1397, 715.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 429 (100) [M^+], 283 (3), 227 (21), 189 (21), 174 (3), 161 (43), 130 (65), 77 (72).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.86 – 7.66 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.61 (s, 1H de C13), 4.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H de C29), 4.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H de C31), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H de C32), 3.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H de C28), 2.31 – 2.23 (m, 2H de C30)

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 168.3 (C7, C9), 168.1 (C18, C21), 144.2 (C14), 134.2 (C1, C2), 134.0 (C23, C24), 132.0 (C4, C5), 131.8 (C19, C20), 123.4 (C3, C6), 123.2 (C22, C25), 47.7 (C29), 37.5 (C32), 34.9 (C31), 29.4 (C28), 24.8 (C30).

4-(*N*-ftalimidopropil)-1-(ftalimidopropil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-azidopropil)ftalimida **6** y la *N*-(4-pentinil)ftalimida comercial (Sigma-aldrich, Lote MKBF6284V). Se obtuvo un sólido amarillo después del filtrado con un peso de 117.1 mg (52.8%), el cual se envía sin purificar a análisis espectroscópico.

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 160°C.

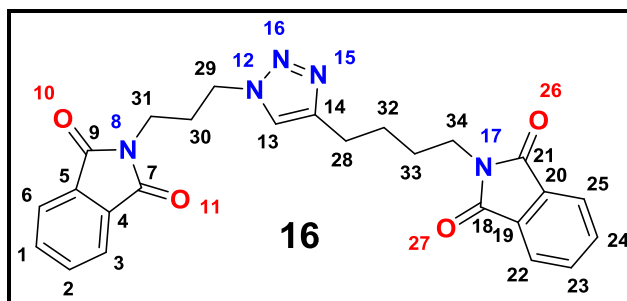
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2933, 2863, 1765, 1707, 1394, 711.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 429 (3) [M^+], 283 (50), 227 (3), 188 (45), 160 (100), 130 (35), 77 (35).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.87-7.70 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.59 (s, 1H de C13), 4.38 (t, $J=6.9$ Hz, 2H de C29), 3.84-3.73 (m, 4H de C31, C33), 2.77 (t, $J=7.5$ Hz, 2H de C28), 2.38-2.21 (m, 2H de C30), 2.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H de C32).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 167.9 (C7, C9), 167.8 (C17, 21), 146.3 (C14), 134.17 (C1, C2), 134.0 (C23, C24), 132.1 (C4, C5), 131.9 (C19, C20), 123.3 (C3, C6), 123.3 (C22, C25), 121.5 (C13), 47.2 (C29), 37.2 (C33), 35.1 (C31), 29.7 (C32), 28.1 (C30), 23.0 (C28).

4-(*N*-ftalimidobutil)-1-(ftalimidopropil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-azidopropil)ftalimida **6** y la *N*-(5-hexinil)ftalimida comercial (Sigma-aldrich, Lote MKBN7218V). Se obtuvo un sólido blanco después del filtrado con un peso de 220.8 mg (96.6%), el cual se envía sin purificar a análisis espectroscópico.

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 120°C.

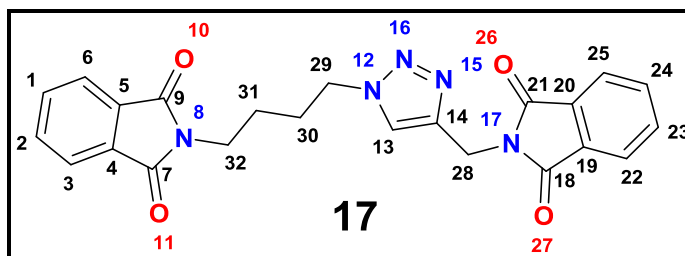
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2857, 1767, 1706, 1395, 717.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 457 (22) [M^+], 429 (1), 283 (33), 241 (6), 188 (46), 160 (100), 130 (41), 77 (29).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 7.84-7.68 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.5 (s, 1H de C13), 4.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H de C29), 3.77 – 3.65 (m, 4H de C31, C34), 2.75 (m, 2H de C28), 2.31 (m, 2H de C30), 1.73 (m, 4H de C32 y C33).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3), δ (ppm): 168.3 (C7, C9), 168.28 (C18, C21), 147.5 (C14), 134.1 (C1, C2), 134.0 (C23, C24), 132.1 (C4, C5), 131.8 (C19, C20), 123.3 (C3, C6), 123.1 (C22, C25), 121.3 (C13), 47.6 (C29), 37.6 (C34), 35.0 (C31), 29.4 (C33), 28.0 (C28), 26.6 (C32), 25.0 (C30).

4-(*N*-ftalimidometil)-1-(ftalimidobutil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(4-azidobutiril)ftalimida **7** y la *N*-propargilftalimida **8** sintetizadas con anterioridad. Se obtuvo un sólido amarillo después del filtrado y lavados con H₂O con un peso de 233.9 mg (54.5%), el cual fue necesario purificar para análisis espectroscópico por columna cromatográfica en sistema 8:2 (Hexano-Acetato de etilo).

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 110°C.

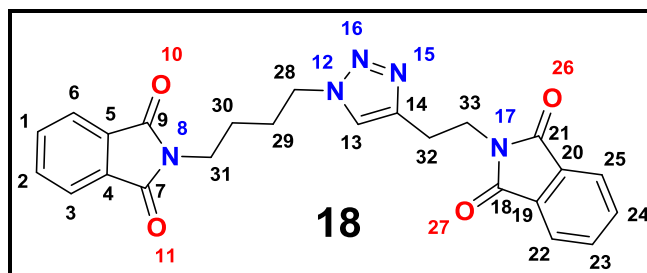
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3291, 2961, 2917, 2848, 1768, 1706, 1395, 1119, 724.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 429 (15) [M⁺], 401 (1), 256 (12), 241 (12), 160 (100), 130 (43), 77 (33).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.89 – 7.67 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.61 (s, 1H de C13), 4.99 (s, 2H de C28), 4.37 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H de C29), 3.71 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H de C32), 1.67 (m, 4H de C30, C31).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 168.3 (C7, C9), 167.6 (C18, C21), 143.5 (C14), 134.0 (C1, C2), 134.0 (C23, C24), 132.1 (C4, C5), 132.0 (C19, C20), 123.4 (C3, C6), 123.3 (C22, C25), 49.5 (C29), 36.8 (C32), 33.0 (C28), 27.4 (C31), 25.5 (C30).

4-(*N*-ftalimidoetil)-1-(ftalimidobutil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(4-azidobutiril)ftalimida **7** sintetizada con anterioridad y la *N*-(3-butiril)ftalimida comercial (Sigma-aldrich, Lote MKBF9773V). Se obtuvo un sólido blanco después del filtrado y lavados con H₂O con un peso de 291.0 mg (65.6%), el cual fue necesario purificar para análisis espectroscópico por columna cromatográfica en sistema 8:2 (Hexano-Acetato de etilo).

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 132°C.

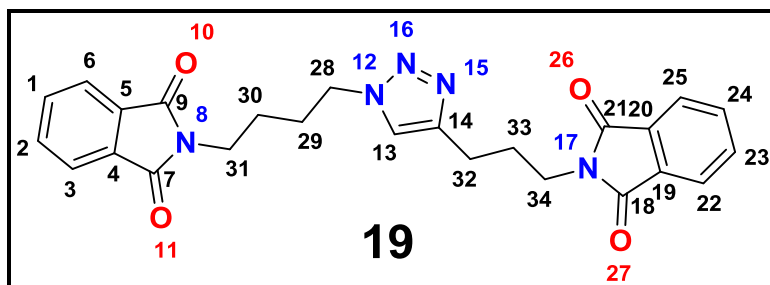
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3250, 2958, 2935, 1766, 1703, 1398, 1368, 995, 718.

EM (IE, 70eV) m/z (%) 443 (7) [M⁺], 414 (1), 199 (93), 161 (41), 133 (76), 104 (59), 77 (100).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.84-7.65 (m, 4H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.43 (s, 1H de C13), 4.37 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H de C28), 4.01 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H de C33), 3.72 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H de C31), 3.14 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H de C32), 1.99 – 1.83 (m, 2H de C29), 1.74 – 1.66 (m, 2H de C30).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 168.3 (C7, C9), 168.1 (C18, C21), 144.3 (C14), 134.0 (C1, C2), 133.9 (C23, C24), 132.04 (C4, C5), 132.0 (C19, C20), 123.4 (C3, C6), 123.31 (C22, C25), 121.4 (C13), 49.3 (C28), 37.4 (C33), 36.8 (C31), 27.5 (C30), 25.4 (C29), 24.8 (C32).

4-(*N*-ftalimidopropil)-1-(ftalimidobutil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(4-azidobutilil)ftalimida **7** sintetizada con anterioridad y la *N*-(4-pentilil)ftalimida comercial (Sigma-aldrich, Lote MKBF6284V). Se obtuvo un sólido café después del filtrado y lavados con H₂O con un peso de 250.4 mg (54.8%), el cual fue necesario purificar para análisis espectroscópico por columna cromatográfica en sistema 8:2 (Hexano-Acetato de etilo).

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

Pf: 104°C.

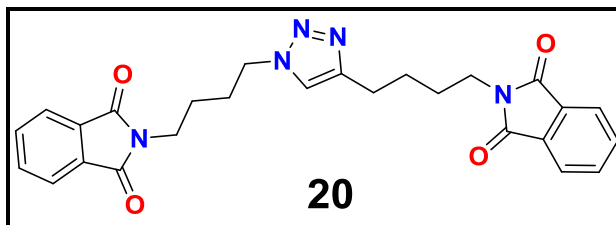
FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3267, 2960, 2939, 2866, 1763, 1705, 1396, 1355, 1015, 720.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 457 (2) [M⁺], 429 (4), 212 (17), 202 (7), 185 (12), 173 (9), 160 (100), 77 (39), 57 (70), 43 (60).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 7.83-7.71 (m, 8H de C1, C2, C3, C6, C22, C23, C24, C25), 7.44 (s, 1H de C13), 4.38 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H de C28), 3.74 (td, *J*= 6.9, 2.3 Hz, 4H de C31, C34), 2.77 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H de C32), 2.08 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H de C33), 2.01 – 1.87 (m, 2H de C29), 1.71 (m, 2H de C30).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃), δ (ppm): 168.4 (C7, C9), 168.3 (C18, C21), 146.8 (C14), 134.0 (C1, C2), 133.9 (C23, C24), 132.1 (C4, C5), 132.0 (C19, C20), 123.3 (C3, C6), 123.2 (C22, C25), 121.1 (C13), 49.3 (C28), 38.7 (C31), 37.2 (C34), 28.1 (C30), 27.5 (C33), 25.5 (C29), 23.7 (C32).

4-(*N*-ftalimidobutil)-1-(ftalimidobutil)-1, 2, 3-triazol



Este compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(4-azidobutil)ftalimida **7** sintetizada con anterioridad y la *N*-(5-hexinil)ftalimida comercial (Sigma-aldrich, Lote MKBN7218V). Se obtuvo un sólido amarillo después del filtrado y lavados con H₂O con un peso de 302.7 mg (64.2%), el cual se envía análisis espectroscópico sin purificar.

Su análisis espectroscópico es el siguiente:

FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3270, 2934, 2864, 2109, 1767, 1708, 1397, 1372, 1040, 719.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 471 (8) [M⁺], 443 (1), 429 (1), 297 (12), 201 (11), 188 (14), 160 (100), 77 (36), 57 (23), 43 (21).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): No se logró obtener un espectro adecuado del producto.

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃), δ (ppm): No se logró obtener un espectro adecuado del producto.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Página web en español. Fundamentos cáncer. Última revisión médica 21 Mar 2012. Última revisión 21 Mar 2012 [accesado 04May 2013] Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/aspectosbasicossobrelcancer/>
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [en línea]. Nota descriptiva No. 297.Centro de Prensa. Febrero de 2013[accesado 04 May 2013] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
3. Organización Mundial de la Salud. La lucha contra el cáncer tiene que ser una prioridad del desarrollo [en línea].Centro de Prensa. 2008[accesado 04 May 2013] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2008/s09/es/index.html>.
4. Organización Mundial de la Salud. Salud de la mujer [en línea]. Nota descriptiva No.334. Centro de Prensa. 2009 [accesado 04 May 2013] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/index.html>
5. Laubach, J. Richardson, P., Anderson, K. Multiple Myeloma. *Annu. Rev. Med.* **2011**; 62: 249-64.
6. Kyle, R.A., Gertz, M.A., Witzig, T.E., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **2003**;78:21-33.
7. Oyajobi, B.O. Multiple Mieloma/hypercalcemia. *Arthritis Res. Ther.* **2007**; 9 (suppl. 1): S4
8. Knudsen, L.M., Hippe, E., Hjorth, M., et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma-a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.* **1994**; 53: 207-12.
9. Dispenzieri, A., Kyle, R.A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2005**; 18: 673-88.
10. Richardson, P.G., Briemberg, h., Jagannath, S., et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* **2006**; 24: 3113-20
11. Kelly, J.J., Kyle, R.A., Miles, J.M., et al. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology.* **1981**; 31:24-31.

12. McKenna, R.W., Kyle, R.A., Kuehl, W.M., et al. Plasma Cell Neoplasmas. In WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, ed. Swedlow, S.H., Campo, E. Harris, N.L., et al. **2008**; Lyon: International Agency for Research on Cancer.
13. Jemal, A., Siegel, R., Ward, et al., Cancer statics. *CA Cancer J. Clin.* **2009**; 59:225-49
14. Alexander, D.D., Mink, P.J., Adami, H.O., Cole, P., Mandel, J.S., et al., Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer.* **2007**; 120:40-61
15. Crónica.com.mx. Página web. De 3 a 4 mil nuevos casos al año de Mieloma Múltiple en México.
07Mar2012. Sección Bienestar. Bertha Sola [accesado 04 May 2013] Disponible en: <http://www.cronica.com.mx/notas/2012/643360.html/>
16. Weder, C., Case reports: urethane in the treatment of multiple myeloma. *Can. Med. Assoc. J.* **1950**; 62: 589-90.
17. Hoogstraten, B., Sheehe, P.R., Cuttner, J., et al., Melphalan in multiple myeloma. *Blood.* **1967**; 30:74-83.
18. Korst, D.R., Clifford, G.O., Fowler, W.M., et al., Multiple myeloma.II. Analisis of cyclophosphamide therapy in 165 patients. *JAMA.* **1964**; 189:758-62.
19. Maas, R.E., A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother.* **1962**; 16: 257-59.
20. Alexanian, R., Dimopoulos, M.A., Delsalle, K., et al., Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma, *Blood.* **1992**; 80:887-90.
21. Alexanian, R., Haut, A., Khan, A.U., et al., Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA.* **1969**; 208:1680-85.
22. Shewach D., Kuchta R. editores. Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chem. Rev.* **2009**; 109 (7): 2859-2861.
23. Collin X., Robert J., Wielgosz G., Le Baut G., Bobbin-Dubigcon C., Grimaud N., Petit J. New antiinflammatory N-pyridinyl (alkyl) phthalimides acting as tumour necrosis factor- α production inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**; 36(7-8): 639-649.
24. Moreira A. L., Sampaio E., Zmuidzinas A., Frindt P., Smith K., Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor by enhancing mRNA degradation. *J. Exp. med.* **1993**; 177: 1675-1680.

25. Old L. *Science*. **1985**; 230: 630-33.
26. Rosen, L. Antiangiogenic Strategies and Agents in Clinical Trials. *Oncologist*. **2000**; 5 : 20-27.
27. Eriksson T., Bjorkman S., Roth B., Fyge A., Hoglund P., *Chirality*. **1995**; 7: 44-52.
28. Meierhofer C., Wiedermann C. New insights into the pharmacological and toxicological effects of thalidomide. *Curr Opin Drug Di De*. **2003**; 6: 92-99
29. Bartlett, J.B., Michael, A., Clarke, I.A., Dredge, K., Nicholson, S., Krsteleit, H., et al., Phase I study to determine the safety, tolerability and immunostimulatory activity of thalidomide analogue CC-5013 in patients with metastatic malignant melanoma and other advanced cancer. *Brit J Cancer*. **2004**; 90: 955-61.
30. Keifer, J.A., Guttridge, D.C., Ashburner, B.P., Balwin, A.S., Inhibition of NF- κ B activity by thalidomide through suppression of I κ B kinase activity. *J Biol Chem*. **2001**; 276(25): 22382-87.
31. Corral, L.G., Haslett, P.A., Muller, G.W., Chen, R., Wong, L.M., Ocampo, C.J., et al., Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol*. **1999**; 163: 380-86.
32. Musto, P. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: Current status and future perspectives. *Leukemia Res*. **2004**; 28: 325-32.
34. Corral, L.G., Haslett, P.A., Muller, G.W., Chen, R., Wong, L.M., Ocampo, C.J., et al., Thalidomide stimulates T cell responses and interleukin-12 production un HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retro*. 1999; 15: 1169-79.
35. Trinchieri, B., Interleukin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Adv Immunol*. **1998**; 70: 98-103.
36. Beatty, G.L., Paterson, Y., IFN- γ dependent inhibition of tumor angiogenesis by tumor-infiltrating CD4+ T cells requires tumor responsiveness to IFN- γ . *J Immunol*. **2001**; 166: 2276-82.
37. Qin., Z., Blankenstein, T. CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN- γ receptor expression by nonhaematopoietic cells. *Immunity*. **2000**; 12: 677-86.

38. Almeida M., Teixeira F., Souza M., Amarante G., Alves C., Cardoso S., et al. Thalidomide analogs from Diamines: Synthesis and Evaluation as Inhibitors of TNF- α Production. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**; 55 (2): 223-26.
39. Amblard F., Cho J.H., Schinazi R.F. Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry. *Chem Rev.* **2009**; 109(9):4207-20.
40. Meldal M., Tornøe C.W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem Rev.* **2008**; 108(8):2952-3015.
41. Alix A., Chassaing S., Pale P., Sommer J. 'Click chemistry' in CuI-zeolites: a convenient access to glycoconjugates. *Tetrahedron.* **2008**;64(37):8922-9.
42. Cornel V.M. Recent Reviews. 63. *J Org Chem.* **2002**;67(1):319-26.
43. Demko Z.P., Sharpless K.B. A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Acyltetrazoles from Azides and Acyl Cyanides. *Ange Chem Int Edit.* **2002**;41(12):2113-16.
44. Kolb H., Sharpless K. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov Today* **2003**; 8: 1128.
45. Yoo E.J., Ahlquist Mr., Bae I., Sharpless K.B., Fokin V.V., Chang S. Mechanistic Studies on the Cu-Catalyzed Three-Component Reactions of Sulfonyl Azides, 1-Alkynes and Amines, Alcohols, or Water: Dichotomy via a Common Pathway. *J Org Chem.* **2008**;73(14):5520-28.
46. González, J., Pérez, V., Jiménez, D., Lopez-Valdez, G., Corona, D., Cuevas-Yañez, E. Effect of temperature on triazole and bistriazole formation through copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition. *Tetrahedron.* **2011**; 52: 3514-17.
47. Varala, R., Kotra, V., Alam, M.M., Kumar, N.R., Ganapaty, S., Adapa, S.R., Synthesis of mandelic acid derived phthalimides as a new class of anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Indian J Chem.* **2008**; 47B: 1243-48.
48. Young, D. C., Computational Drug Design. *A guide for computational and Medicinal Chemist.* Ed.Wiley. USA. **2009**: 27-29.
49. Delgado C., A., Minguillón L., C., Joglar T., J., *Introducción a la química terapéutica.* Ed. Diaz de Santos. 2da. Edición. **2003**. España: 24-26.

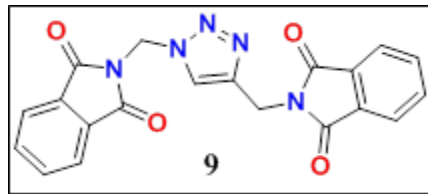
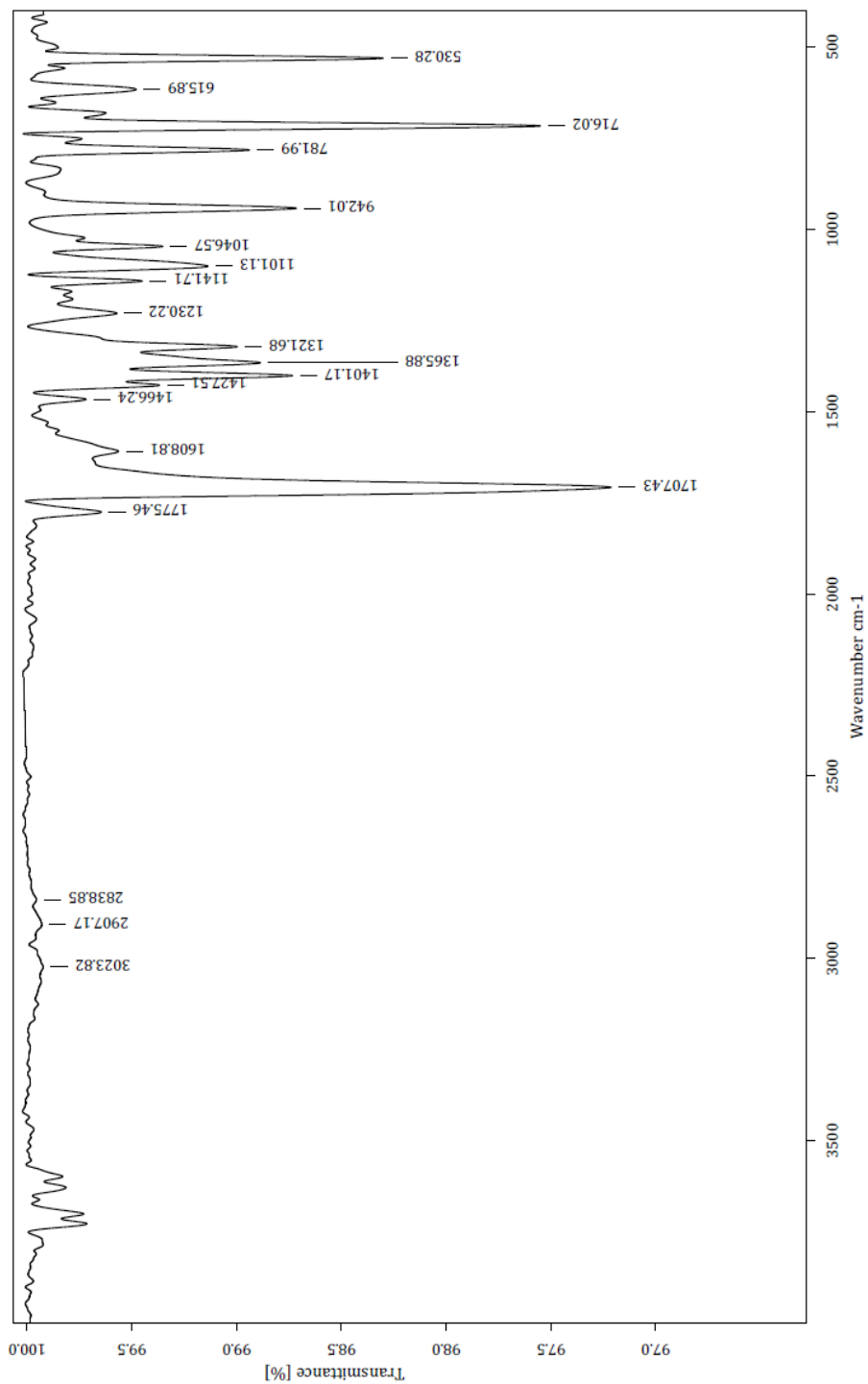
50. Nagaran, S., Majumder, S., Sharma, U., et al., Synthesis and anti-angiogenic activity of benzothiazole, benzimidazole containing phthalimide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* **2013**; 23 (1): 287-90.
51. Argent, S.P., Blake, A.J., Champness, N.R., et al., A perylene diimide rotaxane: Synthesis, structure and electrochemically driven de-threading. *Chemistry - A European Journal.* **2011**; 17(52), 14746-51.
52. Winnik, F.M., Yang, Y., Kataoka, K., Synthesis of diblock copolymers consisting of hyaluronan and poly(2-ethyl-2-oxazoline). *Macromolecules*, **2005**; 38 (6): 2043-46.
53. Bartholomae, M.D., Doyle, R.P., Ploier, B., et al., Synthesis, cytotoxicity, and insight into the mode of action of $\text{Re}(\text{CO})_3$ thymidine complexes. *Chem Med Chem.*, **2010**; 5 (9): 1513-29.
54. Regitz, M., Hocker, J., Liedhegener, A., *Org. Synth. Coll.* **1973**; 5: 179.
55. Damien, M.P., et al., *Synthesis*, **2011**; 16: 2549-52.
56. Wolfe, S., Hasan, S.K., Five-membered rings.II.'Inter and intramolecular reactions of simple amines with N-substituted phthalimides. Methylamine as a reagent for removal of phthaloyl group from nitrogen. *Can J Chemistry.* **1970**; 48: 3572-79.
57. Bhushan, M., Virendra, M., Protection of amino group as N-phthalyl derivative using microwave irradiation. *Indian J Chem B.* **2002**; 41 (5): 1083-85.
58. Chen, Z.C., Le, Z.G., et al., Organic reactions in ionic liquids: Ionic liquid-promoted efficient synthesis of N-alkyl and N-arylphthalimides. *J Heterocyclic Chem.* **2005**; 42 (4): 735-37.
59. Zhenfeng, X., Zhang, S, Zhang, W.X., *Angew Chem Int Edit.* **2013**; 52 (12): 3485 - 89.
60. Dendane, N., Ebran, J.P., Melnyk, O., *Org Lett.* **2011**; 13 (16): 4336 - 39.
61. Or, Y.S.,Tang, D. et al., *Patent: US2006/122128 A1*, **2006**
62. Dr. Reddy's Laboratories LTD. *Patent: WO2005/82892 A2*, **2005**: 58-59.
63. Alonso, F., Moglie, Y., Yus, M., Radivoy, G., *Org Biomol Chem.* **2011**; 9 (18): 6385-95.
64. Achard, T., Buono, G., Clavier, H., et al., *Angew Chem Int Edit.* **2011**; 50 (15): 3552-56.

65. Oliveira, S.P., Targino, M., Oliveira, R.N., Menezes, V.L., Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of New Alkyl-Substituted Phthalimide 1H-1,2,3-Triazole Derivatives. *Scientific World Journal*. **2012**; 925925: 1-7. doi:10.1100/2012/925925.

ANEXO 1. ESPECTROS IR, MASAS Y RMN¹H



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



29-10-2013

Sólido

RTMPr-01

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1783.0

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



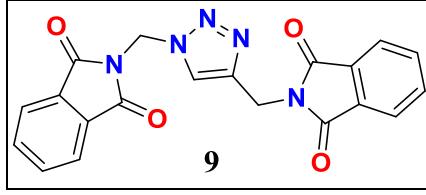
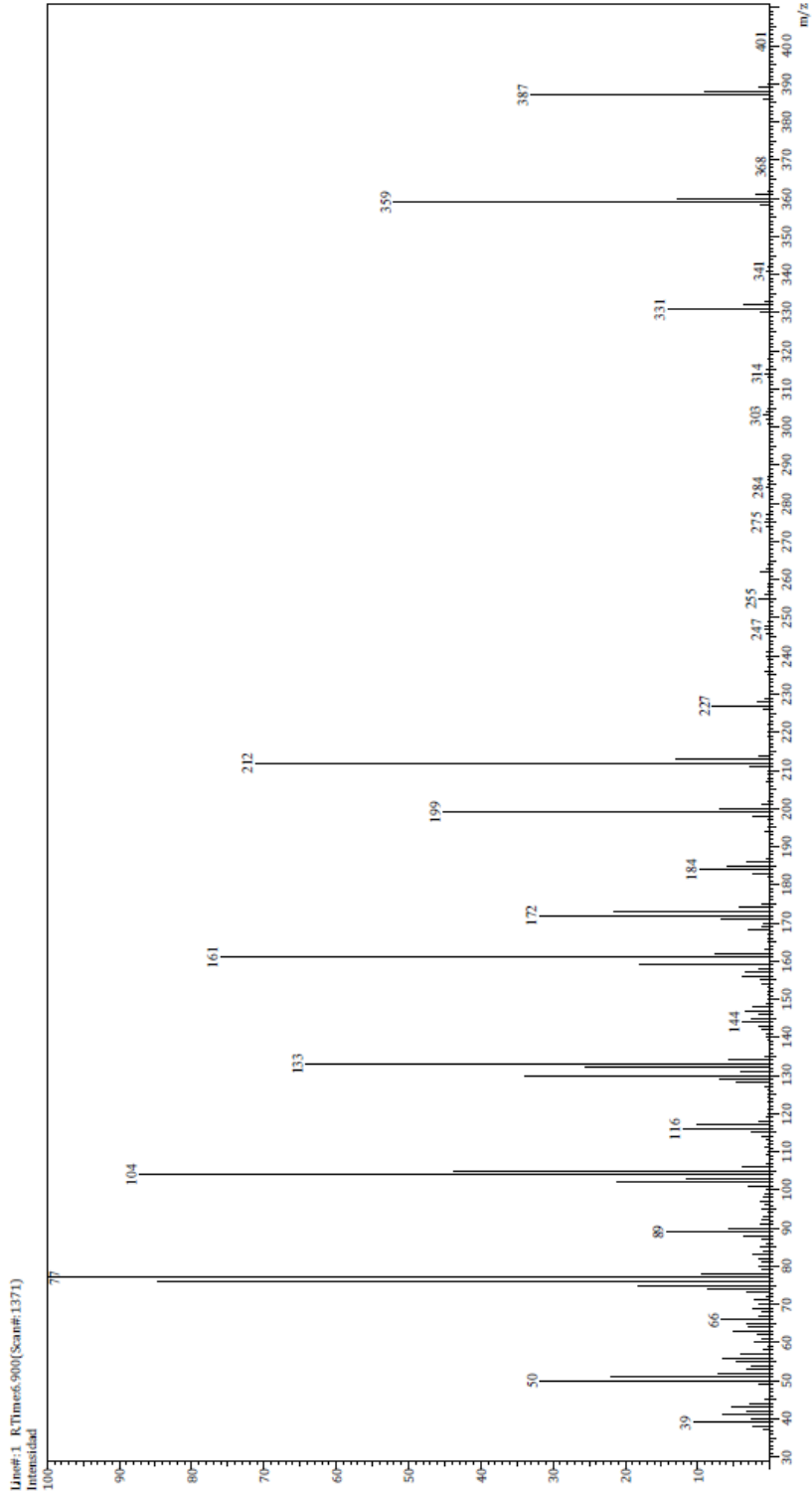
Información del Análisis

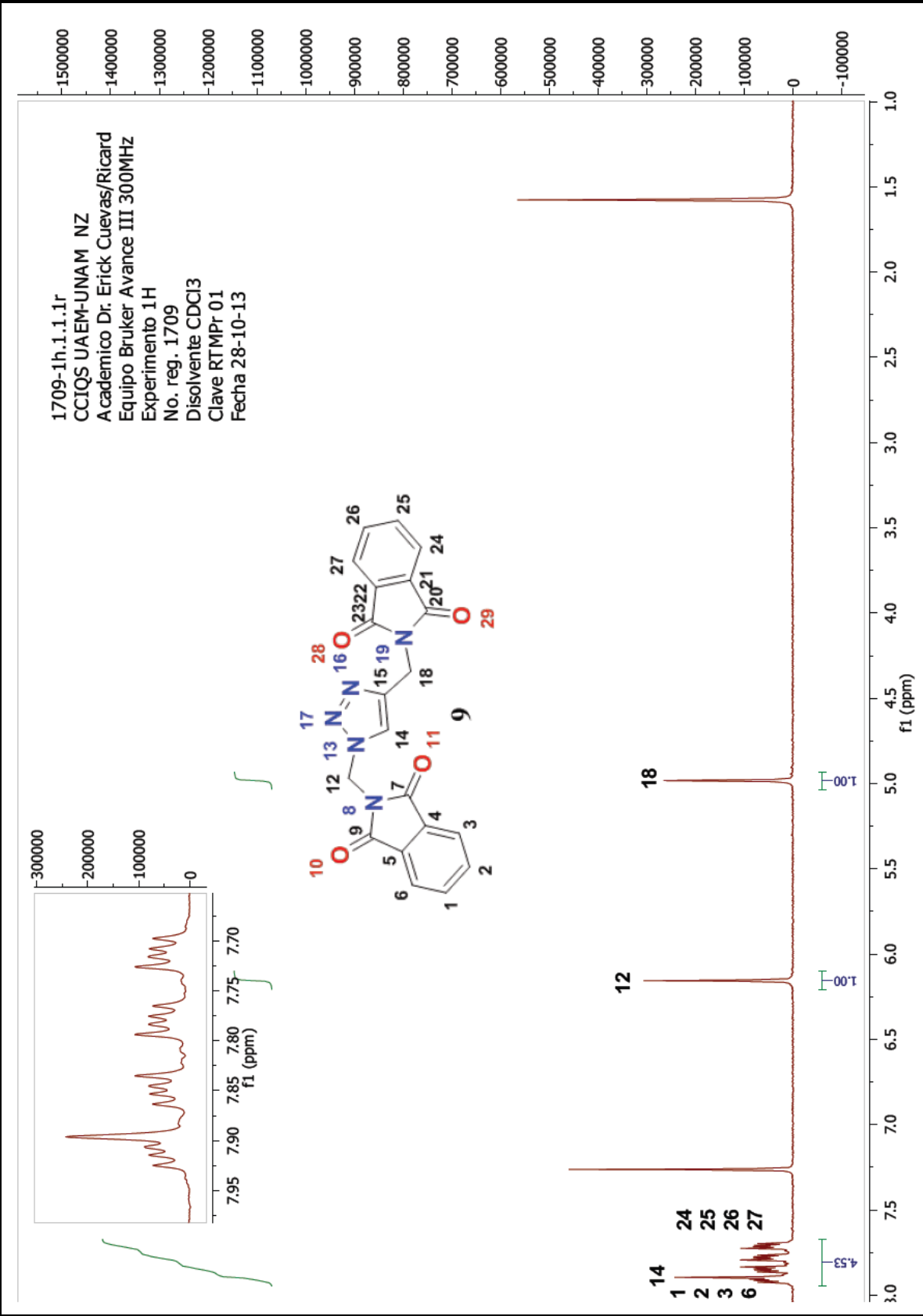
Fecha: 10/30/2013 2:03:12 PM
Número de registro: 0745
Nombre de la muestra: KTMF-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C20H13O4NS, PM 387 g/mol, P.F. 220°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo López\0745.agcl
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DL BL_250°C.agm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\29102013-1.agt
Analizado por: M. en C. Uibeeth Triana Cruz



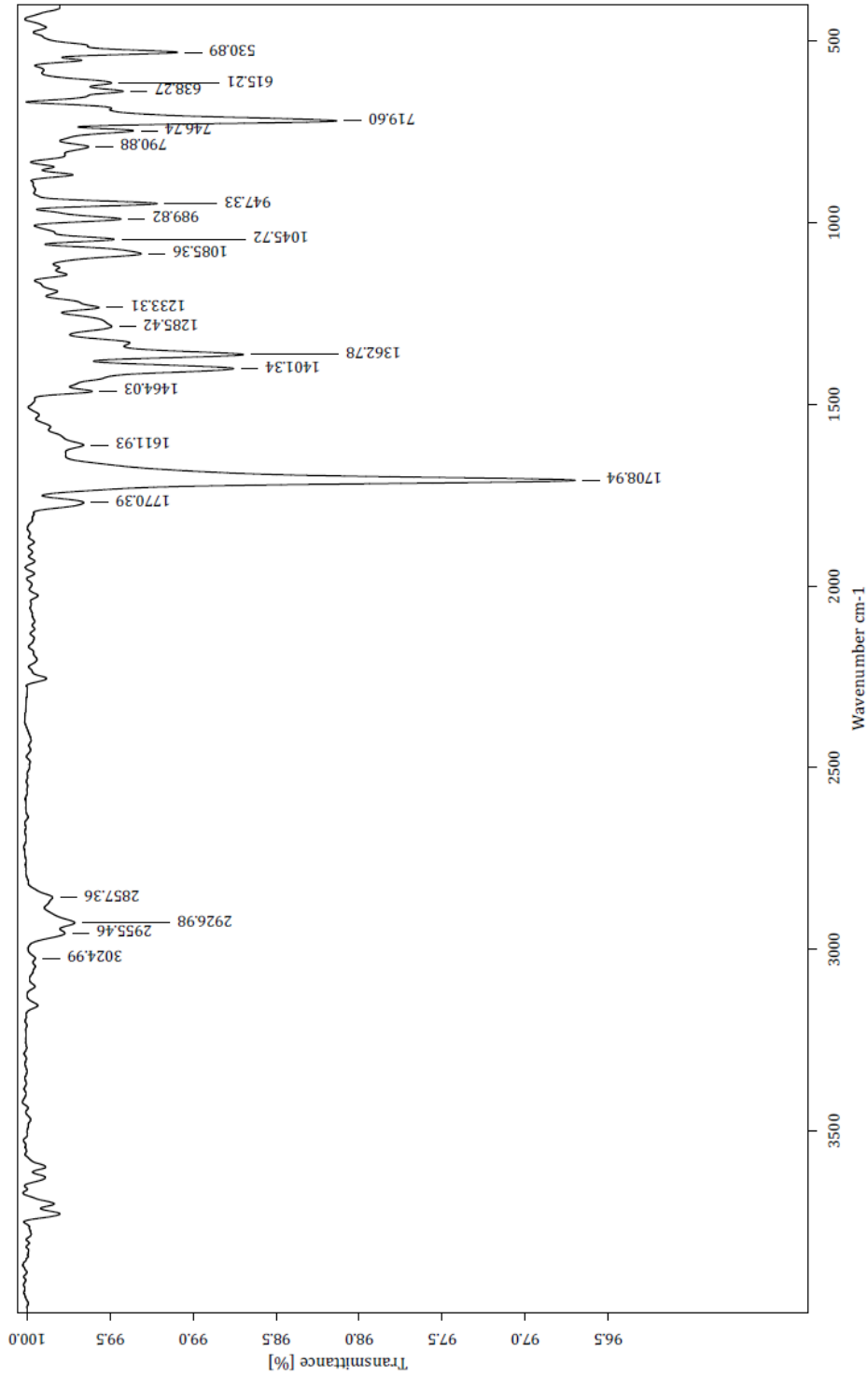
Espectro







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



29-10-2013

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1782.0 RTMB-01 Sólido

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR
Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

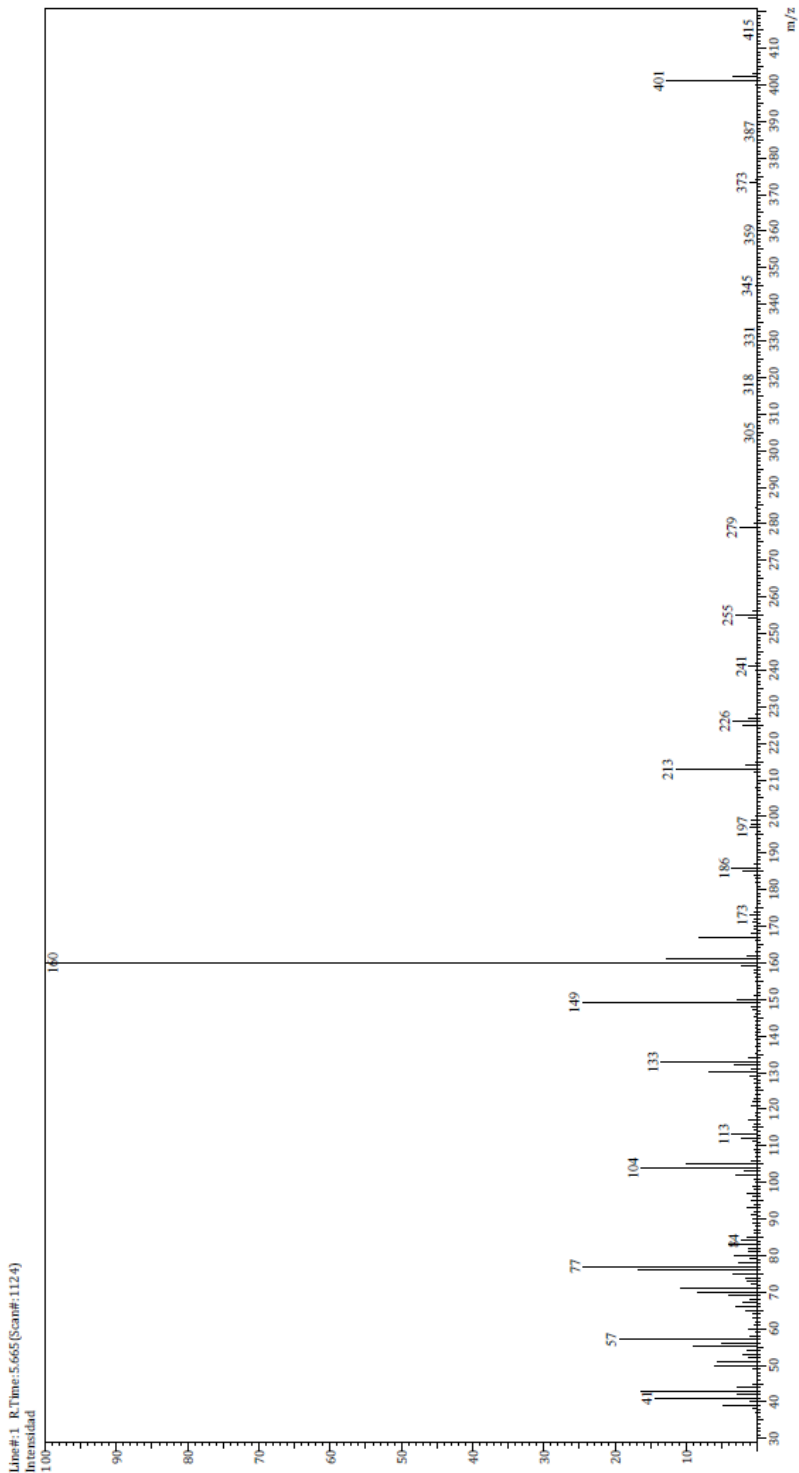
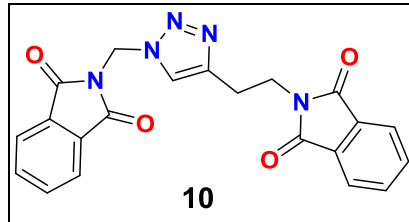
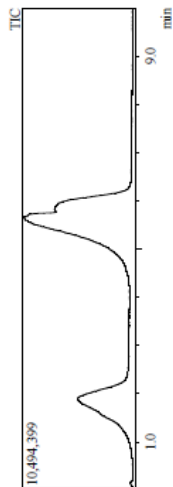
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

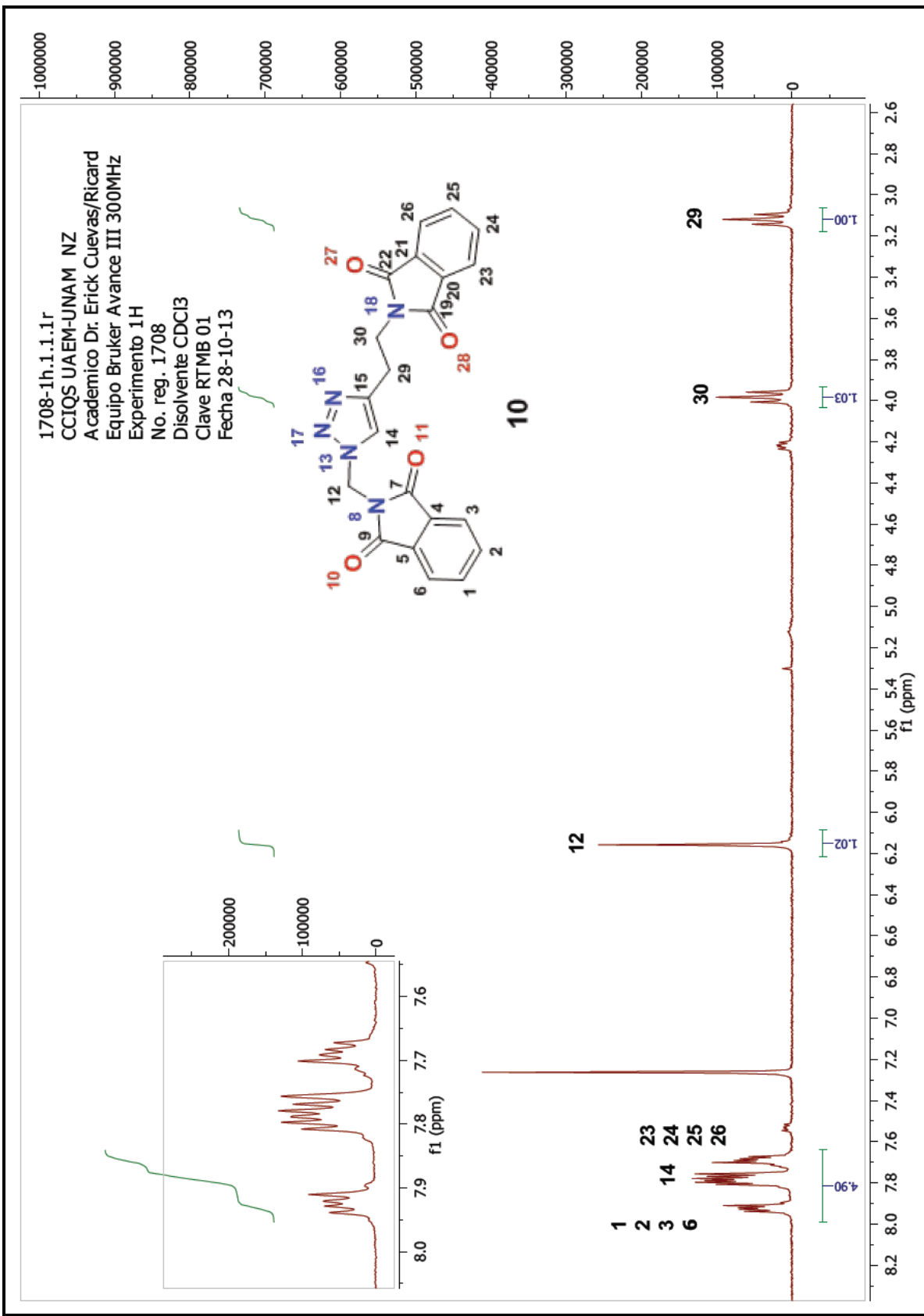


Información del Analista

Fecha: 10/30/2013 12:45:10 PM
Número de registro: 0744
Nombre de la muestra: RTWB-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C21H15O4N5, PM 401 g/mol, P.F. 200°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

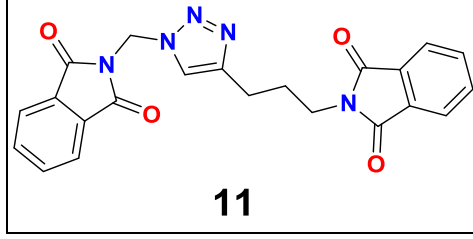
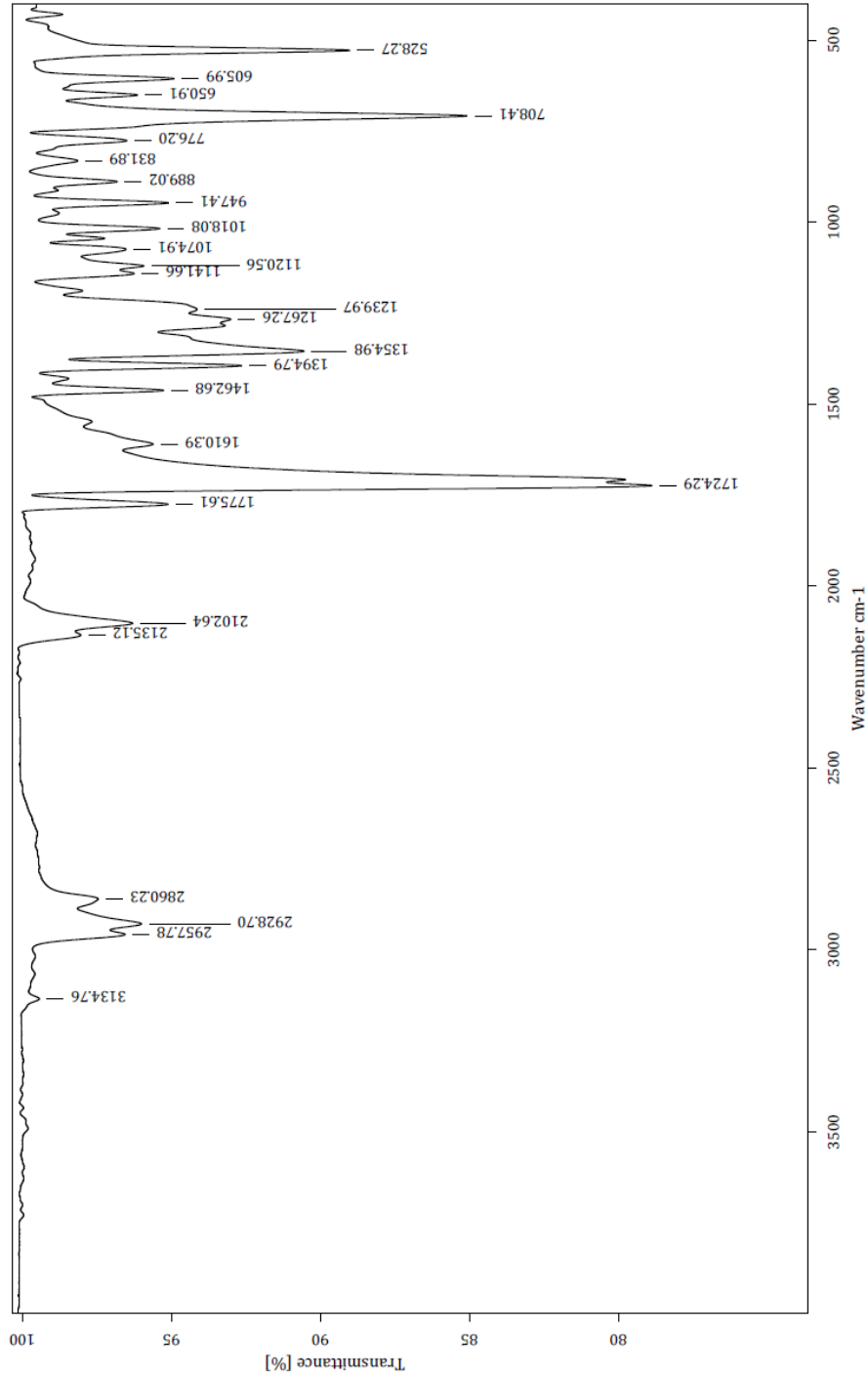
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo López\0744.agd
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.gcm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\29102013-1.gct
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz







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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1781.0 RTMP-01 Sólido 29-10-2013

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



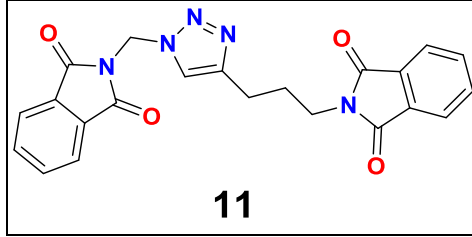
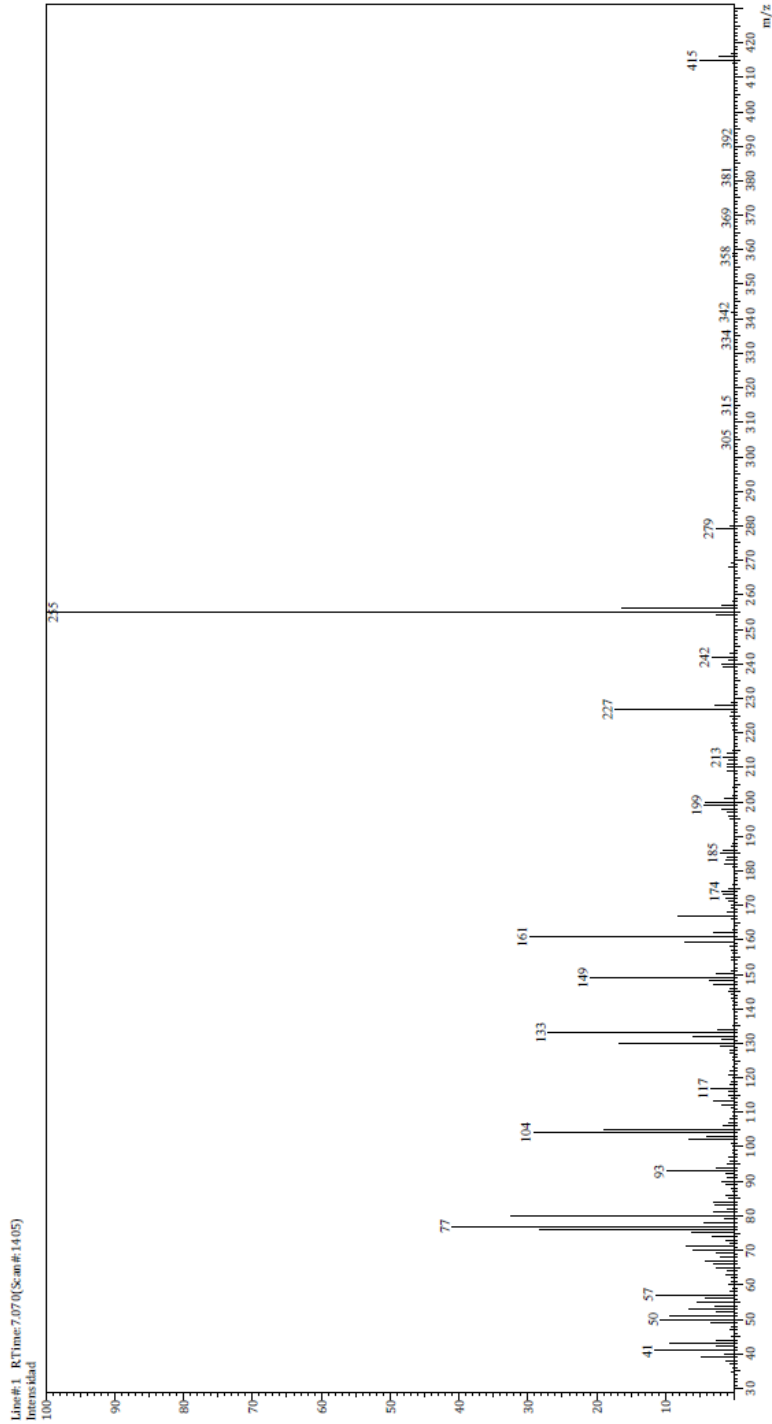
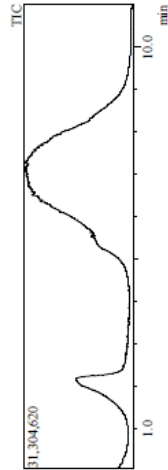
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

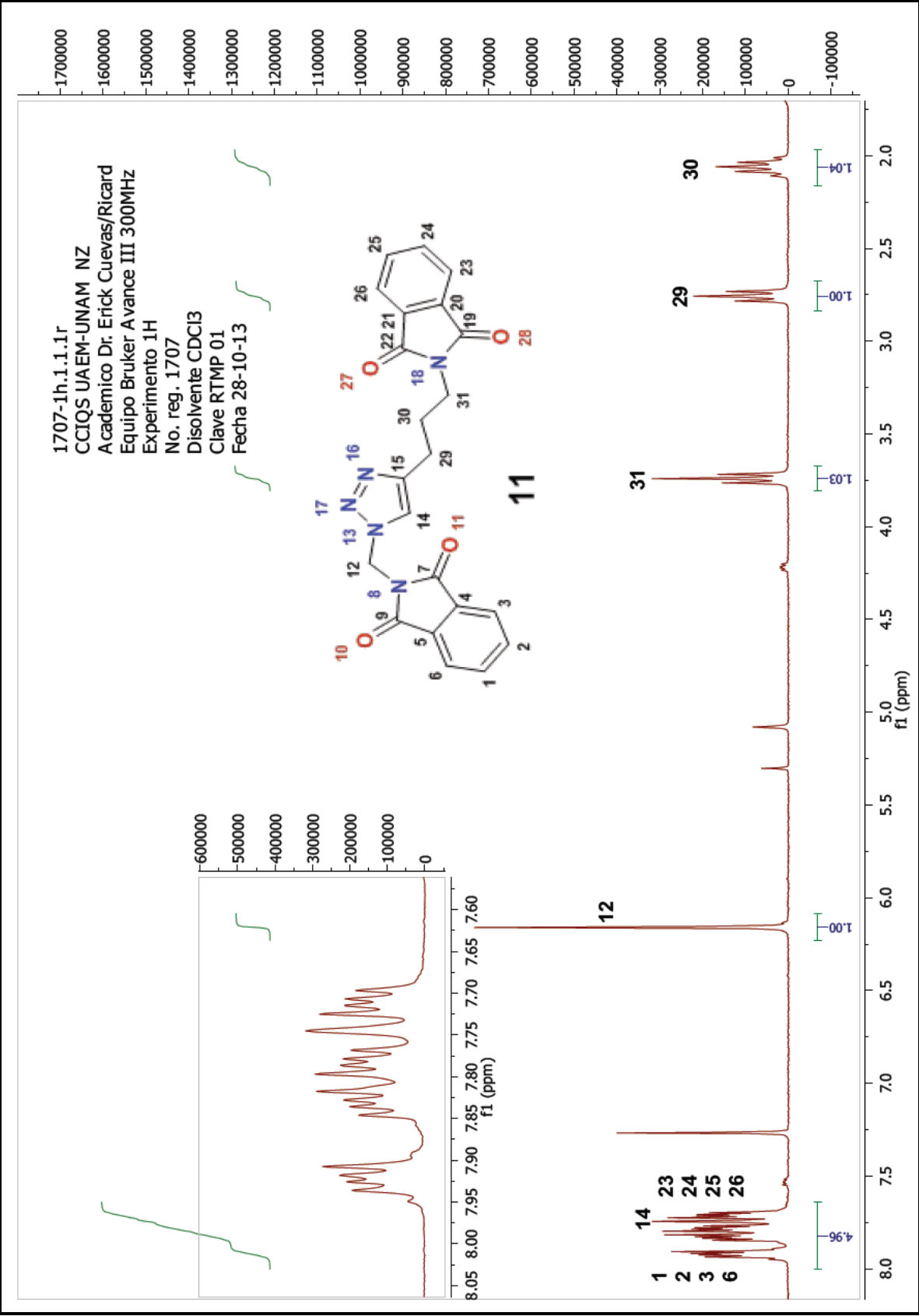


Información del Análisis

Fecha: 10/30/2013 11:29:02 AM
Número de registro: 0743
Nombre de la muestra: RTHP-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C22H17O4NS, PM 415 g/mol, P.F. 190°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

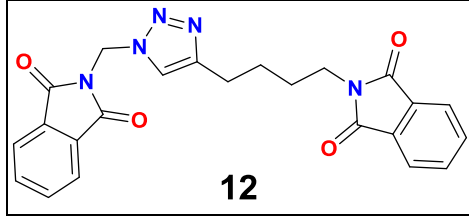
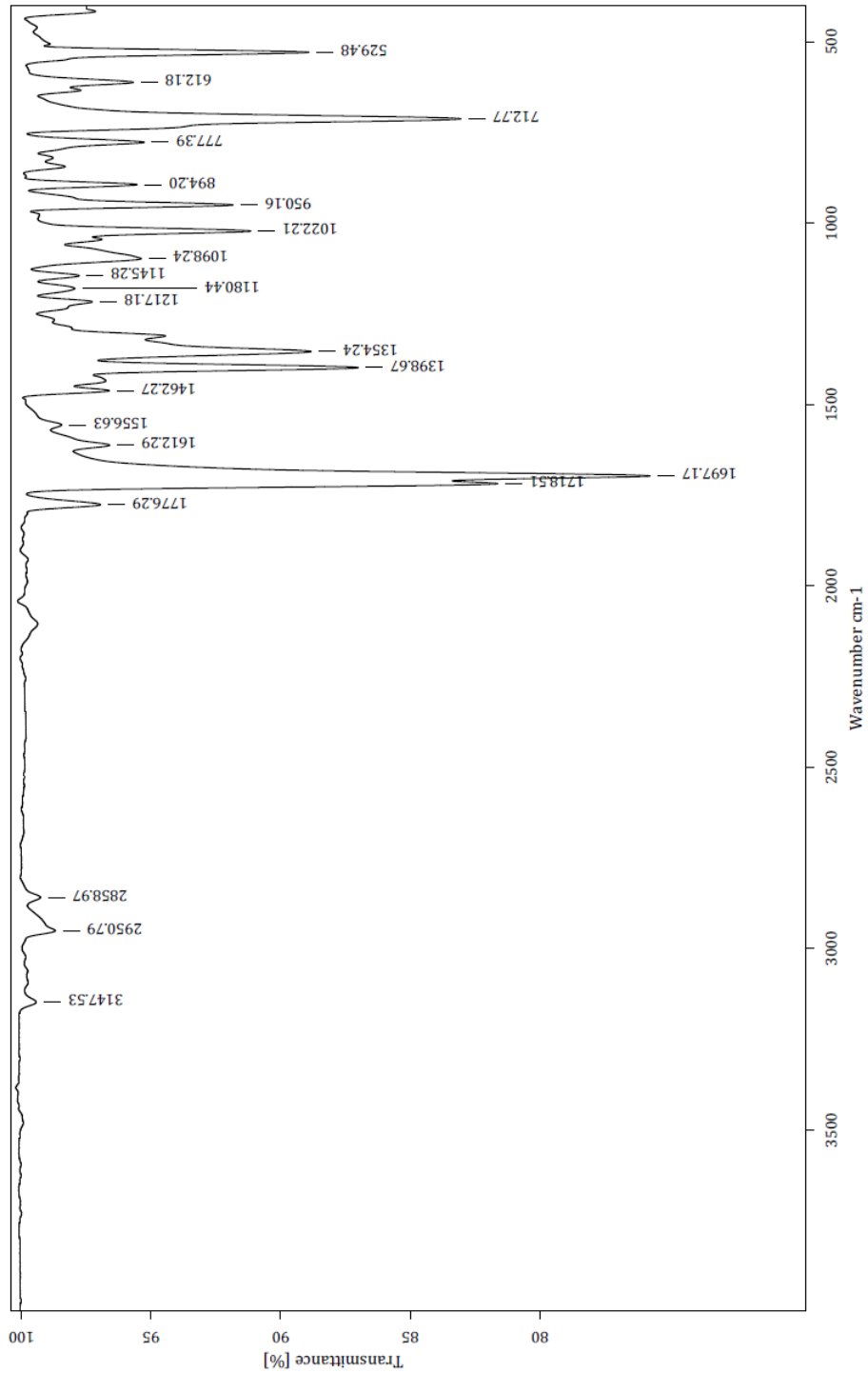
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr-Erick Cuevas\Ricardo Lopez\0743.qgal
Método File: C:\GCMSolution\System1\Method\01_01_25°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune\1\2_9102013-1.qgt
Analizador por: Rt. en C. Elizabeth Triana Cruz







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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1780.0 RTMH-01 Sólido 29-10-2013

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

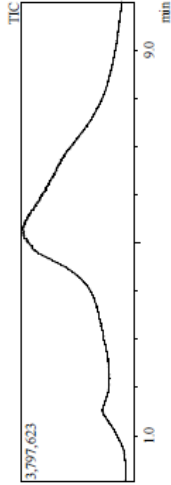


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu GCMS-QP2010 Plus

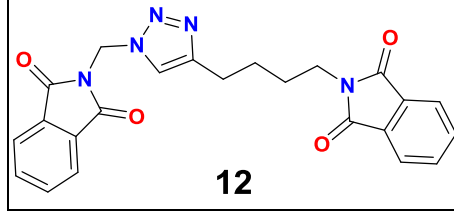
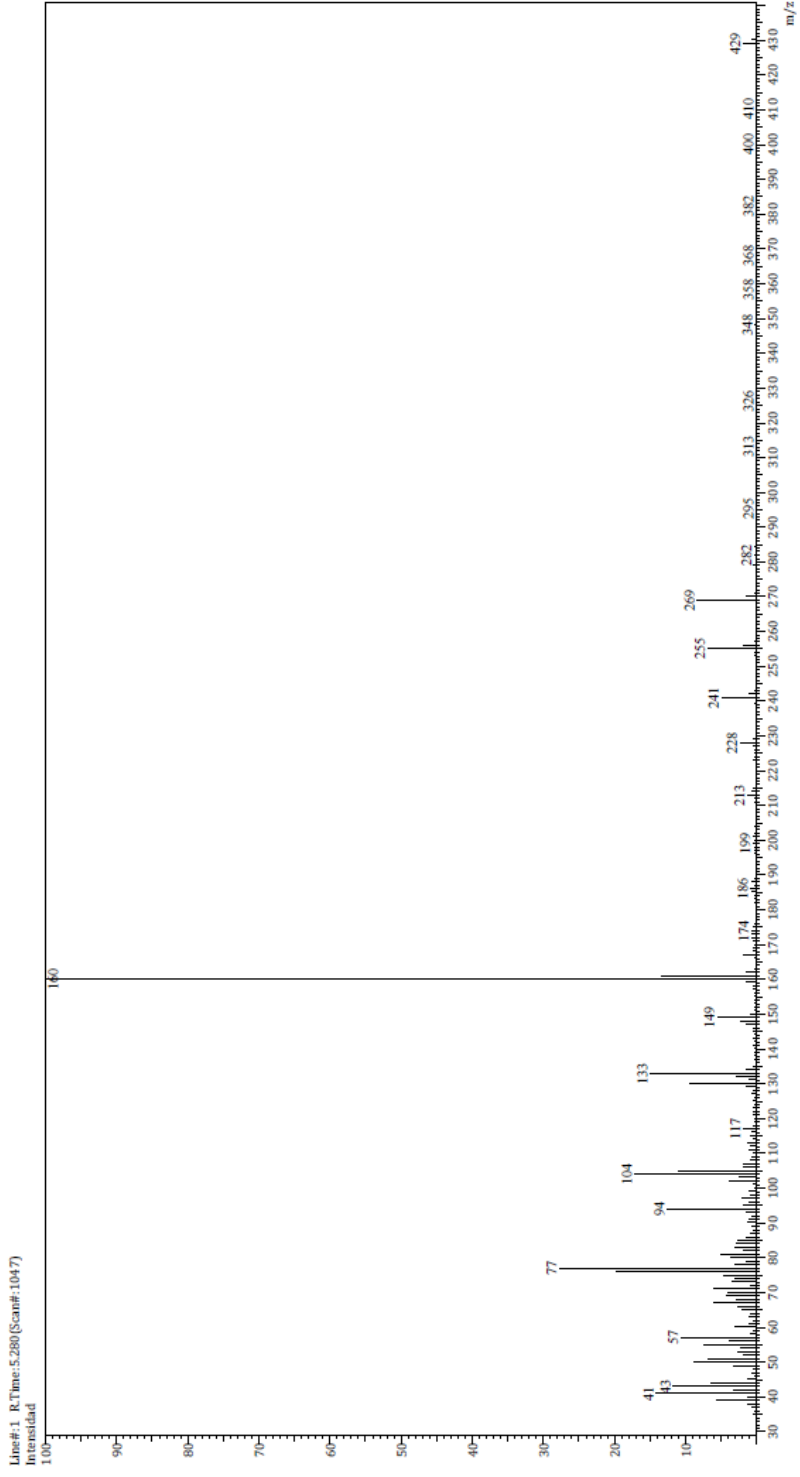


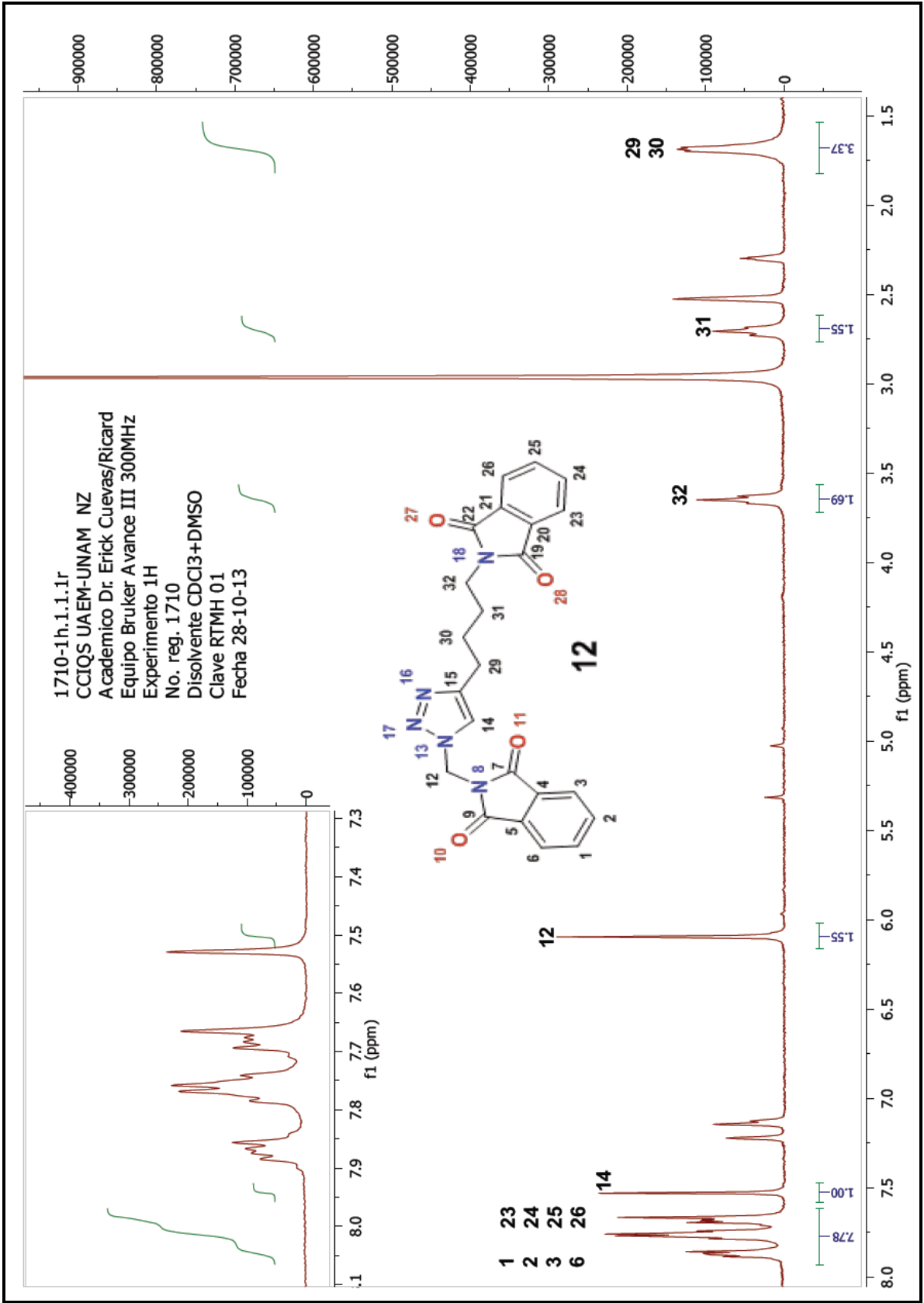
Información del Análisis

Fecha: 10/30/2013 10:41:13 AM
Número de registro: 0742
Nombre de la muestra: RT1H-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C23H19O4N5, PM 429 g/mol, P.F. 177°C
Modo de inyección: EI
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo López\0742.qgd
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DL_200°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune1\29102013-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizebeth Triana Cruz



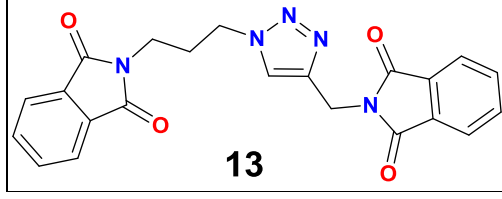
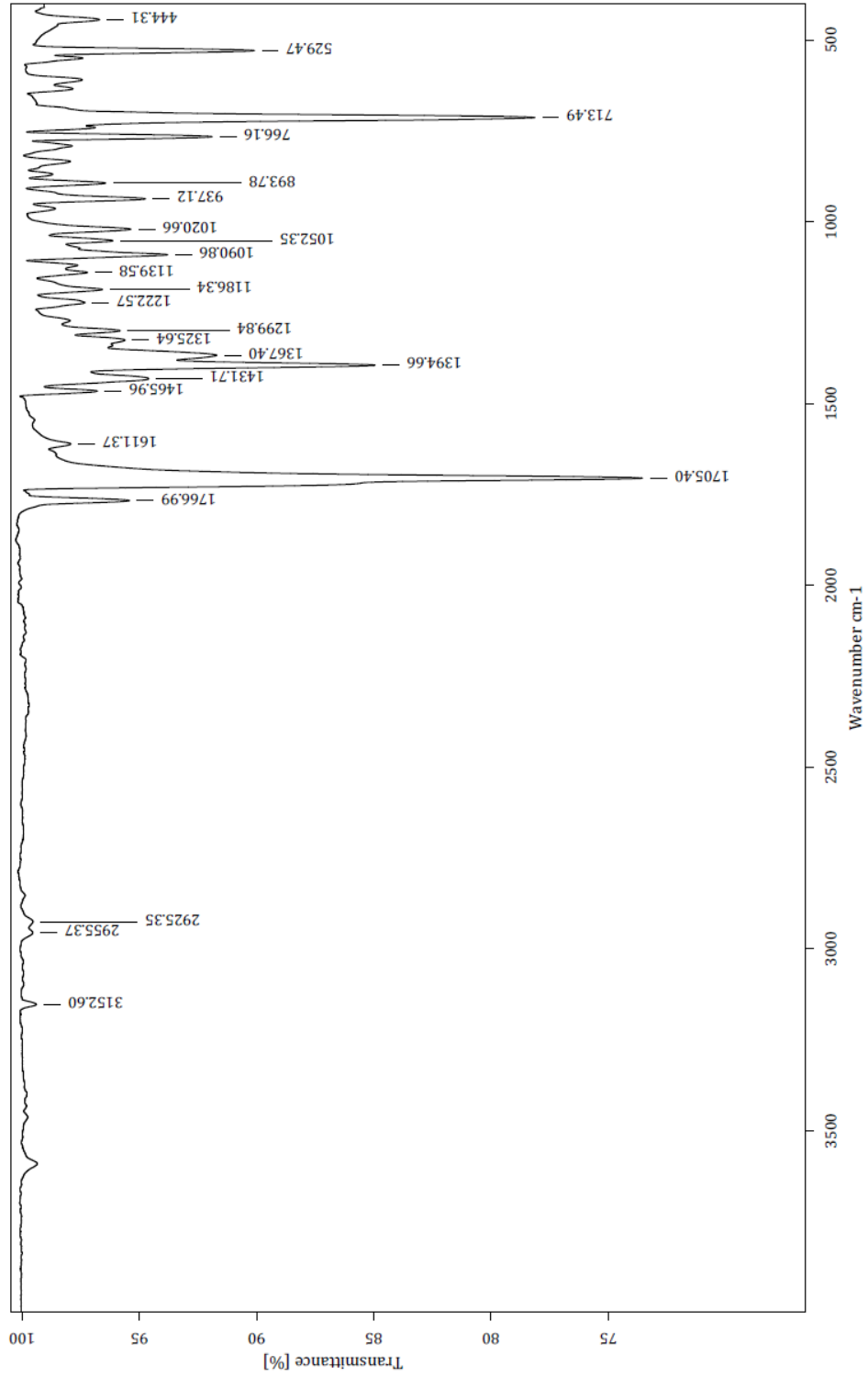
Espectro







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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Janeth Rodriguez\2311_ANP.0 RTPPr-01 Sólido 07-03-2014

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineta



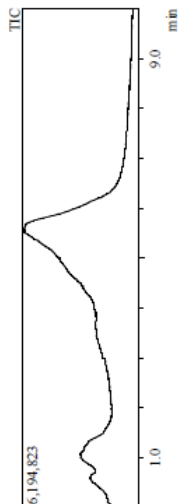
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



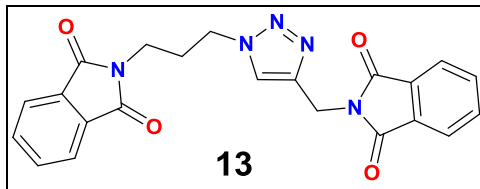
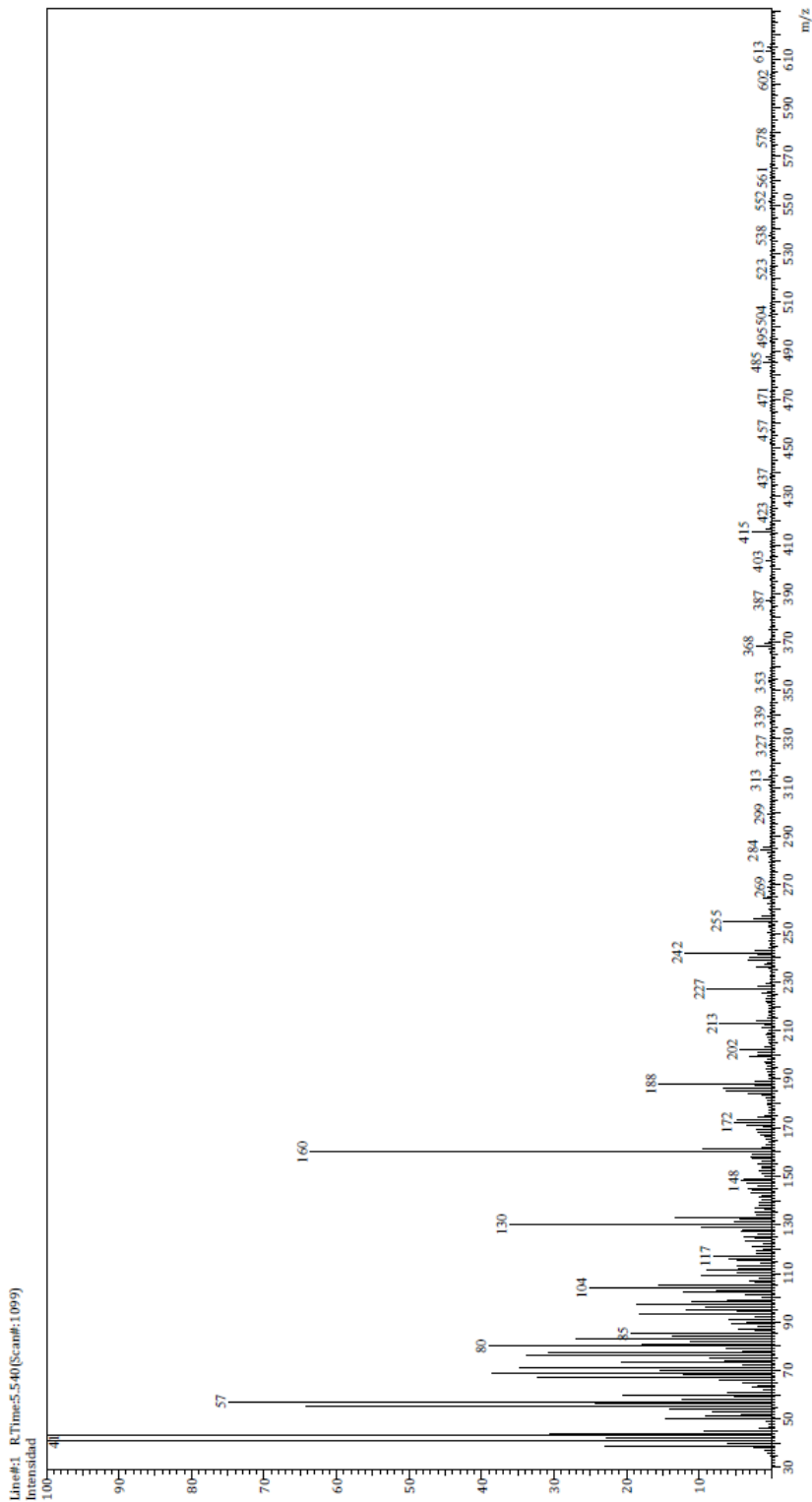
Información del Análisis

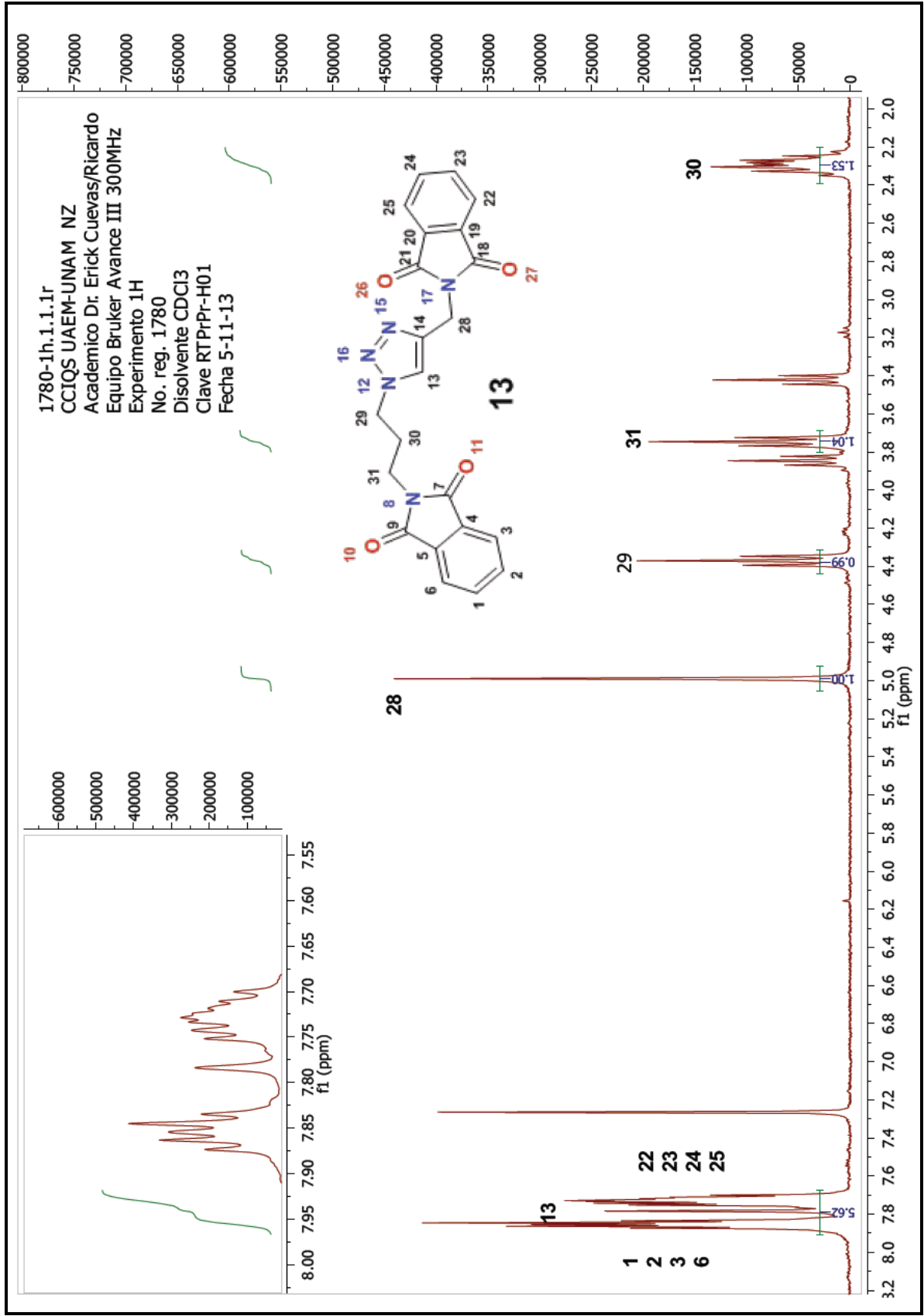
Fecha: 11/4/2013 1:46:06 PM
Número de registro: 0749
Nombre de la muestra: RTPPr-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C22H17O4N5, PM 415 g/mol, P.F. 160°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo López\0749.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Methods\DL_EI_250°C.gcm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\04112013-1.agt
Analizado por: M. en C. Lieberth Triana Cruz



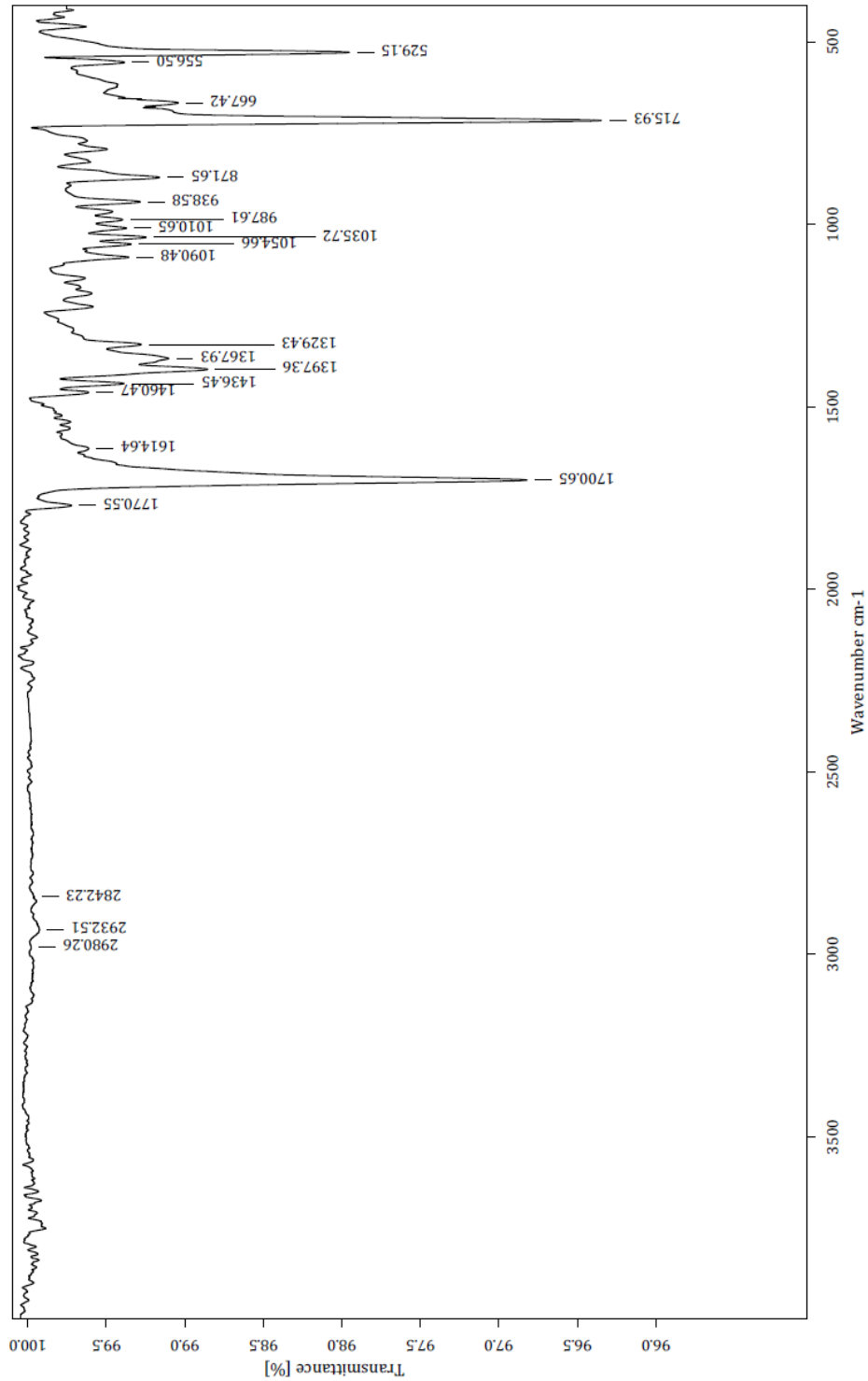
Espectro







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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Janeth Rodriguez\2312_ANP.0 RTPRB-01 Sólido 07-03-2014

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

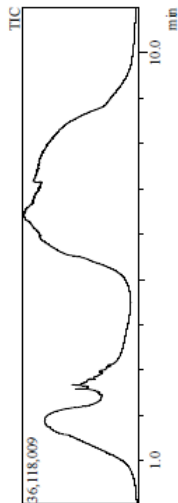
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



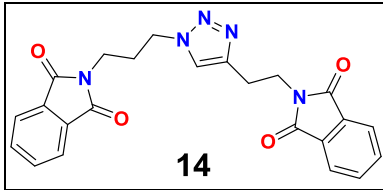
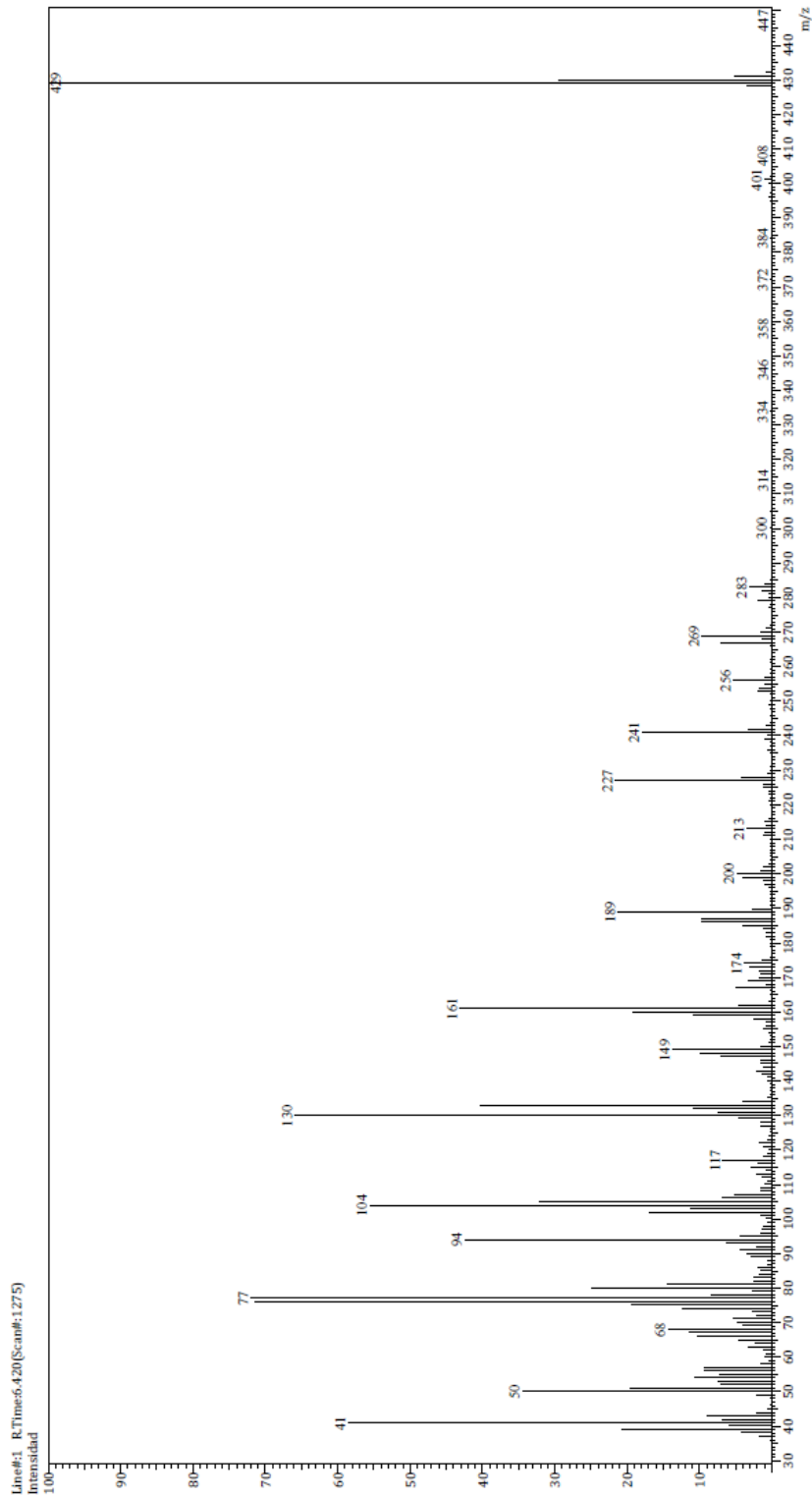
Información del Análisis

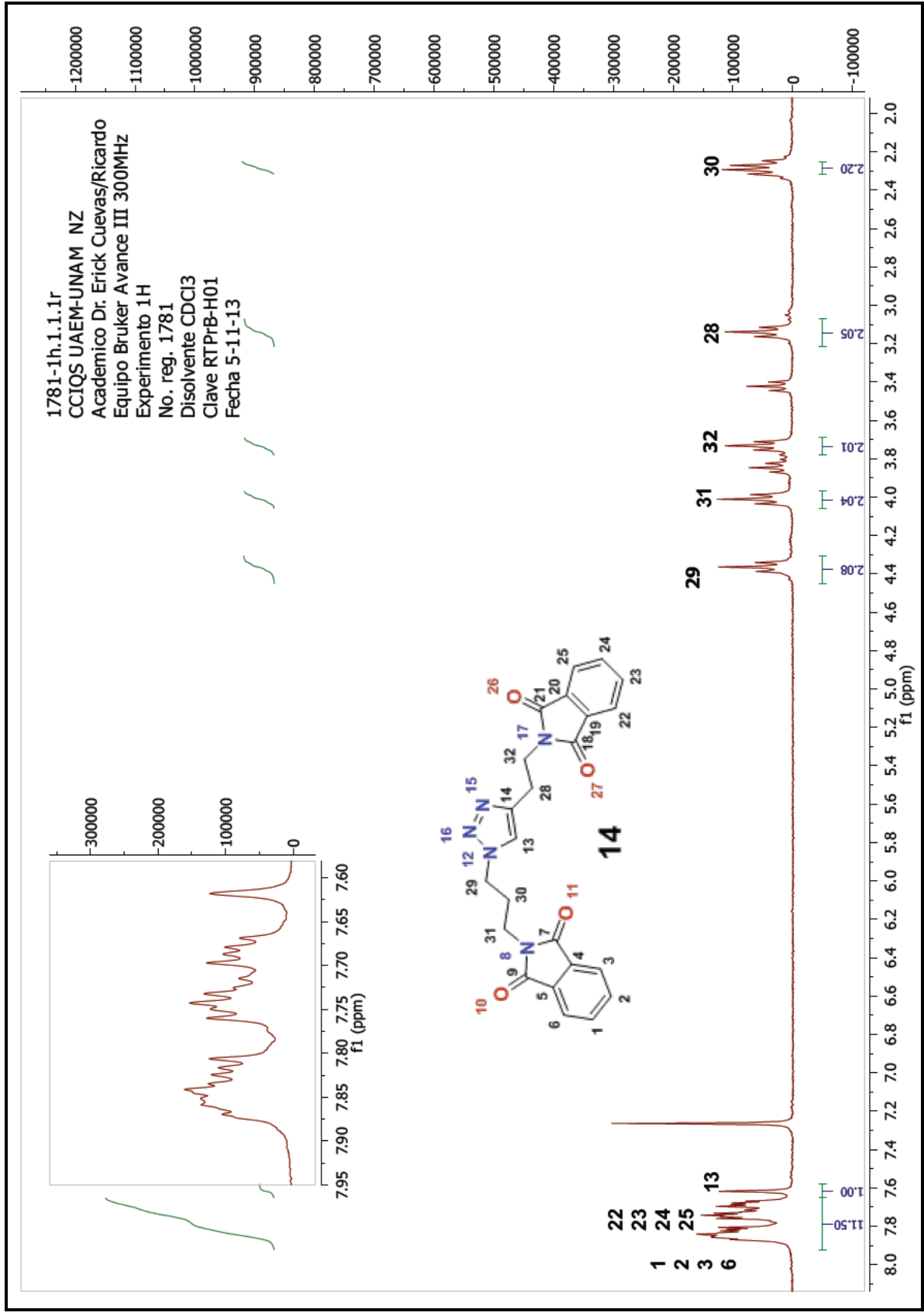
Fecha: 11/4/2013 3:14:20 PM
Número de registro: 0750
Nombre de la muestra: RTPRB-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C23H19O4N5, PM 429 g/mol, P.F. 158°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo López\0750.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DL_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\04112013-1.qgt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz



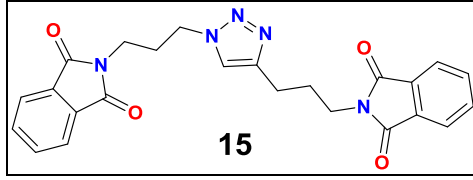
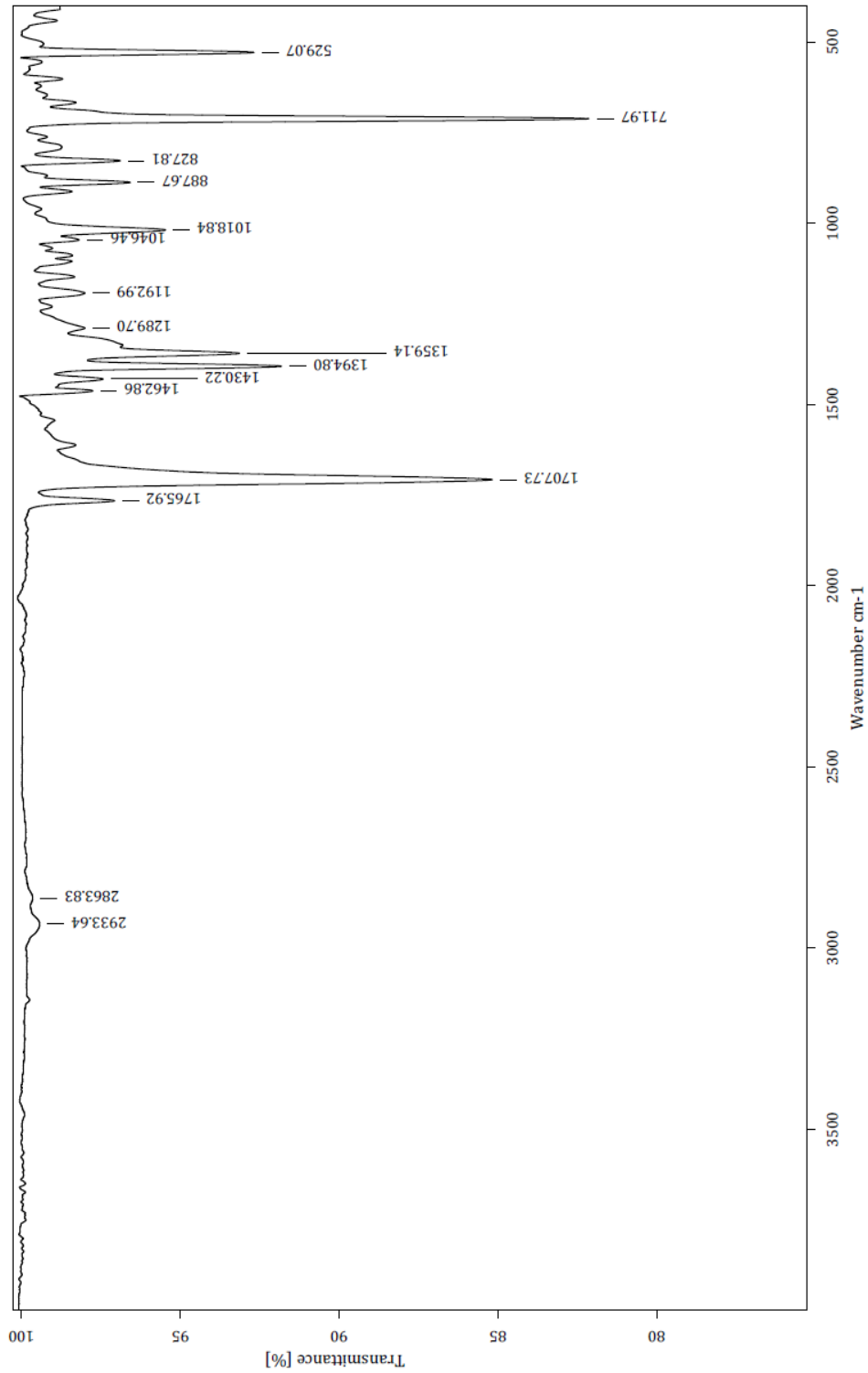
Espectro







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



07-03-2014

Sólido

RTPP-01

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Janeth Rodriguez\2313_ANP.0

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

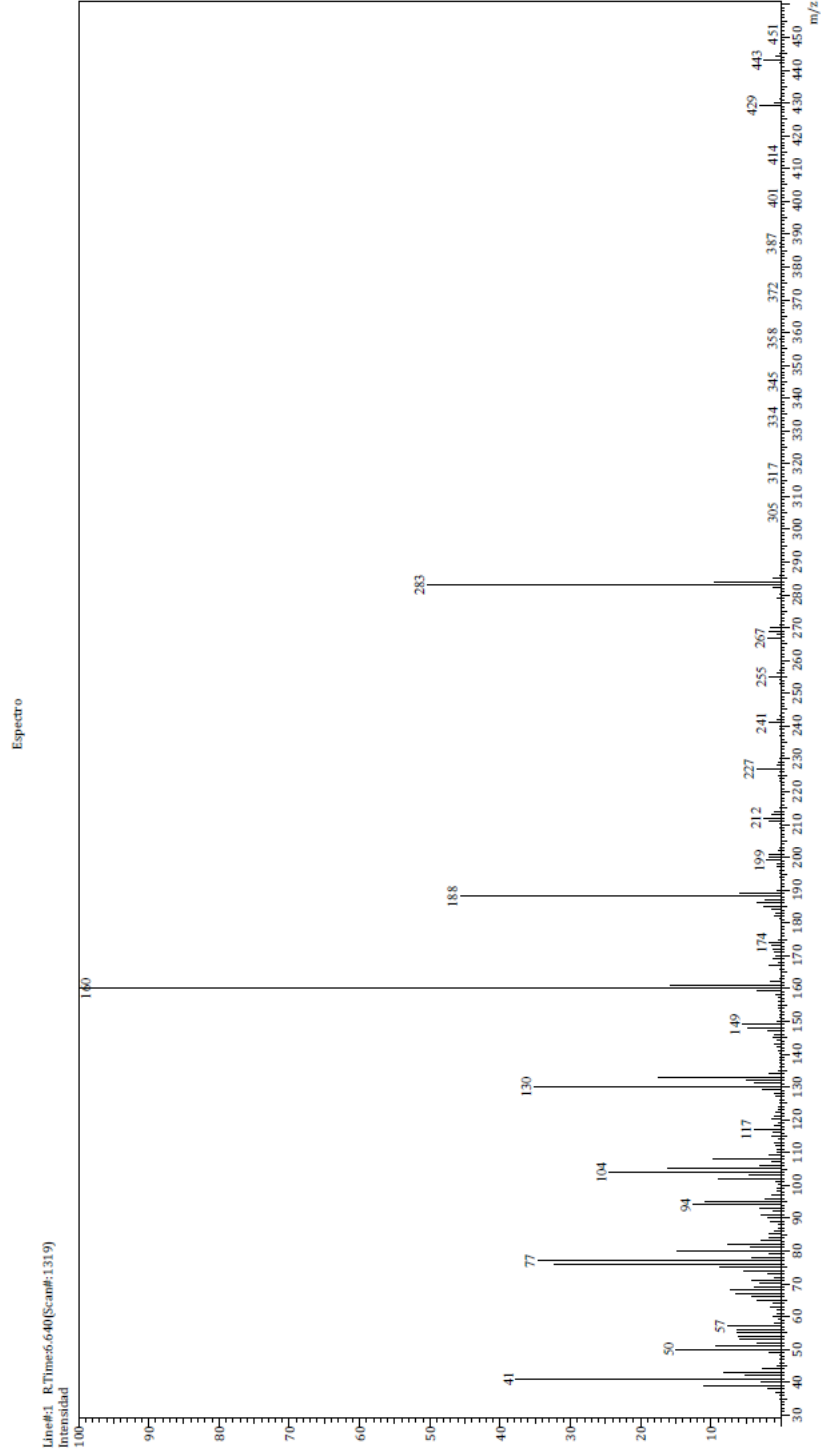
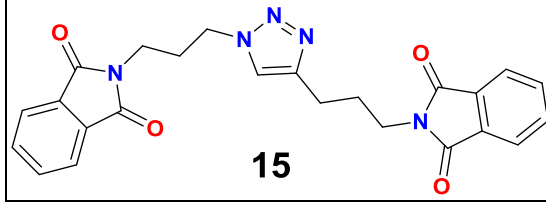
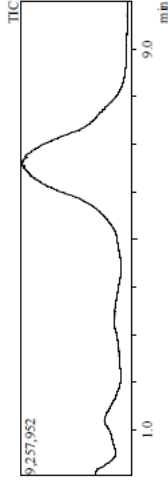
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

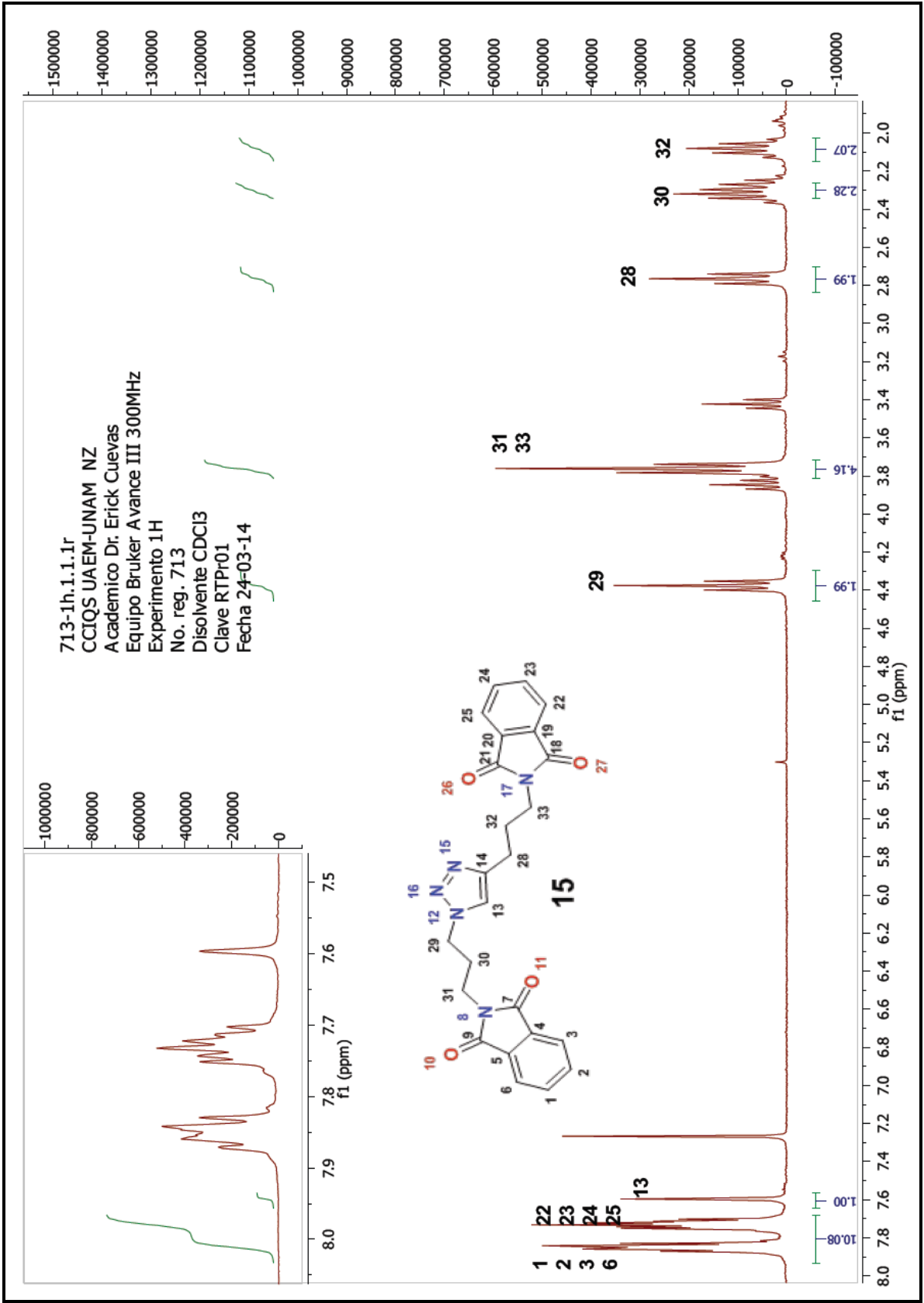


Información del Análisis

Fecha: 11/04/2013 3:57:09 PM
Número de registro: 0751
Nombre de la muestra: RTPP-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C24H21O4NS, PM 443 g/mol, P.F. 160°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

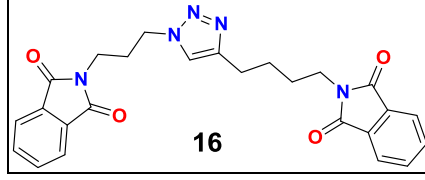
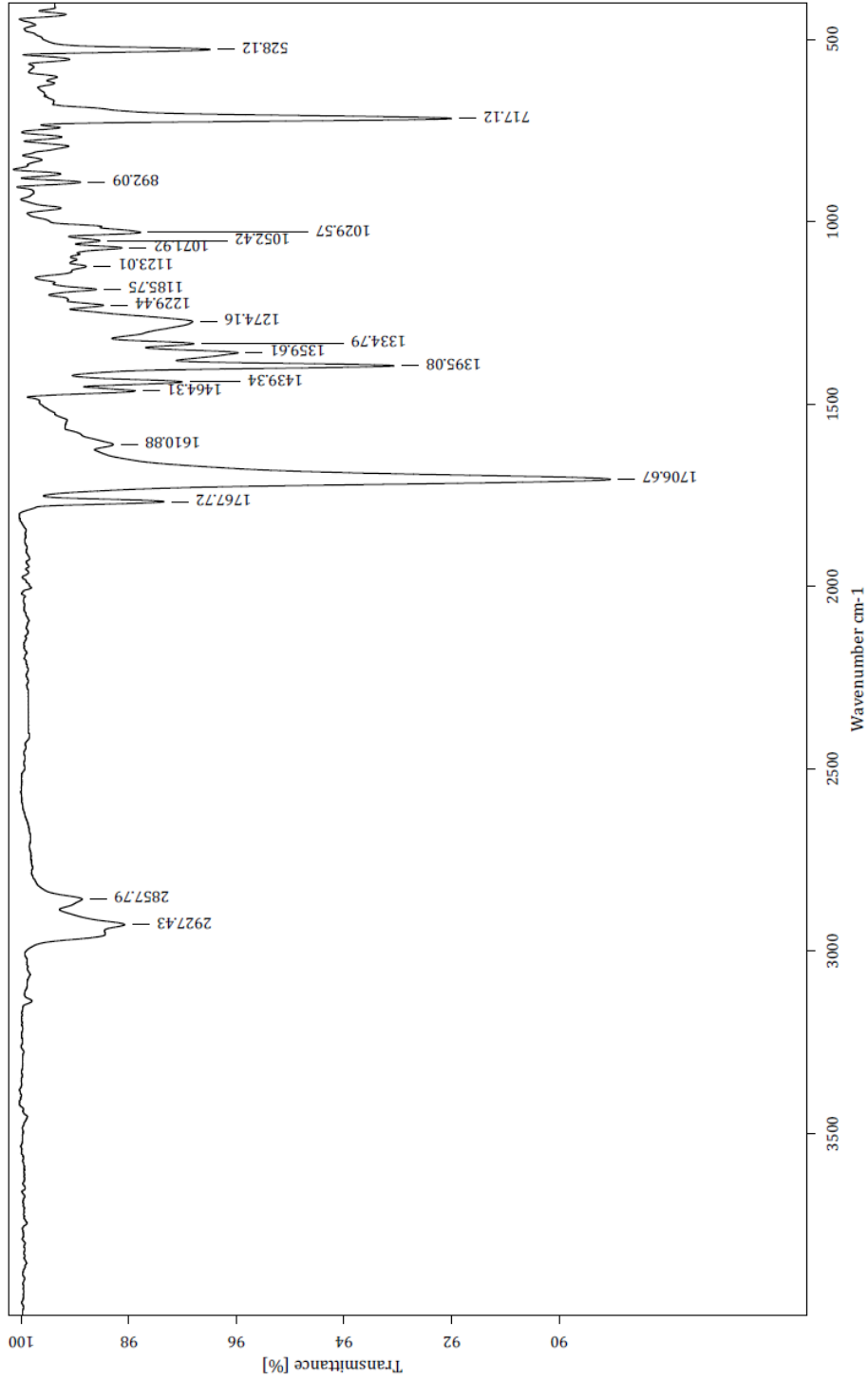
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Rickando López\0751.agd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.gcm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\04112013-1.gtt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz







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



07-03-2014

Sólido

RTPrH-01

ANP.0

Dr. Cuevas\Janeth Rodriguez\2314

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

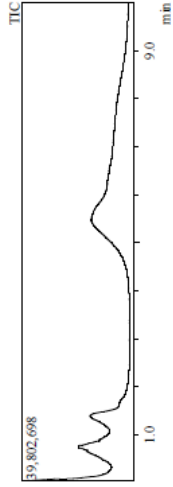


Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

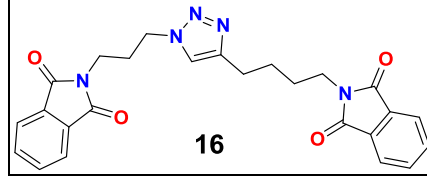
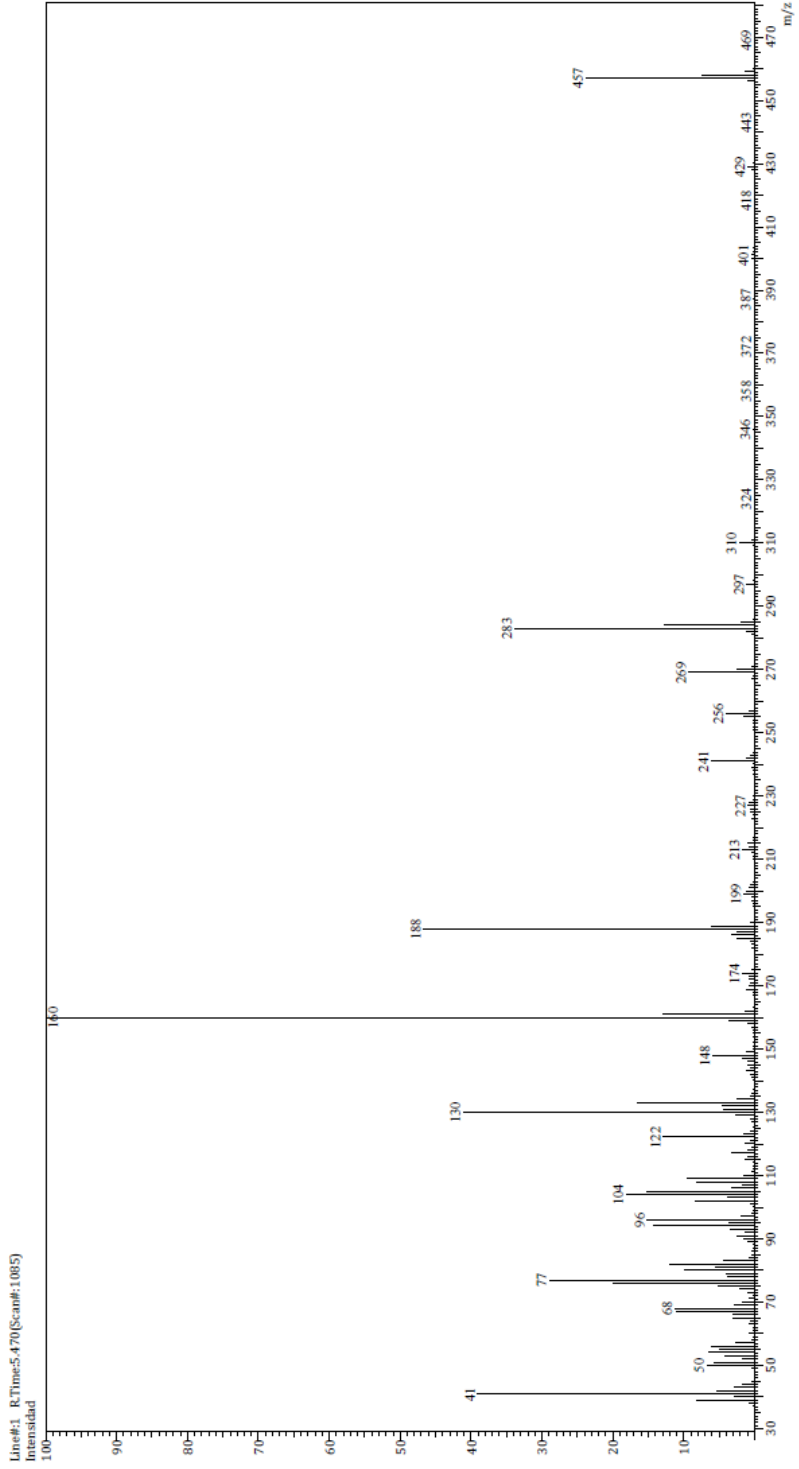
Información del Análisis

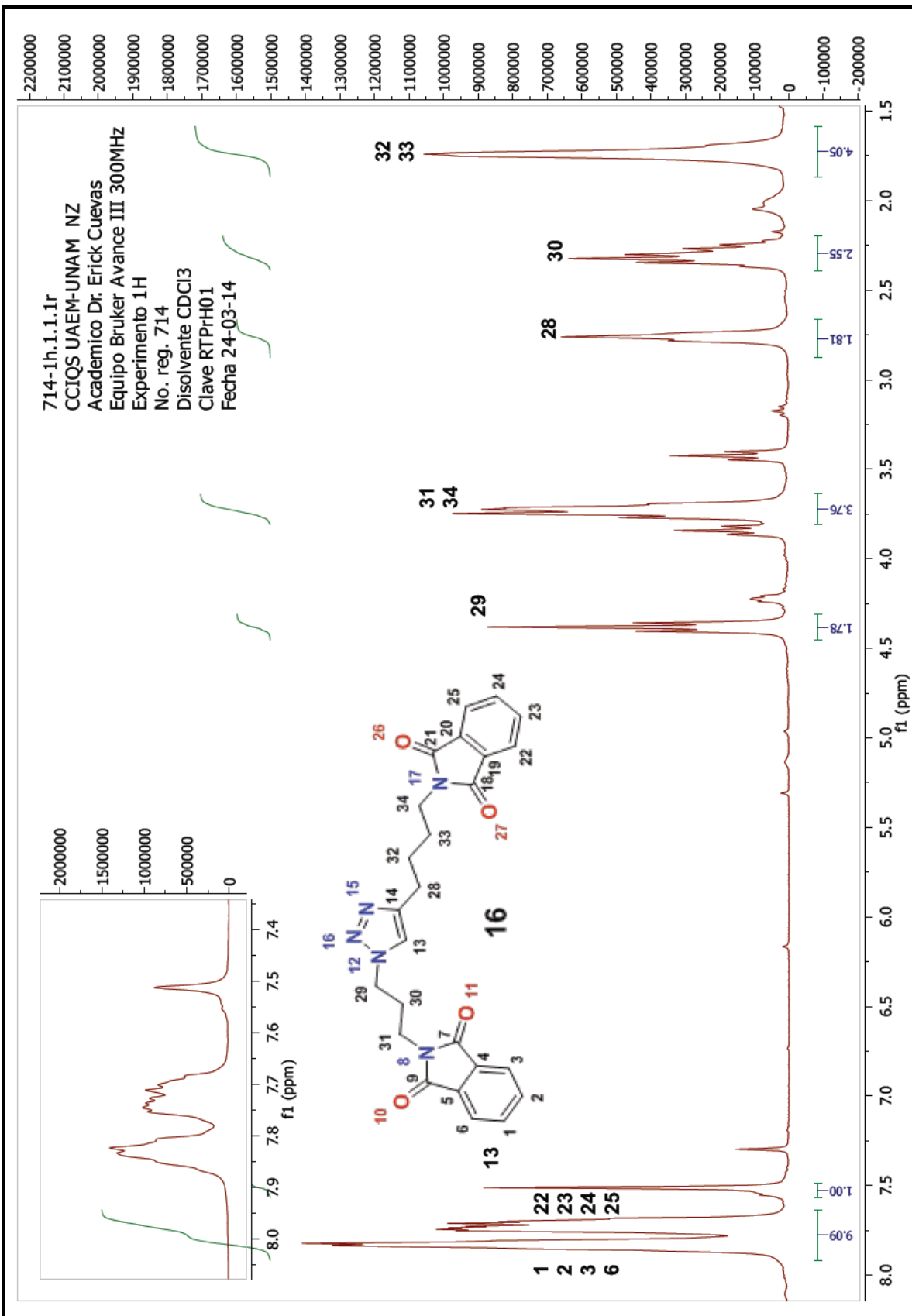
Fecha: 11/14/2013 4:31:50 PM
Número de registro: 0752
Nombre de la muestra: RTPH-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C25H23O4NS, PM 457 g/mol, P.F. 120°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Report\0752.qgal
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250-Cagm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\04112013-1.tgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



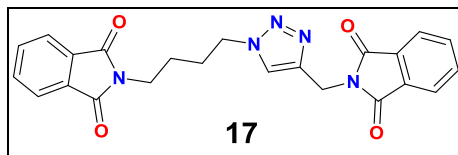
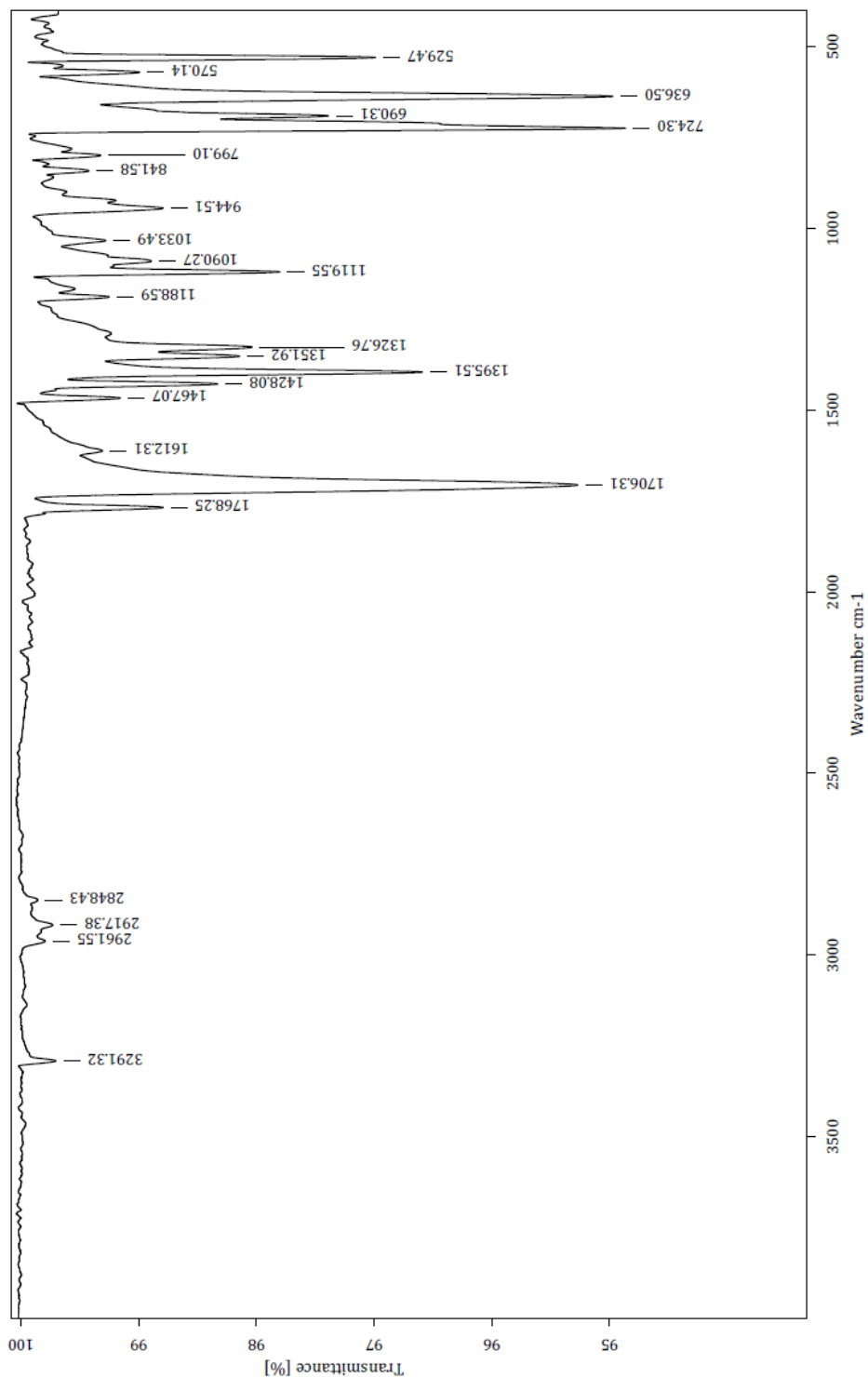
Espectro







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



06-11-2013

RTBPr-01 Sólido

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1832.0

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

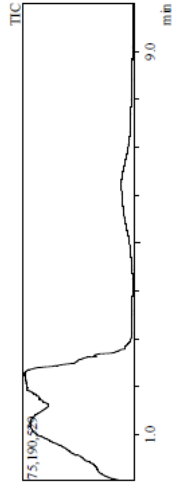
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



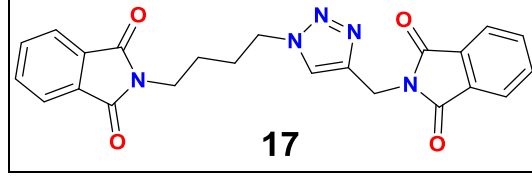
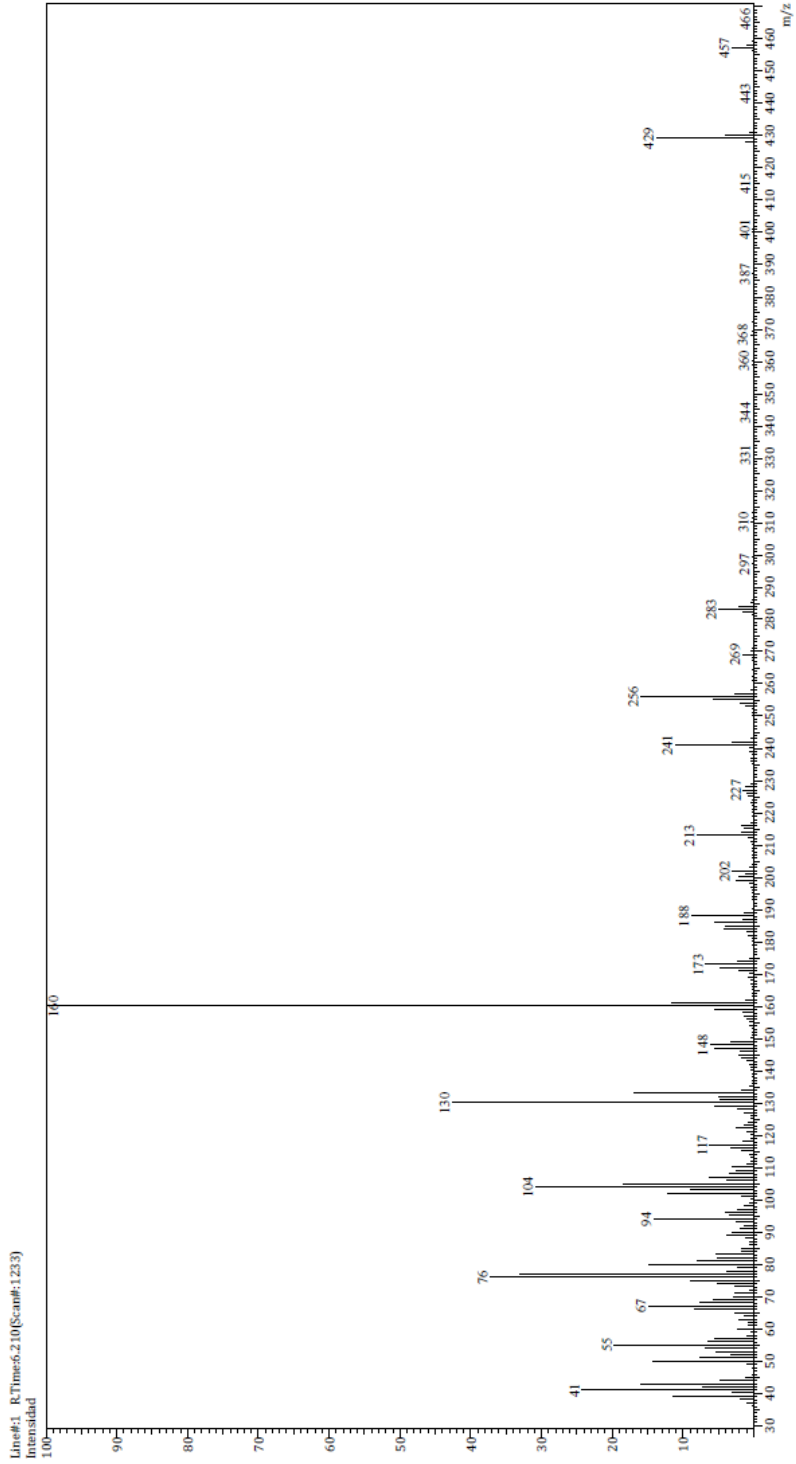
Información del Análisis

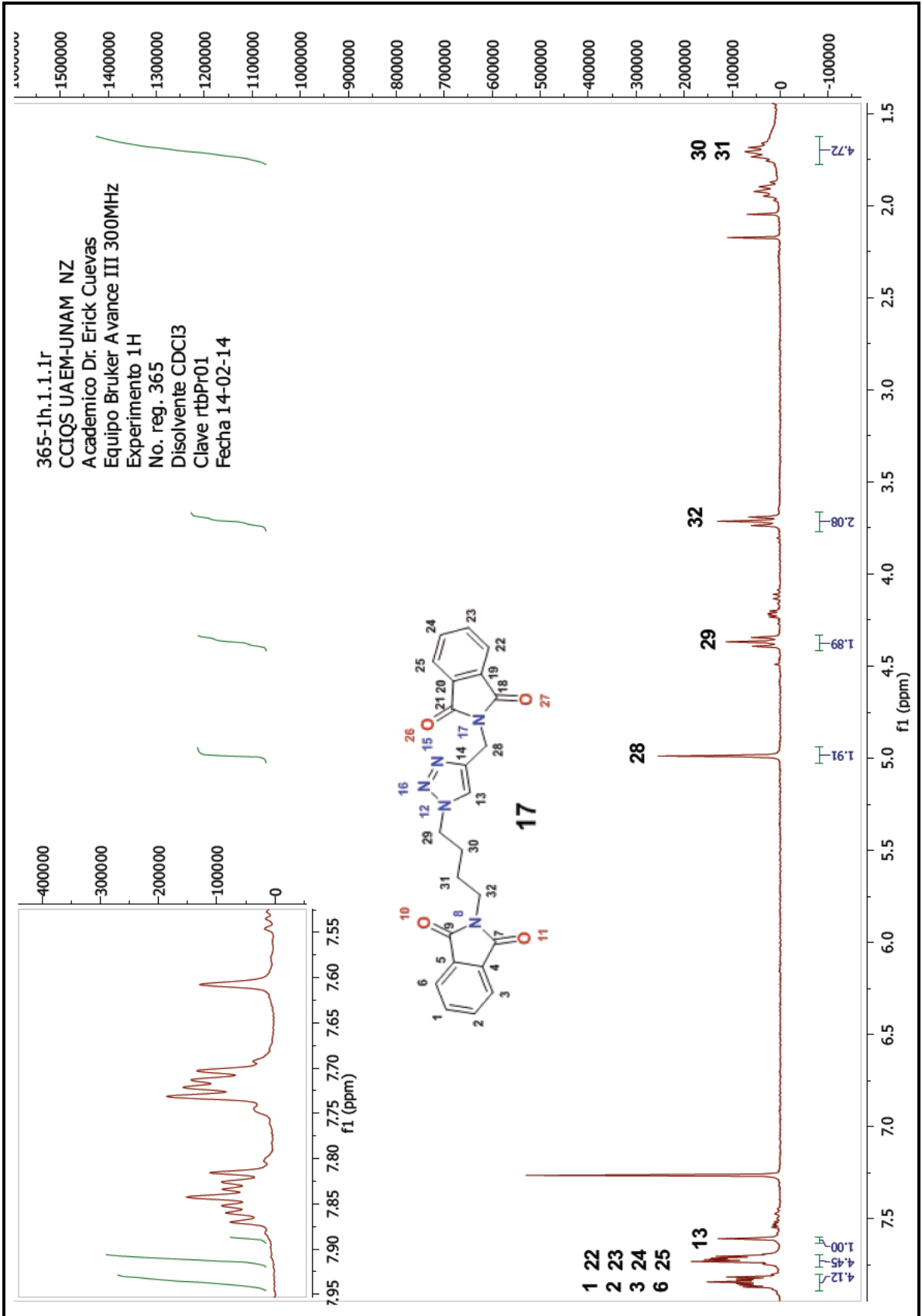
Fecha: 11/16/2013 10:54:06 AM
Número de registro: 0753
Nombre de la muestra: RTBPR-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C23H19O4NS, PM 429 g/mol, P.F. 120°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

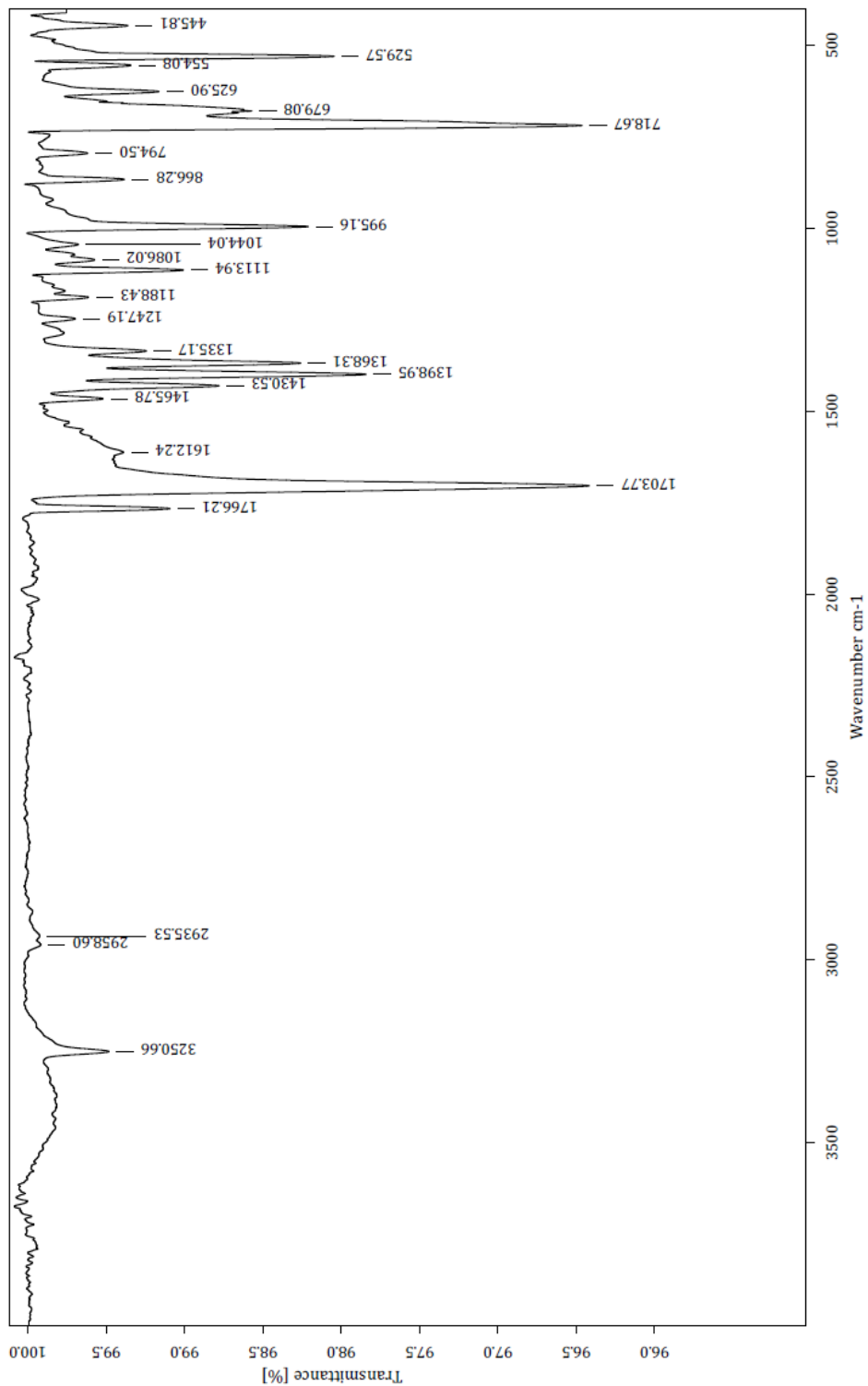
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo Lopez\0753.agcl
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.gcm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\06112013-1.gct
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



Espectro







06-11-2013

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1833.0 RTBB-01 Sólido

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

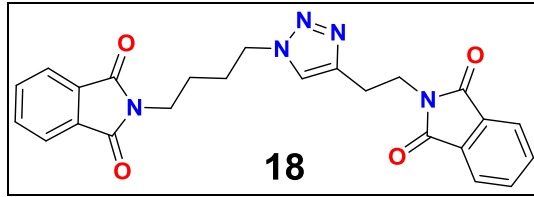
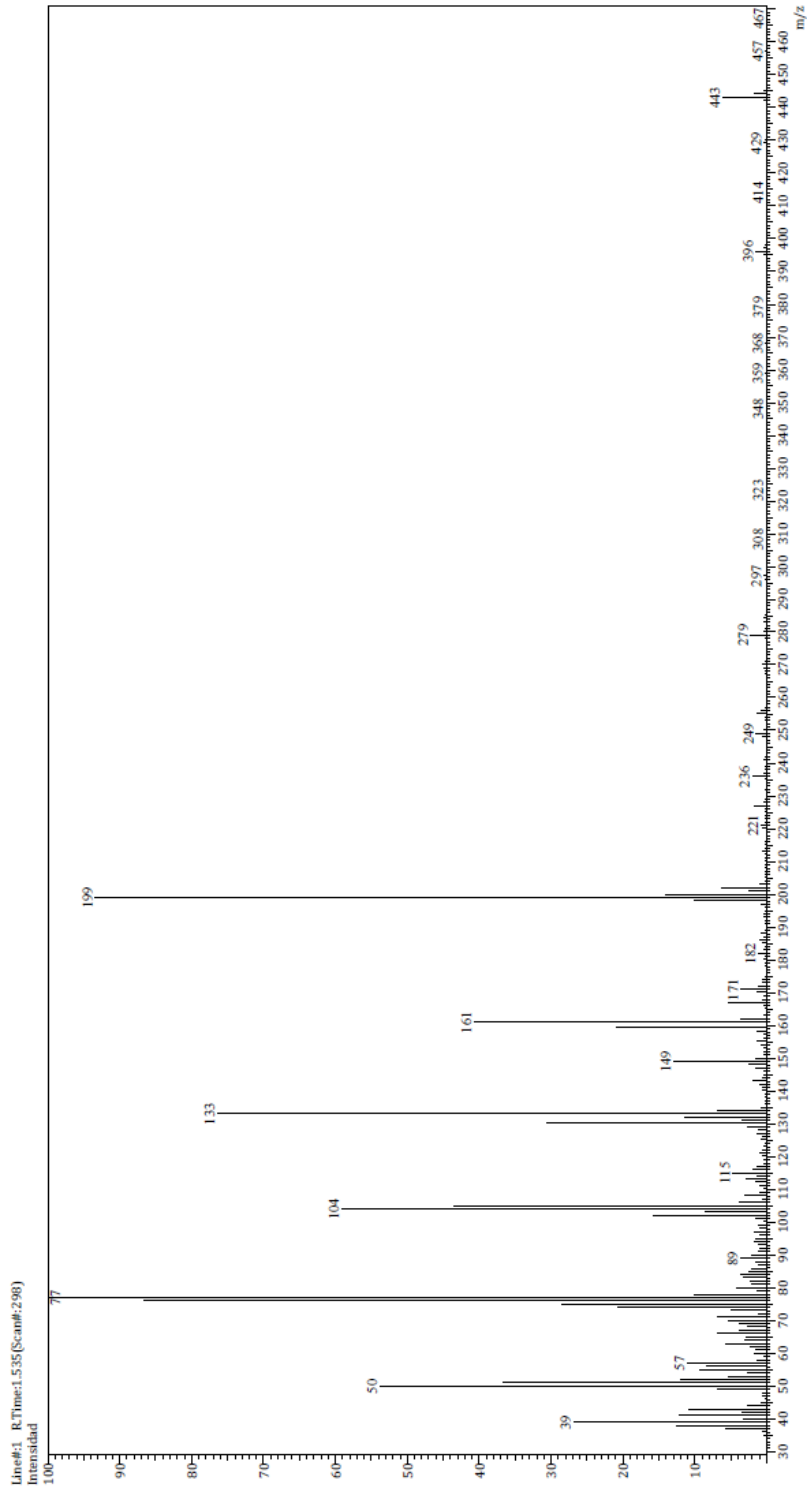


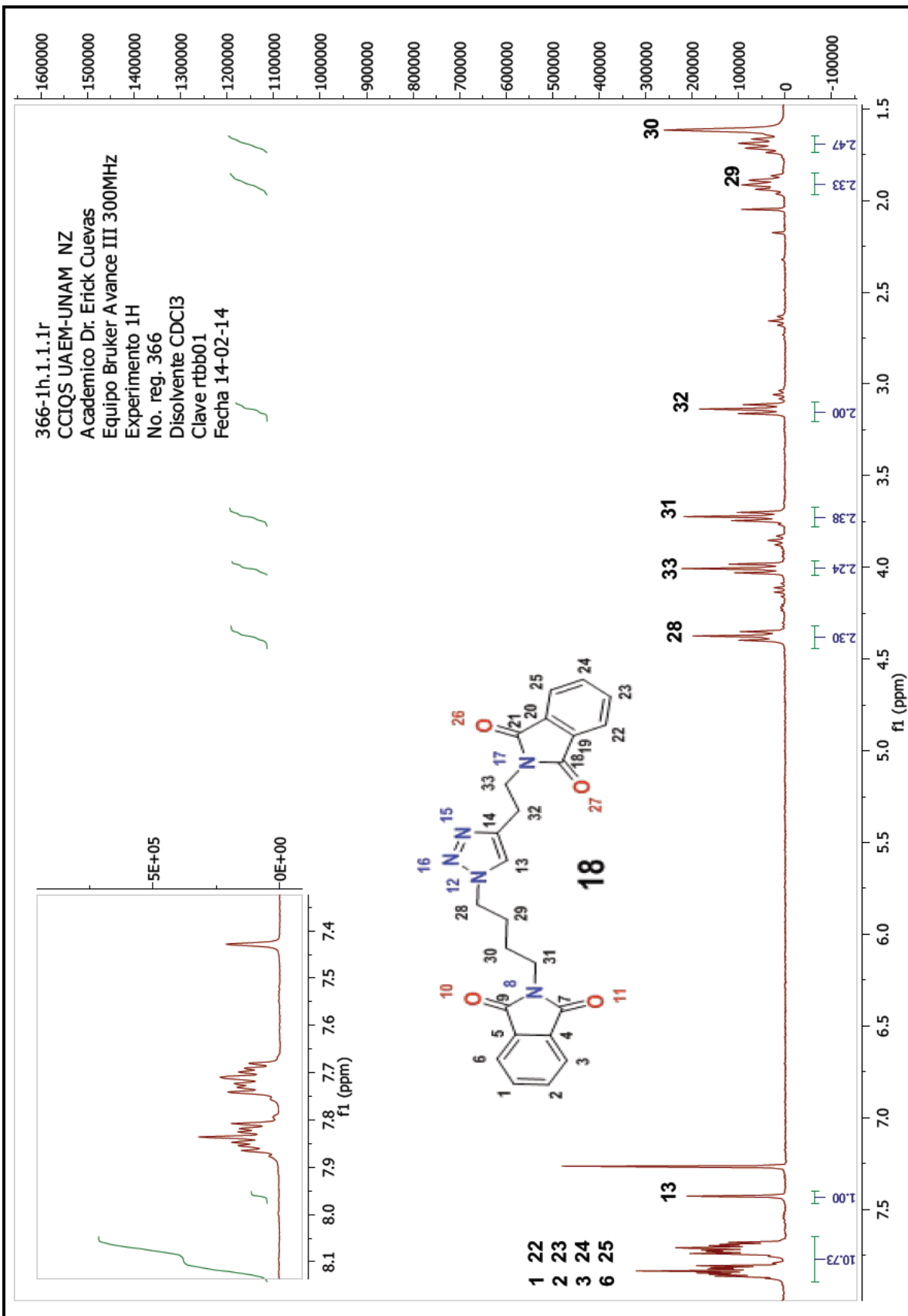
Información del Análisis

Fecha: 11/16/2013 11:38:04 AM
Número de registro: 0754
Nombre de la muestra: RTBB-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C24H21O4NS, PM 443 g/mol, P.F. 115°C
Modo de inyección: DI
Modo de Ionización: EI
Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMS\data\0754\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo López\0754.agcl
Method File: C:\GCMS\data\0754\Project1\Methods\01_EI_250°C.qqm
Tuning File: C:\GCMS\data\0754\Project1\06112013\Logt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Trama Cruz



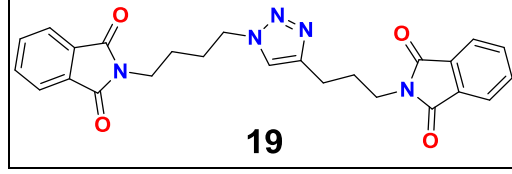
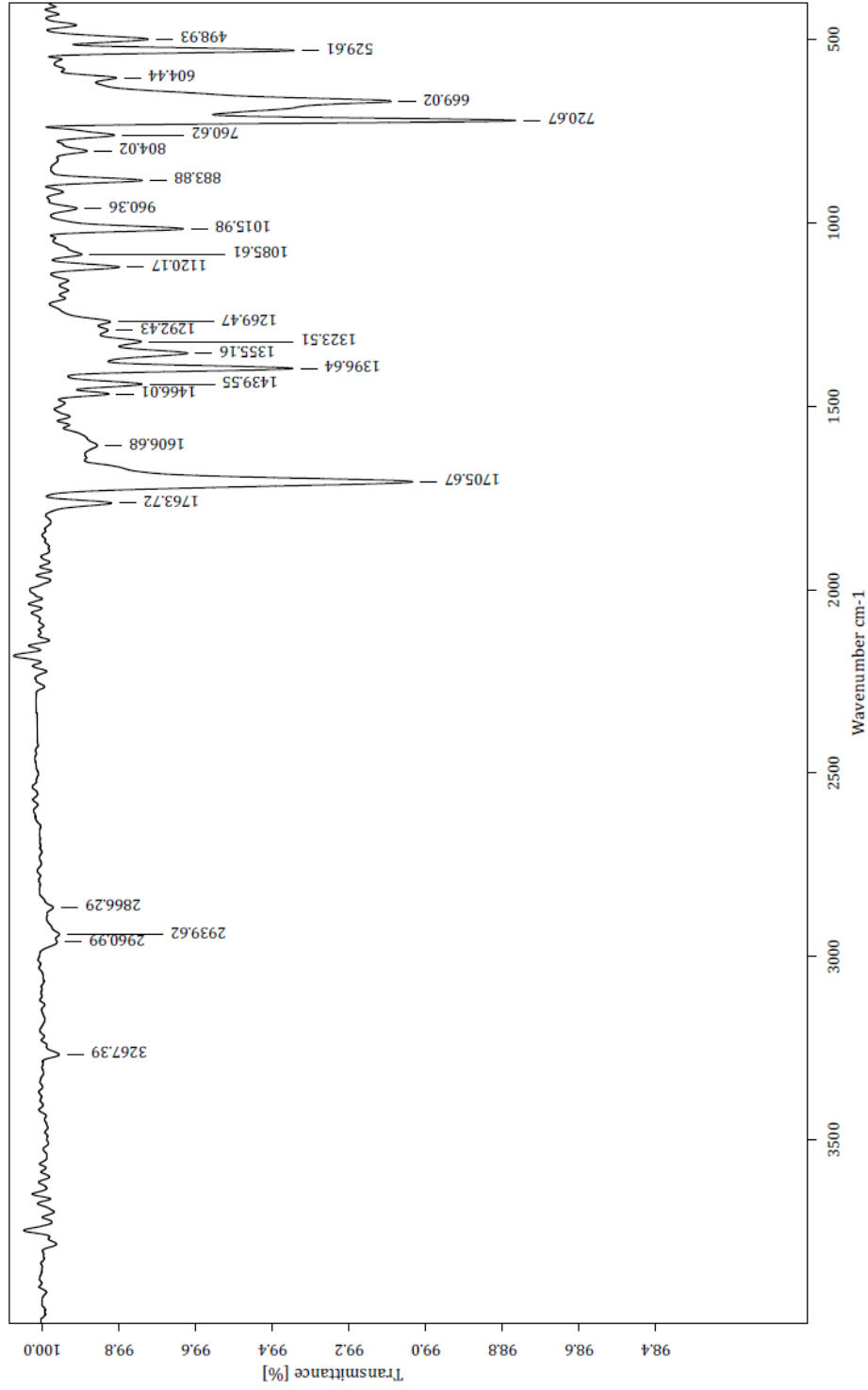
Espectro







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



06-11-2013

Sólido

RTBP-01

C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1834.0

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

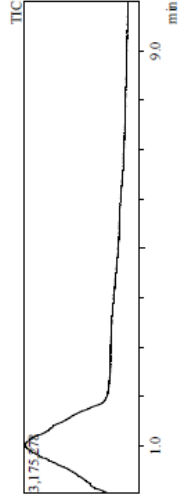
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



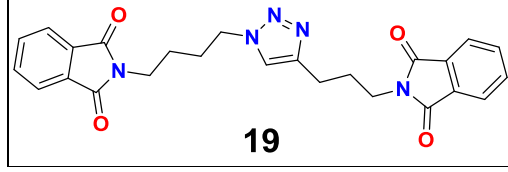
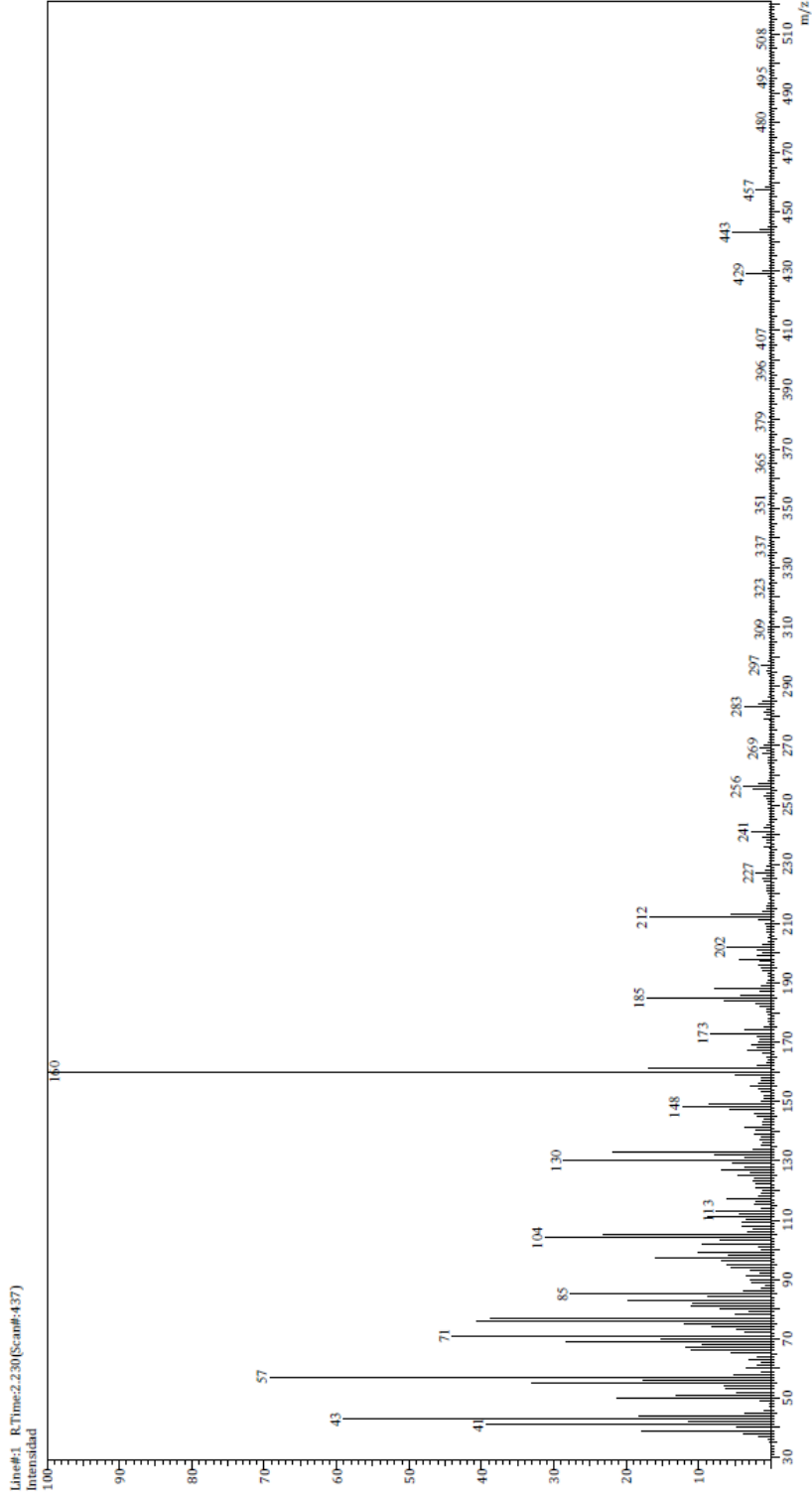
Información del Análisis

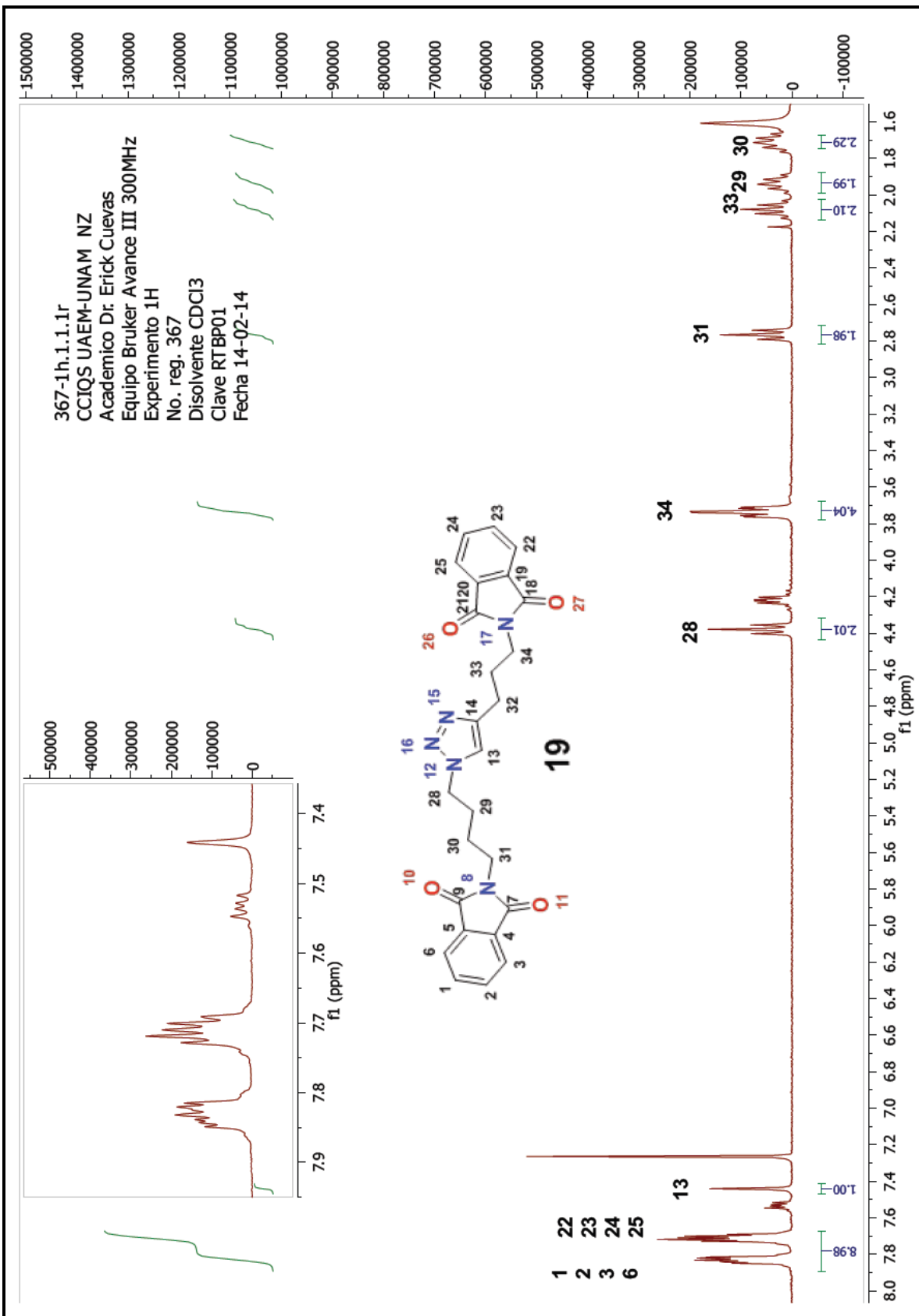
Fecha: 11/06/2013 12:18:31 PM
Número de registro: 0765
Nombre de la muestra: RTBR-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C2E02304NE, PM 457 g/mal, P.F. 70°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo Lopez\0755.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_150°C.qigm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune\06.11.2013-1.qgt
Analizado por: M. en C. Liebeth Triana Cruz



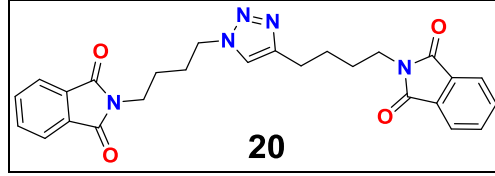
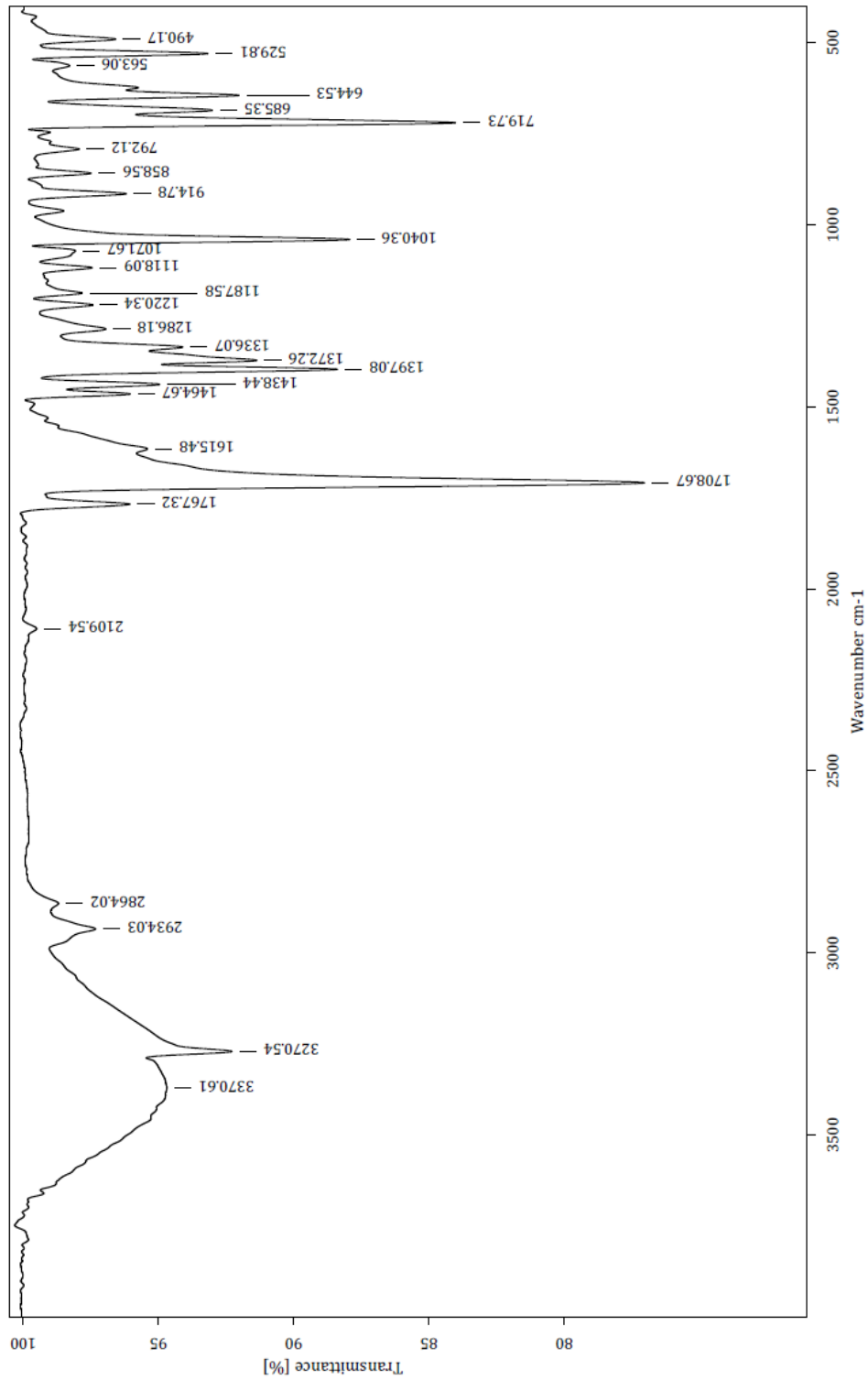
Espectro







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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Cuevas\Ricardo López\1835.0 RTBH-01 Sólido 06-11-2013

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Alejandra Núñez Pineda



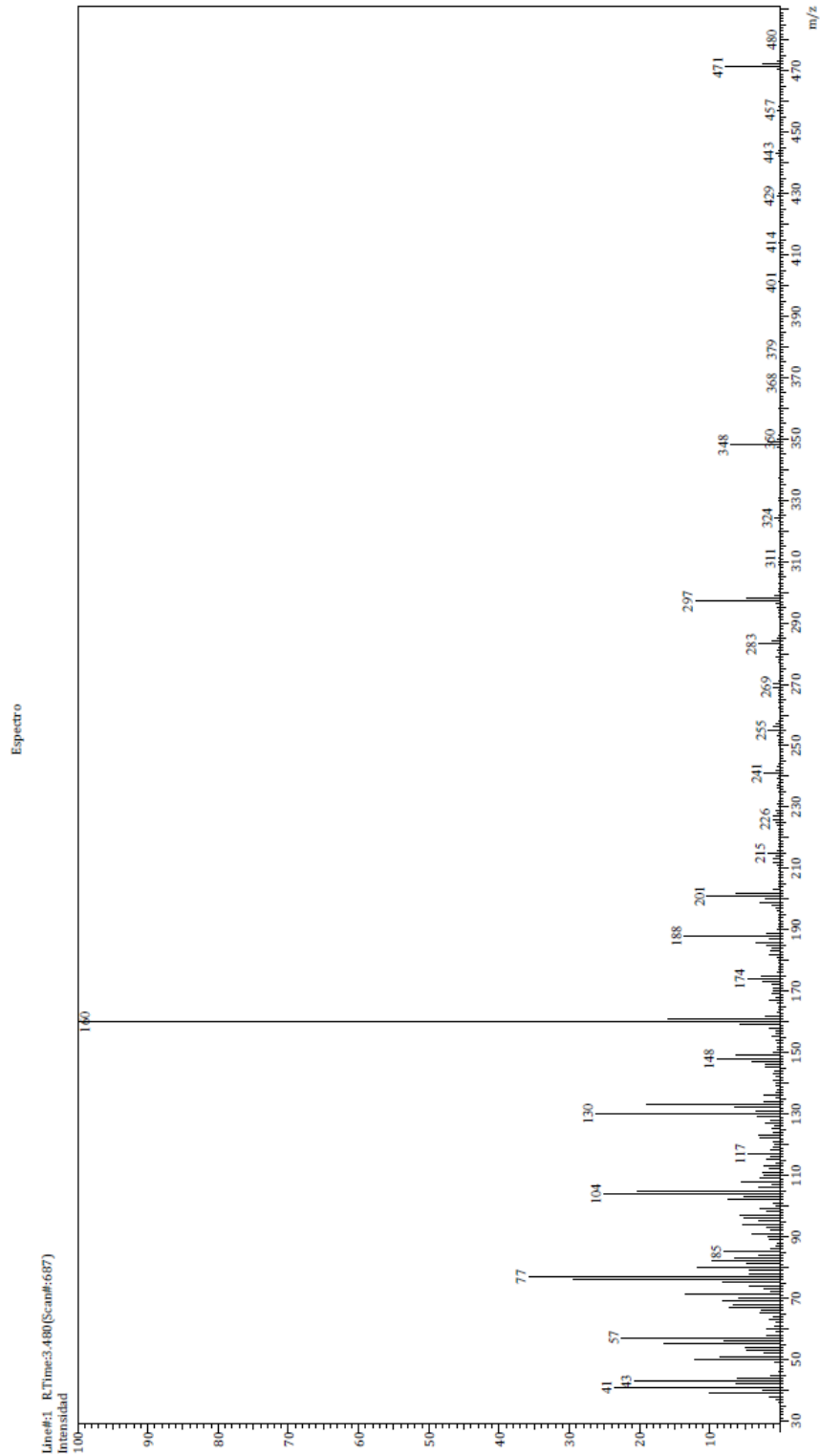
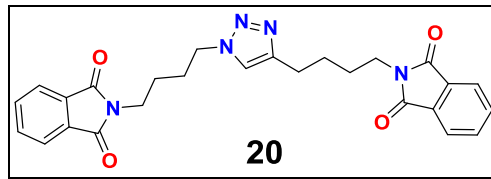
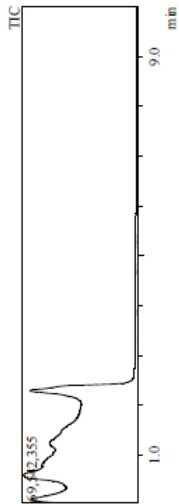
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

Fecha: 11/6/2013 1:08:11 PM
Número de registro: 0756
Nombre de la muestra: RTBH-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C26H25O4NS, PM 471 g/mol, P.F. 70°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Erick Cuevas Y.
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Dr. Erick Cuevas\Ricardo Lopez\0756.gcd
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_150°C.agm
Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune\1\0612013-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



ANEXO 2. ARTÍCULO CIENTÍFICO

1,4- and 1,5-di(*N*-Phthalimidomethyl)-1,2,3-triazoles:
Crystal structures and DFT studies of the alkyne and azide precursors.

Ricardo López-González,¹ Joanatan Bautista-Renedo,¹ Diego Martínez-Otero,¹ Aydeé Fuentes-Benites,² Carlos González-Romero,² Horacio Reyes,² Nelly González-Rivas¹ and Erick Cuevas-Yañez^{1*}

¹Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. Carretera Toluca-Atlacomulco Km 14.5, Toluca, Estado de México, 50200, Mexico.

²Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón esq. Paseo Tollocan, Toluca, Estado de Mexico 50120, Mexico

*Corresponding author. Universidad Autónoma del Estado de México. Tel. +52 722 276 66 10; fax: +52 722 180 62 17, e-mail: ecuevasy@uaemex.mx.

Abstract.

Two new di(phthalimidomethyl)-1,2,3-triazole derivatives have been synthesized using 1,3-dipolar-cycloadditions under thermal and copper catalyzed conditions from *N*-2-azidomethylphthalimide and *N*-2-propynylphthalimide. The molecular structure obtained from X-ray diffraction studies of both starting materials has some interesting features. The C-C bond in the alkyne group is 1.187(3) Å, with weak hydrogen bonding and π - π interactions in the crystal. The N-N bond lengths of 1.2434(17) and 1.1328(17) Å in the azide group demonstrate a resonance effect, which is characteristic in organic azide structures. The solid crystalline structure shows weak hydrogen bond interactions with the formation of two-dimensional sheets. In addition, a complete DFT analysis of alkyne and azide compounds in the context of FMO and conceptual DFT was carried out. The theoretical results are in agreement with experimental outcome of the thermal process.

Keywords. Phthalimide, Alkyne, Azide, Crystal structure, Density functional theory

Introduction.

Even though its withdrawal from the pharmaceutical market in the beginning of 1960s due to teratogenic effects, thalidomide has been one of the most studied molecules as a result of its anti-angiogenic and anti-inflammatory properties [1]. As a consequence, a special interest in cyclic imides has been raised because this kind of molecules is related with an extensive range of biological activities, such as the capacity to cross out biological membranes *in vivo*. These cyclic imides derived from the general structure $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$ have neutral and hydrophilic properties. Therefore, the synthesis of the *N*-substituted isoindoline-1,3-dione compounds is a target for different groups in the area of medicinal chemistry [2].

Isoindoline-1,3-dione derivatives, phthalimides, have proved to be a significant source of compounds with anticancer properties acting as TNF- α inhibitors, allowing the preparation of new promising libraries [3-4]. In this regard, recent studies have demonstrated that molecules containing two phthalimide units increased both their anti-inflammatory and anti-TNF- α activities, where the use of different spacers (shape and length) between the phthalimide rings provided the modulation of these properties [5-6].

On the other hand, the frontier molecular orbital (FMO) theory proposed by Fukui is one of the most important tools that allow the understanding of the reactivity and selectivity of many organic reactions [7]. In the framework of FMO theory it is assumed that reaction occurs through the interaction between the HOMO-LUMO of the reactant species, and the energy gap between the orbitals determine the most favorable interaction. According to the energy gap, there are three possible interactions $\text{HOMO}_{\text{dipole}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$, $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}-\text{LUMO}_{\text{dipole}}$, and finally when both interactions have the same energy.

Additionally to FMO, the conceptual Density Functional Theory (DFT) has provided several global and local reactivity descriptors such as electrophilicity (ω), hardness (η), softness (S), condensed Fukui functions (f_k) [8]. All these descriptors together with the HSAB (hard and soft acids and bases) [9] principle have been used to predict reactivity and regioselectivity in several cycloaddition reactions [10].

These precedent reports motivated us to initiate an investigation on the preparation of bis(phthalimide) systems through the copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) and the classical thermal 1,3-dipolar cycloaddition as synthetic approaches, and the 1,2,3-triazoles obtained in this reaction as spacer linking for both phthalimide rings. As first target molecules, we synthesized triazoles **3** and **4** from the alkyne **1** and azide **2** (scheme 1). The starting compounds are crystalline solids suitable for X-ray

crystallography studies. This paper describes the synthesis of compounds **3** and **4** under thermal and Cu (I) catalyzed reaction conditions, with an especial emphasis in the full characterization of both alkyne azide compounds, through X-ray diffraction studies and a full Density Functional Theory analysis in order to explain the observations which were done in the thermal reaction.

Insert Scheme 1

Experimental.

The starting materials were purchased from Aldrich Chemical Co. and were used without further purification. Solvents were distilled before use. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded using a Varian 500; the chemical shifts (δ) are given in ppm relative to TMS as internal standard (0.00). For analytical purposes the mass spectra were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010 Plus in the EI mode, 70 eV, 200 °C via direct inlet probe. Only the molecular and parent ions (m/z) are reported. IR spectra were recorded on a Bruker TENSOR 27 FT instrument.

Synthesis of *N*-2-propynylphthalimide (**1**).

Propargyl bromide (1 mL, 11.6 mmol) was added to a solution of phthalimide (1 g, 6.8mmol) and K_2CO_3 (1.4 g, 10.2mmol) in CH_3CN (25 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature for 48 h and the hot mixture was filtered and cooled at room temperature, the solid was washed with CH_3CN (3 X 5 mL), the organic phases were mixed and filtered through celite, the solvent was removed *in vacuo* and the product was purified by crystallization to afford a white solid (1.12 g, 89%), m.p. 142-143°C (lit. 141-143 °C) [11]. FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2145, 1768, 1712, 1468, 1395. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.15 – 7.75 (m, 4H), 4.60 (dd, $J = 2.5, 0.4$ Hz, 2H), 2.36 (td, $J = 2.5, 0.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 166.9 (2 X C), 134.2 (2 X CH), 132.0 (2 X C), 123.5 (2 X CH), 77.0 (C), 71.4 (CH), 26.9 (CH_2). MS [EI+] m/z (%): 185 [M] $^+$ (55), 157 [M – CO] $^+$ (40), 129 [$\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}$] (40), 102 [$\text{C}_7\text{H}_2\text{O}$] (60), 76 [C_6H_4] (100).

Synthesis of *N*-2-azidomethylphthalimide (**2**).

To a solution of 2-bromomethyl-isoindole-1,3-dione (2.0 g, 8.3 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added sodium azide (1.62 g, 24.9mmol), tetrabutylammonium iodide (0.10g, 0.33mmol) and H_2O (3 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature for 24 h. The mixture was cooled at room temperature, CH_2Cl_2 (5 mL) was added and the organic phase was washed and dried over Na_2SO_4 , the solvent was removed *in vacuo* and the product was purified by crystallization to afford a yellow solid (1.6 g, 95 %), m.p. 39-40°C (lit. 37-39 °C) [12]. FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3474, 2962, 2872, 2129, 1776, 1712, 1610.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 167.1 (2 X C), 134.6(2 X CH), 131.7 (2 X C), 123.9 (2 X CH), 52.2 (CH_2). MS [EI+] m/z (%): 202 [M] $^+$ (5), 173 [$\text{M} - \text{HN}_2$] $^+$ (10), 161 [$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$] (10), 159 [$\text{M} - \text{HN}_3$] $^+$ (40), 147 [$\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$] (10), 133 [$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2$] (60), 104 [$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}$] (100).

Synthesis of 1,4-di(*N*-Phthalimidomethyl)-1,2,3-triazole (**3**)

To a solution of alkyne **1** (0.122 g, 0.66 mmol) and azide **2** (0.149 g, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was added CuI (0.012g, 0.066 mmol) and DIPEA (0.1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. The solvent was removed *in vacuo* and a 10% EDTA solution (15 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was filtered and the solid was washed with H_2O (3 X 5 mL) and purified by crystallization to afford a white solid (0.153 g, 59%), m.p. 220 °C. FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2907, 2838, 1775, 1707. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.98 (s, 2H). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 167.6 (2 X C), 166.4 (2 X C), 143.5 (C), 134.8 (2 X CH), 134.1(2 X CH), 132.1 (2 X C), 131.4(2 X C), 124.2 (2 X CH), 123.0 (2 X CH), 49.7 (CH_2), 32.9 (CH_2). MS [EI+] m/z (%): 387 [M] $^+$ (30), 359 [$\text{M} - \text{HN}_2$] $^+$ (50), 212 [$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2$] (70), 161 [$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$] (75), 104 [$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}$] (85), 77 [C_6H_5] (100). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ calcd. 387.0968, found 387.0971

Synthesis of 1,5-di(*N*-Phthalimidomethyl)-1,2,3-triazole (**4**)

A mixture of alkyne **1** (0.185 g, 1 mmol) and azide **2** (0.202 g, 1. mmol) in xylene (11 mL) was heated at reflux temperature for 24 h and cooled at room temperature, the solid precipitate was filtered and purified by column chromatography (SiO_2 , AcOEt), affording two products identified as triazole **3** (0.097 g, 25%) and triazole **4** as white solid (0.096 g, 25%), m.p. 221 °C. FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2907, 2838, 1775, 1707. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.39 (s, 2H). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 167.6 (2 X C), 166.5 (2 X C), 149.0 (C), 134.9 (2 X CH), 134.5 (2 X CH), 134.1 (2 X C), 131.9 (2 X C), 124.2 (2 X CH), 123.0 (2 X CH), 46.9 (CH_2), 28.9 (CH_2). MS [EI+] m/z (%): 387 [M] $^+$ (5), 359 [$\text{M} - \text{HN}_2$] $^+$ (10), 160 [$\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2$] (100).

X-ray Structure Determination

For the RX diffraction studies, suitable crystals of **1** (C₁₁H₇NO₂) and **2** (C₉H₆N₄O₂) were obtained from by slow evaporation of a dilute MeOH over several days. A single crystal was mounted on a Bruker APEX DUO diffractometer equipped with an Apex II CCD detector, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) at 293 K. Frames were collected using omega scans and integrated with SAINT [13]. Multi-scan absorption correction (SADABS) [13] was applied. The structures were solved by direct methods (SHELXS) [14] and refined using full-matrix least-squares on F^2 with SHELXL-97 [14] using the SHELXLE GUI [15]. Weighted R factors, R_w , and all goodness-of-fit indicators, are based on F^2 . Three standard reflections every 97 reflections were used to monitor the crystal stability. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms of the C–H bonds were placed in idealized positions. Crystal data and experimental details of the structures determination are gathered in Table 1. Crystallographic data for the structure reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC No. 1026834 for compound **1** and No. 1026836 for compound **2**). Copies of available materials can be obtained free of charge on application to the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (facsimile: (44) 01223 336033); e-mail: deposit@ccdc.ac.uk.

Computational methods

All the electronic structure computations were carried out with NWChem package [16] using the X-ray coordinates for the starting structures. A frequency analysis was applied to the optimized geometries to verify the corresponding stability criterion. The B3LYP [17] exchange and correlation functional [18] was used with the 6-311++g**Pople's basis set. All the reactivity parameters were computed from a finite differences approach.

Results and discussion

Synthesis and Characterization

Propargylphthalimide **1** was synthesized through an adaptation of the procedure described by Yus and coworkers [19] from the direct alkylation of phthalimide using acetonitrile as solvent and K₂CO₃ as base, whereas azidomethylphthalimide **2** was prepared from a novel nucleophilic substitution approach which involved phase transfer catalysis using a mixture H₂O-CH₂Cl₂ as biphasic system and tetrabutylammonium iodide as catalyst. Under these conditions, compounds **1** and **2** were obtained in 89 and 95 % yield respectively. Moreover, compounds **1** and **2** were fully characterized by the

conventional spectroscopic techniques. In the case of compound **1**, a weak band at 2145 cm^{-1} is present in the IR spectrum due to the stretching vibration of carbon-carbon triple bond which is related with the signals at 77.0 and 71.4 ppm observed in the ^{13}C -NMR spectrum assigned to the alkyne carbons. For compound **2**, the stretching azide vibration band at 2129 cm^{-1} is displayed in the IR spectrum. The presence of carbonyl imide groups in both compounds **1** and **2** is detected by the characteristic bands in the region $1750\text{-}1760\text{ cm}^{-1}$ due to the stretching vibration of the C=O bond which is confirmed by the existence of signals at 167 ppm in the ^{13}C -NMR spectrum.

According to scheme 1, the treatment of alkyne **1** and azide **2** in xylene at reflux temperature gave, after column chromatography purification, a mixture of 1,4 and 1,5 regioisomers in almost 1:1 ratio which were identified as triazoles **3** and **4**, displaying distinctive singlet signals with chemical shifts in the ^1H -NMR spectrum at 7.89 and 7.94 ppm assigned to C-H bonds in positions 5 and 4 in the triazole ring respectively.

Although both regioisomers are interesting as possible bioactive molecules, from a synthetic point of view, the development of a procedure that could give only one regioisomer is highly desirable. In our case, the 1,4 regioisomer **3** is available using CuAAC as key reaction. Thus, exposure of the alkyne **1** and azide **2** to catalytic amounts of copper (I) iodide and DIPEA in dichloromethane solution at room temperature afforded triazole **3** as only reaction product in 59 % yield. Nevertheless, the generation of 1,5 regioisomer **4** as exclusive product is still a synthetic challenge.

X-ray Crystallography Analysis

A single-crystal X-ray diffraction analysis was performed on compounds **1** and **2** confirming the spectroscopic results, and crystallographic data and structural refinement parameters of **1** and **2** are summarized in table 1. Figure 1 shows the crystal structure of compound **1** and selected bond distances and angles are given in table 2. The phthalimide moiety is completely planar considering that the asymmetric unit contains half of the molecule, indicating its high symmetry. The distances and angles are comparable to similar compounds [20]. In the crystal structure there are two weak hydrogen bond interactions C—H \cdots O [21]. Each molecule exhibits two identical interactions with distance C4—H1 \cdots O4 (3.39 Å) and angle 162.83° . The intermolecular interactions described above are observed along the a-b plane leading to infinite laminar array in supramolecular network (figure 2). There is also the formation of dimers for the π - π staking [22] between the opposite oriented phthalimide rings (figure 3) with an average

distance between rings of 3.53 Å.

Insert Table 1

Insert Figure 1

Insert Table 2

Insert Figure 2

Insert Figure 3

Figure 4 shows the crystal structure of compound **2** and selected bond distances and angles are given in table 3. As in the case of compound **1**, phthalimide moiety is completely planar, presenting distances and angles analogous to alkyne **1** and other compounds [20]; the distances among nitrogen atoms in the azide group, N2—N3 = 1.2434 Å and N3—N4 = 1.1328 Å, indicate some electronic delocalization. In addition, the crystal structure displays two weak hydrogen bond interactions C—H---O between the oxygen of the carbonyl group and one hydrogen atom from the phenyl ring. Each molecule shows two different interactions with distances C6—H6---O1 (3.43 Å) and C3—H3---O2 (3.47); and angles 138.83 and 158.93° respectively. The intermolecular interactions described above are observed along the a-b plane leading to infinite laminar array in supramolecular network (figure 5).

Insert Table 3

Insert Figure 4

Insert Figure 5

Theoretical Analysis

In dealing with the prediction of the regioselectivity of 1,3-dipolar cycloaddition reaction, it is necessary to know which are the most dominant interactions of the reactants, namely HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarophile}

or $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}-\text{LUMO}_{\text{dipole}}$. This could be evaluated using chemical potential (μ), electrophilicity index (ω), Chemical softness (S) and HOMO–LUMO gap between the two reactants [8].

The frontier molecular orbital energies (FMO) and the global properties for **1** and **2** are gathered in table 4. The HOMO/LUMO energy gaps [$\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}-\text{HOMO}_{\text{dipole}} = 0.178$ au, and $\text{LUMO}_{\text{dipole}}-\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}} = 0.176$ au between the reactants **1** and **2** indicating that the predominant interaction and $\text{LUMO}_{\text{dipole}}-\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}$. A noteworthy feature is that the energetic gaps have very close values. The chemical potential μ of alkyne **1** is slightly smaller than that calculated for azide **2**, which suggests that the net charge transfer will take place from the dipole **2** to dipolarophile **1** in an excellent agreement with the FMO energy predictions.

Insert Table 4

Recent DFT studies [23] related to the regioselectivity of dipolar cycloaddition reactions have demonstrated that the analysis of local electrophilicity ω of the electrophile together with the analysis of nucleophilic Fukui functions, f of the nucleophile, permits the prediction of the regioselectivity when two products are possible. The local functions are gathered in table 5. As the local electrophilicity of both carbons in the alkyne dipolarophile have almost the same value, it is possible to affirm that this particular reaction does not have preferences for any of the regioisomers, in an excellent agreement with the experimental obtained results.

Insert Table 5

Conclusions

Two novel 1,4- and 1,5-di(*N*-Phthalimidomethyl)-1,2,3-triazoles were prepared and spectroscopically characterized. The structural analysis of the corresponding starting materials reveals that both compounds have mainly a planar configuration due to phthalimide moiety and for the case of the azide group in compound **2**, some electronic delocalization for the stretching and shortening of the N-N bond distances is observed. Some intermolecular interactions by weak hydrogen bonding complete the molecular arrangement in the solid state. DFT studies in the light of FMO theory and conceptual DFT gives a correct explanation about of the regioselectivity of the thermal reaction. As calculations predict, a mixture of regioisomers is formed when compounds **1** and **2** are reacted under thermal conditions attributed to very close HOMO/LUMO energy gaps between the alkyne and azide functional groups, and

similar values of local electrophility in the alkyne carbons. These elements will help to design better synthetic strategies and to predict possible conformations in solid state for this kind of compounds.

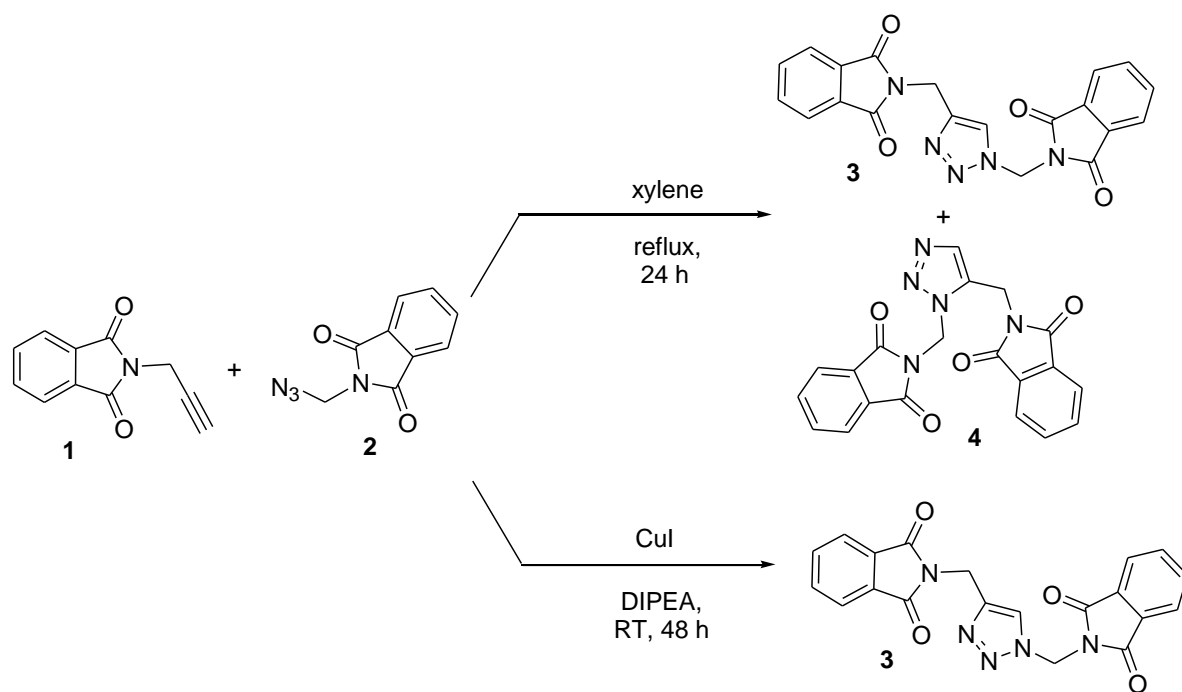
Acknowledgments

Financial support from the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT; project No. 135053) is gratefully acknowledged. The authors would like to thank Signa S.A. de C.V. for some kindly donated solvents and reagents; and to N. Zavala, A. Nuñez, and L. Triana for the technical support.

References

- [1] Laubach J, Richardson P, Anderson K (2011) *Ann Rev Med* 62:249-264
- [2] Nagarajan S, Majumder S, Sharma U, Rajendran S, Kumar N, Chatterjee S, Singh, B (2013) *Bioorg Med Chem Lett* 23:287-290
- [3] Luzzio LA, Mayorov AV, Ng SSW, Kruger EA, Figg WD (2003) *J Med Chem* 46:3793-3799.
- [4] Singh P, Sharma P, Anand A, Bedi PMS, Kaur T, Saxena AK, Kumar V (2012) *Eur J Med Chem* 55:455-461.
- [5] Vieira de Almeida M, Teixeira FM, de Souza MVN, Amarante GW, de Souza Alves CC, Cardoso SH, Mattos AM, Ferreira AP, Couto Teixeira H (2007) *Chem Pharm Bull* 55:223-226
- [6] de Oliveira Assis SP, da Silva MT, de Oliveira RN, Menezes Lima VL (2012) *Sci World J* 925925
- [7] Yang W, Mortier WJ (1986) *J Am Chem Soc* 108:5708–5711.
- [8] Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W, (2003) *Chem Rev* 103:1793–1873.
- [9] Pearson R G, (2005) *J Chem Sci* 117:369–377
- [10] Acharjee N, Banerji A, (2011) *Comp Theo Chem* 967:50–58
- [11] da Silva GB, Guimarães BM, Assis SPO, Lima VLM, Oliveira RN, (2013) *J Braz Chem Soc* 24:914.
- [12] da Silva MT, de Oliveira RN, Valença WO, Barbosa FCG, da Silva MG, Camara CA, (2012) *J Braz Chem Soc* 23:1839.
- [13] SAINT and SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007
- [14] SHELX, Sheldrick GM, (2008) *Acta Crystallogr Sect A* 64:112
- [15] SHELXLE, Hübschle CB, Sheldrick GM, Dittrich BJ, (2011) *Appl Cryst* 44:1281.

- [16] Apra E, Windus TL, Straatsma TP, Bylaska EJ, de Jong WA, Hirata S, Valiev M, Hackler MT, Pollack L, Kowalski K, NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 5.1, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA 99352–0999, USA, 2005.
- [17] Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648–5652
- [18] Lee C, Yang W, Parr R (1988) *Phys Rev B*, 37:785–789
- [19] Alonso F, Moglie Y, Radivo G, Yus M, (2011) *Org Biomol Chem* 9:6385.
- [20] Ng, SW (1992) *Acta Cryst C* 48:1694-1695
- [21] Desiraju GR (1996) *Acc Chem Res*, 29:441-449.
- [22] Martinez CR, and Iverson BL (2012) *ChemSci* 3: 2191-2201.
- [23] Aurell MJ, Domingo LR, Pérez P, Contreras R (2004). *Tetrahedron*, 60:11503-11509.



Scheme 1. Reactions of alkyne **1** and azide **2** under thermal conditions and catalyzed with copper (I) iodide.

Table 1. Crystal data and structure refinement of X-ray diffraction for compounds **1** and **2**.

Crystal data	1	2
Empirical formula	C ₁₁ H ₇ NO ₂	C ₉ H ₆ N ₄ O ₂
Formula weight	185.18	202.18
Temperature(K)	100(2)	100(2)
WavelengthÅ	0.71073	1.54178
Crystalsystem	Monoclinic	Monoclinic
Spacegroup	C 2/m	P 21/c
Unitcelldimensions (Å, °)		
<i>a</i>	14.7317(14)	9.9887(2)
<i>b</i>	9.1019(8)	13.4761(3)
<i>c</i>	6.9141(6)	6.6955(2)
<i>α</i>	90	90
<i>β</i>	92.976(2)	104.4701(14)
<i>γ</i>	90	90
Volume (Å ³)	925.84(14)	872.68(4)
<i>Z</i>	4	4
CalculateddensityD (mgm ⁻³)	1.328	1.539
F(000)	384	416
Absorptioncoefficient μ (mm ⁻¹)	0.093	0.969
Crystalsize (mm ³)	0.364 x 0.115 x 0.084	0.20 x 0.15 x 0.02
θ _{max} (°)	25.33	66.52

$\theta_{\min}(\circ)$	2.63	4.57
h	-17→17	-11→11
k	-10→10	-15→16
l	-8→8	-6→7
Reflections collected	4289	9822
Independent reflection	910 [R(int) = 0.0235]	1530
Data/restraints/parameters	910 / 0 / 70	1530 / 0 / 136
Goodness-of-fit on F^2	1.068	1.032
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$RI = 0.0346, {}^a wR2 = 0.0955^b$	$RI = 0.0307, {}^a wR2 = 0.0822^b$
R indices (all data)	$RI = 0.0390, {}^a wR2 = 0.1005^b$	$RI = 0.0335, {}^a wR2 = 0.0843^b$

[a] = $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$, [b] = $wR_2 = [\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma (F_o^2)^2]^{1/2}$.

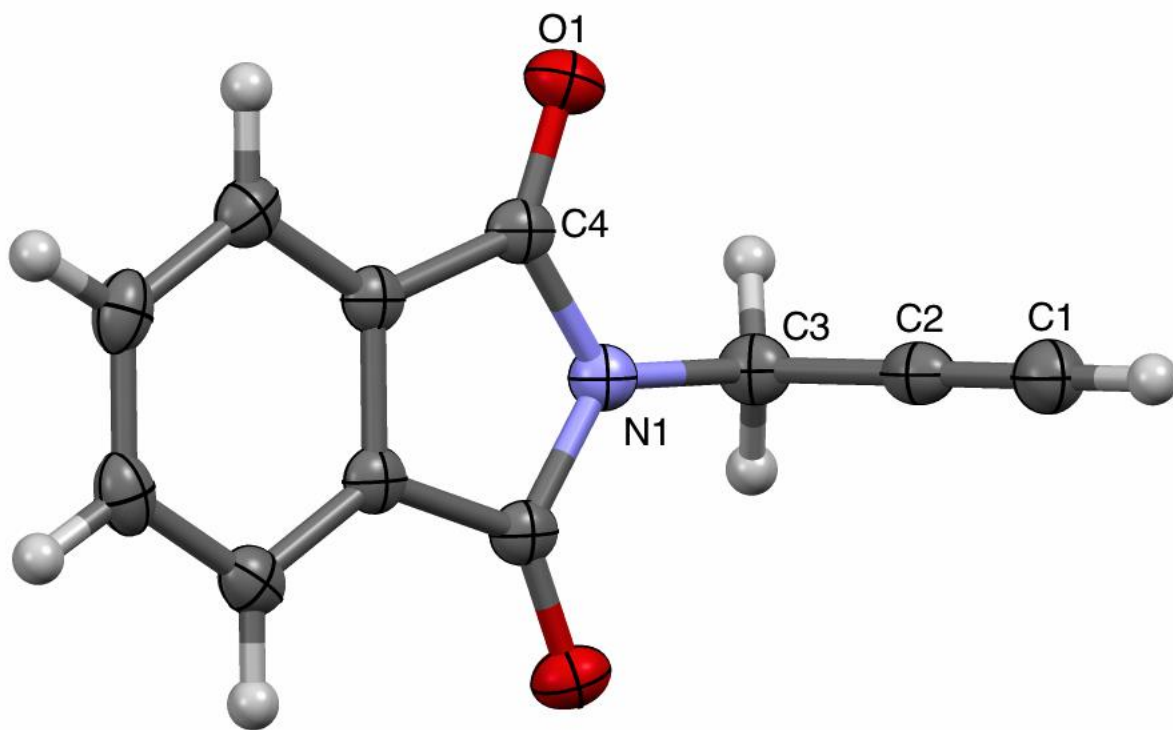


Figure 1. Molecular structure of **1** with the thermal ellipsoids drawn at 50 % probability.

Table 2. Selected bond distances (Å) and bond angles (deg) for 2-Prop-2-ynyl-isoindole-1,3-dione **1**,
C₁₁H₇NO₂

Bond	Distance (Å)	Bond	Angle (°)
O(1)-C(4)	1.2113(16)	C(4)-N(1)-C(4)#1	112.31(15)
N(1)-C(4)	1.3957(16)	C(4)-N(1)-C(3)	123.84(8)
N(1)-C(3)	1.463(2)	C(1)-C(2)-C(3)	178.4(2)
C(1)-C(2)	1.187(3)	N(1)-C(3)-C(2)	111.67(15)
C(2)-C(3)	1.471(3)	O(1)-C(4)-N(1)	124.86(13)

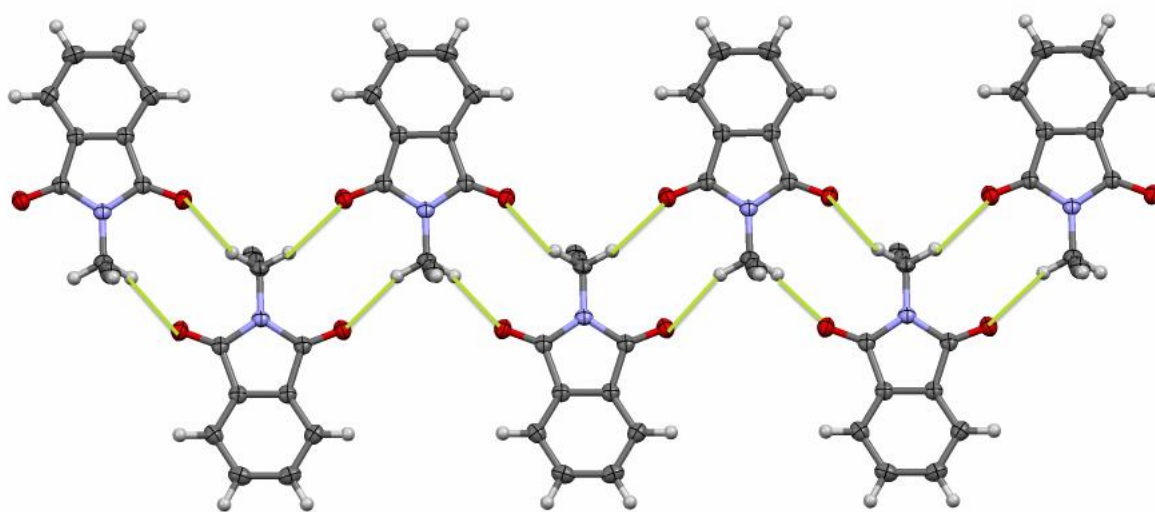


Figure 2. Weak hydrogen bonding in crystal of **1**.

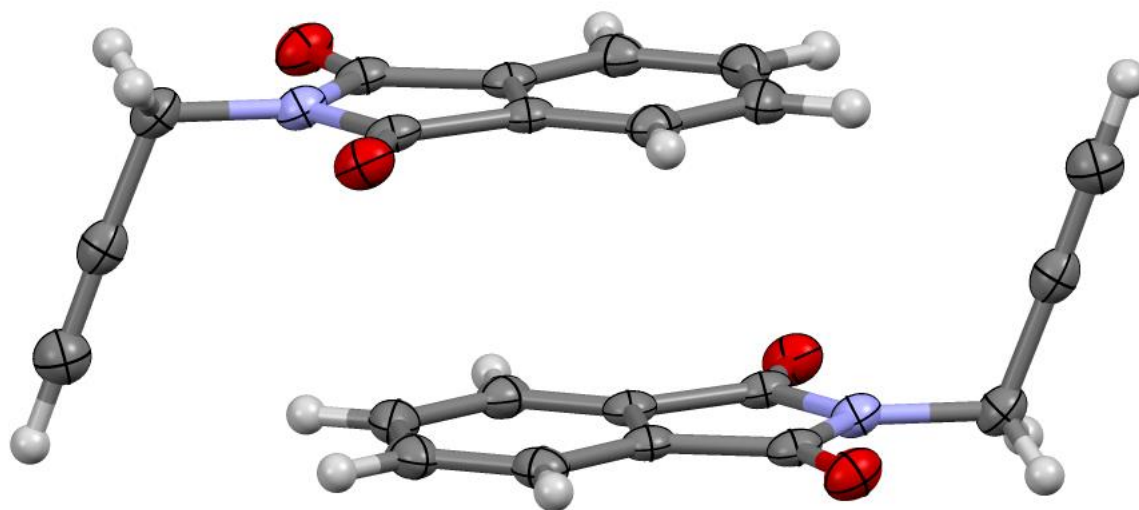


Figure 3. Dimers by p-p stacking for **1**.

Table 3. Selected bond distances (Å) and bond angles (deg) for 2-azidomethylisindol-1,3-dione**2**,
C₉H₆N₄O₂

Bond	Distance (Å)	Bond	Angle (°)
N(1)-C(1)	1.4096(16)	C(8)-N(1)-C(1)	111.93(10)
N(1)-C(9)	1.4375(17)	C(8)-N(1)-C(9)	123.72(10)
N(2)-C(9)	1.4802(18)	N(1)-C(9)-N(2)	114.00(10)
N(2)-N(3)	1.2434(17)	N(3)-N(2)-C(9)	114.46(11)
N(3)-N(4)	1.1328(17)	N(4)-N(3)-N(2)	172.12(13)

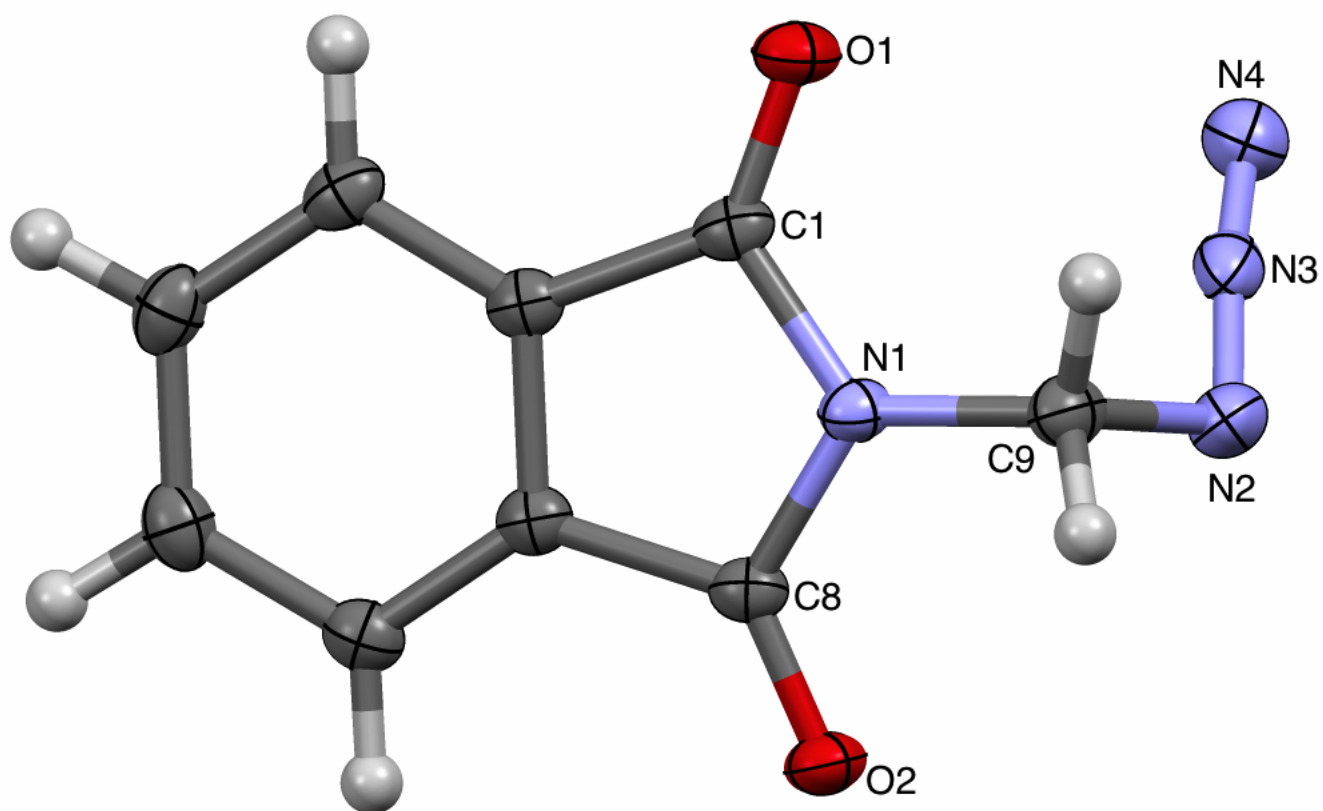


Figure 4. Molecular structure of **2** with the thermal ellipsoids drawn at 50 % probability.

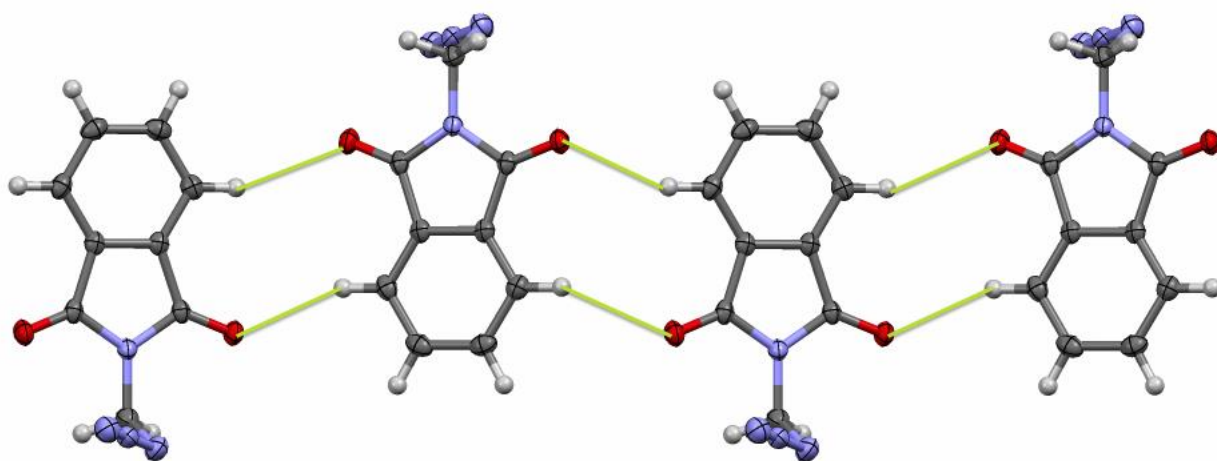


Figure 5. Weak hydrogen bonding in crystal for **2**.

Table 4. Calculated frontier orbital energies, chemical potential μ , chemical hardness η , chemical softness S and global electrophilicities ω of **1** and **2**. All the values are atomic units (au) computed with DFT/B3LYP/6-311++g**level.

	<i>HOMO</i>	<i>LUMO</i>	μ	S	ω
1	-0.282	-0.098	-0.189	6.468	0.115
2	-0.276	-0.105	-0.191	6.646	0.121

Table 5. Calculated Condensed Fukui functions (f^+ , f^-) and local electrophilicities of the relevant atoms for the reaction between **1** and **2** at DFT/B3LYP/6-311++g** level.

	f^+	f^-	ω
1			
C1	0.090	0.150	0.010
C2	-0.100	0.040	0.011
2			
N2	0.000	0.160	0.000
N4	0.050	0.200	0.006