

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE NUEVAS 1,2,3-TRIAZOLIL-*N*-FENETILACETAMIDAS A PARTIR DE LA CICLOADICIÓN ALQUINO-AZIDA CATALIZADA POR COBRE Y SU EVALUACIÓN *IN SILICO* FRENTE AL SARS-COV-2

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS

PRESENTA:

A L B E R T O C E D I L L O C R U Z

DIRIGIDA POR:

DR. ERICK CUEVAS YÁÑEZ
DRA. NELLY GONZÁLEZ RIVAS
DR. MARCO ANTONIO GARCÍA ELENO



ÍNDICE **PÁGINA**

Lista de Figuras **2**

Lista de Esquemas **5**

Lista de Tablas **6**

Lista de acrónimos y/o abreviaturas **7**

Resumen **10**

Abstract **11**

1. Introducción **12**

1.1. Compuestos heterocíclicos e importancia biológica de los 1,2,3-triazoles 12
1.2. Concepto de química "Click" 13
1.3. Universo de la Química Click 13
1.4. Diseño de Fármacos 14
1.5. Coronavirus SARS-CoV-2 15

2. Antecedentes **18**

2.1. Cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos 18
2.2. Síntesis de 1,2,3-traizoles: Regioselectividad 20

3. Justificación **20**

4. Hipótesis **20**

5. Objetivos **21**

5.1. Objetivo General 21
5.2. Objetivos Particulares 21

6. Metodología Experimental **21**

6.1. Materiales 21
6.2. Equipos 21
6.3. Síntesis de α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona y su cocristal 22
6.4. Síntesis de 2-azido-*N*-fenetilacetamida y 2-ciano-*N*-fenetilacetamida 23
6.5. Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas 24
6.6. Colección de datos de rayos X, solución y refinamiento de estructuras 37
6.7. Cálculos químico-cuánticos 38
6.8. Acoplamiento molecular 38

7. Resultados y Discusión **40**

7.1. α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona y su cocristal con DNPH 40
7.2. 2-azido-*N*-fenetilacetamida y 2-ciano-*N*-fenetilacetamida 57
7.3. 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas 76

8. Conclusiones **95**

9. Referencias **97**

10. Anexos **120**

Lista de Figuras

	Página
Figura 1. Estructuras de compuestos con actividad biológica que presentan dentro de su estructura al 1,2,3-triazol.	**12**
Figura 2. Reacciones que cumplen con el criterio Click.	**14**
Figura 3. Organización del genoma del SARS-CoV-2, proteínas codificadas y la unión de la proteína espiga al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). Ilustración de la interacción de ACE2 con el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2. Abreviación: S1, subunidad de unión al receptor, S2. subunidad de fusión de membrana; NTD, dominio N-terminal; RBD, dominio de unión al receptor; FP, péptido de fusión; HR1, repetición heptada 1; HR2, repetición heptada 2; S1, subunidad de unión al receptor; S2, subunidad de fusión de membrana; TM, ancla transmembrana; IC, cola intracelular; NSP, proteína no estructural.	**16**
Figura 4. Reacciones que cumplen con el criterio Click.	**17**
Figura 5. La entrada en la célula de los fármacos antivirales ribavirina y galidesivir y la reacción de formación de las formas activas trifosfato.	**18**
Figura 6. Productos de la reacción térmica entre alquinos y azidas.	**19**
Figura 7. Producto de reacción catalizada con compuestos de cobre (I) entre azidas y alquinos terminales.	**19**
Figura 8. Síntesis de Huisgen.	**20**
Figura 9. Espectro de IR (ATR) de (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3**.	**42**
Figura 10. Espectros de ^{1}H NMR (300 MHz) de (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3** en DMSO-δ_6.	**44**
Figura 11. Espectros de $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (75 MHz) de (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3** en DMSO-δ_6.	**44**
Figura 12. Estructura geométrica del compuesto **2** obtenida por difracción rayos X. Los átomos diferentes al hidrógeno se dibujan como elipsoides de probabilidad al 50 % y los átomos de hidrógeno se dibujan como esferas de radios arbitrarios.	**47**
Figura 13. Vista a lo largo del eje *a*, muestra las interacciones C–H···N y C–H···π encontradas en **2**. Las interacciones no covalentes se representan como líneas punteadas. Distancias en Å.	**47**
Figura 14. Estructura geométrica del cocristal **3** obtenida por difracción rayos X. Los elipsoides se representan con un nivel de probabilidad del 50%. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno e interacción π–π.	**48**
Figura 15. Cadena infinita 1D observada en el cocristal **3**. La interacción no covalente se representa con líneas punteadas.	**49**
Figura 16. Interacciones de C-H···π (a y b) y apilamiento π-π (c) encontradas en **3**. Distancias en Å.	**50**
Figura 17. Superficie de Hirshfeld para (a) el compuesto **2** y (b) cocristal **3** con dnorm, di, de, índice de forma y curvatura.	**51**
Figura 18. Superficie de Hirshfeld de (a) **2** y (b) cocristal **3** mapeada con dnorm, muestra potenciales enlaces de hidrógeno con líneas punteadas.	**52**
Figura 19. Los gráficos de huellas dactilares bidimensionales para el compuesto **2** (arriba) y el cocristal **3** (abajo), muestran interacciones (a) todas y delimitadas en (b) H···H, (c) H···C/C···H, (d) H···N/N···H y (e) H···O/O···H.	**53**
Figura 20. Gráfico LUMO y HOMO (isosuperficie a 0.02 a.u.) para (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3** a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d,p*).	**54**

Figura 21. MEP mapeado en la superficie de la densidad electrónica (isosuperficie a 0.0004 a.u.) del conjunto de estructuras propuestas para (a) **DNPH**, (b) compuesto **2** y (c) cocristal **3** calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d,p*). El MEP de DNPH, 2 y 3 se encuentran en los intervalos $\pm 6.419 \cdot 10^{-2}$, $\pm 5.739 \cdot 10^{-2}$ y $\pm 6.031 \cdot 10^{-2}$ a.u., respectivamente. **55**

Figura 22. Análisis de las interacciones débiles por QTAIM y NCI (isosuperficie a 0.5 a.u.) para (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3**. **56**

Figura 23. Perfil de la energía libre de Gibbs relativa a la reacción S_N2 del ataque de la azida sobre **6** que da lugar a **7** a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM(H_2O). **58**

Figura 24. Análisis IRC de la reacción S_N2 del ataque de azida sobre 6 que da lugar a 7 a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM(H_2O). **59**

Figura 25. Perfil de la energía libre de Gibbs relativa para el mecanismo de aminólisis concertado entre el cianoacetato de etilo (**8**) y la fenetilamina (**4**) catalizado por ácido acético a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP. **60**

Figura 26. Análisis IRC de la reacción de aminólisis catalizada por ácido acético a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP. **61**

Figura 27. Estructura geométrica de (a) **7** y de (b) **9** obtenida por difracción rayos X. Los elipsoides se representan a un nivel de probabilidad del 50%. **62**

Figura 28. Patrón de interacción no covalente (a) antiparalelo, (b) entrecruzado y (c) perpendicular en el grupo azido. **64**

Figura 29. Diagrama de empaquetamiento de **7**, las líneas punteadas indican las interacciones no covalentes. **64**

Figura 30. Patrón de interacción no covalente (a) antiparalelo, (b) paralelo, (c) entrecruzado y (d) perpendicular en el grupo ciano. **64**

Figura 31. Diagrama de empaquetamiento de 9, las líneas punteadas indican las interacciones no covalentes. **65**

Figura 32. QTAIM, NCI y ESP calculado a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP. **66**

Figura 33. Potenciales de interacción intermolecular calculados para los dímeros, distancia entre átomos de carbono o nitrógeno de los triples enlaces. **66**

Figura 34. Superficie de Hirshfeld para (a) **7** y (b) **9** mapeada con dnorm. **67**

Figura 35. Superficie de Hirshfeld para (a) **7** y (b) **9** mapeada con dnorm, muestra los posibles enlaces de hidrógeno (líneas punteadas). **68**

Figura 36. Gráfico de orbitales moleculares (isosuperficie a 0.02 a.u.) para (a) **7** y (b) **9** calculado a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP, las energías están dadas en eV. **69**

Figura 37. Comparación de espectro de UV de (a) **7** y de (b) **9** experimental (EtOH) y calculado (ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM:EtOH). **70**

Figura 38. Comparación del espectro de FTIR de (a) **7** y (b) **9** experimental y calculado (nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP con un factor de escala). **72**

Figura 39. La curva de energía potencial del (a) **7** y (b) **9** a lo largo del ángulo diedro del átomo de oxígeno del grupo carbonilo hacia el sustituyente en la posición α, calculado a un nivel de teoría *ω*B97XD/Def2-TZVPP/CPCM:CH_3Cl. **73**

Figura 40. Espectros experimentales de RMN de ^{1}H (izquierdo) y de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ (derecho) para 7 y 9 en $CDCl_3$. **75**

Figura 41. Núcleo de la 1,2,3-triazolilacetamida. **76**

Figura 42. Ácido 1-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico. **76**

Figura 43. Compuestos con actividad biológica que presentan el fragmento *N*-fenetilacetamida. **77**

Figura 44. Espectro de IR (ATR) de (a) 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído, (b) azida **12** y (c) triazol **27**. **79**

Figura 45. Espectros experimentales de RMN de ^{1}H para los compuestos del **18** al **24** en DMSO-δ_6. **80**

Figura 46. Espectros experimentales de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ para los compuestos del **18** al **24** en DMSO-δ_6. **81**

Figura 47. Energía relativa de los posibles iones para el fragmento *m/z* 215 $[C_{13}H_{15}N_2O]^+$ calculado a un nivel de teoría B3LYP-D3(BJ)/Def2-TZVPP. **83**

Figura 48. Estructuras geométricas obtenidas por difracción rayos X y superficie de Hirshfeld. Los elipsoides se representan con un nivel de probabilidad del 50% **85**

Figura 49. Curvas de energía potencial (a) y (b) del compuesto **18** a lo largo del ángulo diedro del átomo de nitrógeno de la amida hacia el sustituyen fenetilo y a lo largo del ángulo diedro del átomo de carbono del grupo carbonilo hacia el grupo metino triazólico, respectivamente, y (c) del compuesto **25** a lo largo del ángulo diedro del átomo de carbono del grupo metino hacia el átomo de oxígeno, calculado a un nivel de teoría B3LYP-D3BJ/6-311++G(*d,p*)/CPCM:AcOEt. **86**

Figura 50. Enlaces de hidrógeno en los compuestos (a) **18**, (b) **16** y (c) **30**. **87**

Figura 51. Enlaces de hidrógeno no clásicos en los compuestos (a) **16**, (b) **33** y (c) **39**. **87**

Figura 52. Interacciones moleculares para el $3CL^{pro}$ (6LU7) determinadas por acoplamiento molecular. a) ligante cocristalizado, **N3**, (b) **29**, (c) **41**, (d) **40**, (e) **32** y (f) **28**. Las interacciones más importantes se resaltan en líneas punteadas. **89**

Figura 53. Conformación para el acoplamiento molecular de **29** con $3CL^{pro}$ (7CMD). **90**

Figura 54. Interacciones moleculares para el PL^{pro} (7CMD) determinadas por acoplamiento molecular. a) ligante cocristalizado, **TTT**, (b) **36**, (c) **31**, (d) **40**, (e) **25** y (f) **19**. Las interacciones más importantes se resaltan en líneas punteadas. **91**

Figura 55. Conformación para el acoplamiento molecular de **36** con PL^{pro} (7CMD). **92**

Figura 56. Interacciones moleculares para el Helicasa (7NNG) determinadas por acoplamiento molecular. a) ligante cocristalizado, UJK, (b) **22**, (c) **34**, (d) **33**, (e) **39** y (f) **29**. Las interacciones más importantes se resaltan en líneas punteadas. **94**

Figura 57. Conformación para el acoplamiento molecular de **22** con Helicasa (7NNG). **95**

Lista de Esquemas

	Página
Esquema 1. Reactivos y condiciones: (a) NaN_3, acetona-H_2O. (b) fenilacetileno, ácido L-ascórbico, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $NaHCO_3$, tBuOH-H_2O, temperatura ambiente. (c) DNPH, AcOEt, AcOH, temperatura ambiente.	**40**
Esquema 2. Propuesta de mecanismo de fragmentación de la α-(1,2,3-triazolil)acetofenona **2**.	**41**
Esquema 3. Formación de 7: (i) $NaHCO_3$ en CH_2Cl_2 a 4 °C y (ii) NaN_3 en acetona y agua (2:1) a reflujo durante 3 días.	**57**
Esquema 4. Reacción de aminólisis entre el cianoacetato de etilo (**8**) y la fenetilamina (**4**) catalizada por el ácido acético.	**59**
Esquema 5. Síntesis de derivados *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamidas: (i) NaN_3 en acetona y agua (2:1) a reflujo durante 3 días y (ii) alquino, CuI (20% mol) y DIPEA en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, 2-8 h.	**78**
Esquema 6. Propuesta de mecanismo de fragmentación de la familia de triazoles derivados del fenilacetileno (compuestos del 18 al 24).	**82**
Esquema 7. Propuesta de mecanismo de fragmentación de la familia de triazoles derivados del 3-fenoxiprop-1-ino (fenil propargil éter, compuestos del 25 al 39).	**83**

Lista de Tablas

	Página
Tabla 1. Parámetros seleccionados para la enzima diana en los estudios de acoplamiento molecular y RMSD de la validación.	**39**
Tabla 2. Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **2** y el cocristal **3**	**45**
Tabla 3. Geometría de los enlaces de hidrógeno (Å, °) de los compuestos **2** y el cocristal 3.	**46**
Tabla 4. Cálculo de algunos descriptores de reactividad global de **DNPH**, compuesto **2** y el cocristal 3.	**53**
Tabla 5. Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **7** y **9**.	**62**
Tabla 6. Geometría de los enlaces de hidrógeno (Å, °) de los compuestos **7** y **9**.	**63**
Tabla 7. Valores experimentales y calculados de los desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H para el compuesto **7** y **9** en el nivel de teoría DSD–PBEP86–D3BJ/Def2–TZVPP, utilizando cloroformo como disolvente.	**75**
Tabla 8. Valores experimentales y calculados de los desplazamientos químicos de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ para el compuesto **7** y **9** en el nivel de teoría DSD–PBEP86–D3BJ/Def2–TZVPP, utilizando cloroformo como disolvente.	**75**
Tabla 9. Resultados del acoplamiento molecular para $3CL^{pro}$ (6LU7): Energías de enlace e interacciones.	**88**
Tabla 10. Resultados del acoplamiento molecular para PL^{pro} (7CMD): Energías de enlace e interacciones.	**91**
Tabla 11. Resultados del acoplamiento molecular para Helicasa (7NNG): Energías de enlace e interacciones.	**93**
Tabla A1. Números de onda (ν, in cm^{-1}) e intensidades IR absolutas (Ath, in *k*m mol^{-1}) calculadas a un nivel de teoría ωB97X–D/Def2–TZVPP/CPCM:EtOH y asignación vibracional aproximada.	**120**
Tabla A2. Números de onda (ν, in cm^{-1}) e intensidades IR absolutas (Ath, in *k*m mol^{-1}) calculadas a un nivel de teoría ωB97X–D/Def2–TZVPP/CPCM:EtOH y asignación vibracional aproximada.	**123**
Tabla A3. Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **16**, **17**, **18**, **20** y **27**.	**126**
Tabla A4. Resultados del acoplamiento molecular para $3CL^{pro}$ (6LU7): Energías de enlace e interacciones.	**128**
Tabla A5. Resultados del acoplamiento molecular para PL^{pro} (7CMD): Energías de enlace e interacciones.	**130**
Tabla A6. Resultados del acoplamiento molecular para Helicasa (7NNG): Energías de enlace e interacciones.	**132**
Table A7. Valores energéticos calculados de los derivados *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida a B3LYP–D3(BJ)/6–311++G(*d,p*)/CPCM:EtOH.	**134**
Table A8. Gráfico de orbitales moleculares (isosuperficie 0.04 a.u.) a B3LYP–D3(BJ)/6–311++G(*d,p*)/CPCM:EtOH.	**135**

Lista de acrónimos y/o abreviaturas

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR Resonancia magnética nuclear de $^{13}C\{^{1}H\}$

^{1}H NMR Resonancia magnética nuclear de ^{1}H

3CL^{pro} Proteasa principal (*3C-like protease*)

Å Ångström, Unidad de longitud equivalente a la diezmilmillonésima (10−10) parte del metro.

ADN ácido desoxirribonucleico

Ala Alanina

Arg Arginina

ARN ácido ribonucleico

Asn Asparagina

Asp Ácido aspártico

BCP Punto crítico de enlace

CCP Punto crítico de jaula

COVID-19 *Coronavirus disease*

CPCM Modelo de continuo polarizable

CRP Punto crítico de anillo

CuAAC reacciones de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre

CuKα Radiación alfa del cobre

Cys Cisteína

DELU Se utiliza para aplicar una restricción de "enlace rígido" a todos los enlaces en la lista de conectividad que conectan átomos en la misma instrucción DELU.

DFT Teoría de Funcionales de la Densidad

DIPEA *N*,*N*-Diisopropiletilamina

DNPH 2,4-dinitrofenilhidrazina

EDTA Ácido etilendiaminotetraacético

EI Impacto electrónico

ESI Electrospray

eV Electronvoltio

FMO Orbitales moleculares frontera

FT-IR Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier

GIAO Orbitales atómicos con gauge incluido

Gln Glutamina

Glu Ácido glutámico

Gly Glicina

His Histidina

HOMO Orbital molecular ocupado de mayor energía

HRMS Espectrometría de Masas de alta resolución

HSA Análisis de superficie Hirshfeld

Ile Isoleucina

IR Espectroscopia infrarroja

IRC Coordenada intrínseca de reacción

***k*cal** kilocalorías

K_i Constante de inhibición

Leu Leucina

LUMO Orbital molecular no ocupado de menor energía

Lys Lisina

m.p. Punto de fusión

m/z Relación masa/carga

MEP Potencial electrostático molecular

MERS-CoV Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

Met Metionina

MoKα Radiación alfa del molibdeno

MS Espectrometría de Masas

NCI Interacciones no covalentes

NCP Punto crítico nuclear

PC Puntos críticos

PDBQT *Protein Data Bank, Partial Charge (Q), & Atom Type (T)*

Phe Fenilalanina

PL^{pro} Proteasa tipo papaina (*Papain-Like Protease*)

ppm Partes por millón

Pro Prolina

QTAIM teoría cuántica de átomos en moléculas

RDG gradiente de densidad reducido

RdRp RNA-polimerasa dependiente de RNA

RMN Resonancia magnética nuclear

RMSD desviación cuadrática media

SADI Se utiliza para hacer que las distancias especificadas por pares de átomos o enlaces seleccionados sean similares dentro de la desviación estándar.

SAME Se utiliza para aplicar restricciones.

SARS-CoV coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave

SARS-CoV-2 coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2

Ser Serina

SIMU Se basa en la suposición de que los átomos que están unidos entre sí se mueven de manera similar, tanto en dirección como en cantidad.

TBAB Bromuro de tetrabutilamonio

TD-DFT Teoría de Funcionales de la Densidad Dependiente del Tiempo

Thr Treonina

TLC Cromatografía en capa fina

TMS Tetrametilsilano

Trp Triptófano

Tyr Tirosina

UV Ultravioleta

Val Valina

vdW van der Waals

VIH Virus de inmunodeficiencia humana

VMARD *Vibrational Mode Automatic Relevance Determination*

VMD *Visual Molecular Dynamics* (programa)

Resumen

Los 1,2,3-triazoles son heterociclos privilegiados con una gran diversidad de actividades biológicas, por lo que en este trabajo de investigación se presenta la síntesis de una nueva familia de veintinueve derivados de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas con posible actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, utilizando la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre como la reacción clave en el proceso de formación. Además se realizó un estudio exhaustivo mediante difracción de rayos X y computacionales para la azida precursora, un cocristal y la familia de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas, determinando que los compuestos **19**, **36** y **22** muestran una excelente energía de unión frente a las proteasas del SARS-CoV-2 en el acoplamiento molecular.

Abstract

1,2,3-triazoles are privileged heterocycles with a great diversity of biological activities, so in this research work we present the synthesis of a new family of twenty-nine 1,2,3-triazolyl-*N*-phenethylacetamide derivatives with possible antiviral activity against SARS-CoV-2, using the copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition reaction as the key reaction in the formation process. In addition, a comprehensive X-ray diffraction and computational study was performed on the precursor azide, a cocrystal and the 1,2,3-triazolyl-*N*-phenethylacetamide family, which revealed that compounds **19**, **36** and **22** have excellent binding energy against SARS-CoV-2 proteases upon molecular docking.

1. Introducción

1.1. Compuestos heterocíclicos e importancia biológica de los 1,2,3-triazoles

Un compuesto heterocíclico es un compuesto cíclico en el que uno o más átomos del anillo son distintos al carbono, como ejemplos se tienen al pirrol, furano, triazol y tiofeno que son sistemas anulares heterocíclicos de 5 miembros. Los heterociclos nitrogenados desempeñan un papel importante en la naturaleza, pues como ejemplo, tres de los 20 aminoácidos naturales más comunes contienen anillos heterocíclicos: la prolina contiene un anillo de pirrolidina, el triptófano contiene un anillo de indol y la histidina contiene un anillo de imidazol; las porfirinas son otro grupo de compuestos heterocíclicos naturales que consisten en 4 anillos de pirrol unidos entre sí por puentes de un carbono.

Por otro lado, los 1,2,3-triazoles representan una estructura de mucho interés debido a que funcionan como unidades de enlace rígidas que pueden mimetizar a ciertos enlaces peptídicos sin la misma sensibilidad a la ruptura hidrolítica [1,2]. Los triazoles también poseen un momento dipolar mucho más fuerte que una función amida [3], lo cual puede mejorar la imitación de la estructura del péptido aumentando la capacidad donante y aceptora de enlaces hidrógeno [4–8].

La capacidad de los 1,2,3-triazoles para mimetizar enlaces peptídicos y nucleótidos ha sido aprovechada por varios grupos de investigación para preparar compuestos con actividad biológica, incluyendo moléculas con actividad anti-VIH [9–12] inhibidores de receptores adrenérgicos [13], sustancias con actividad antibacteriana [14], antihistamínicos potentes [15–17], antiinflamatorios [18], entre otros [19–25]. Sin embargo, en todos los casos anteriores se utilizaron esquemas de síntesis distintos a la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre para obtener el anillo de 1,2,3-triazol, Figura 1 [26].

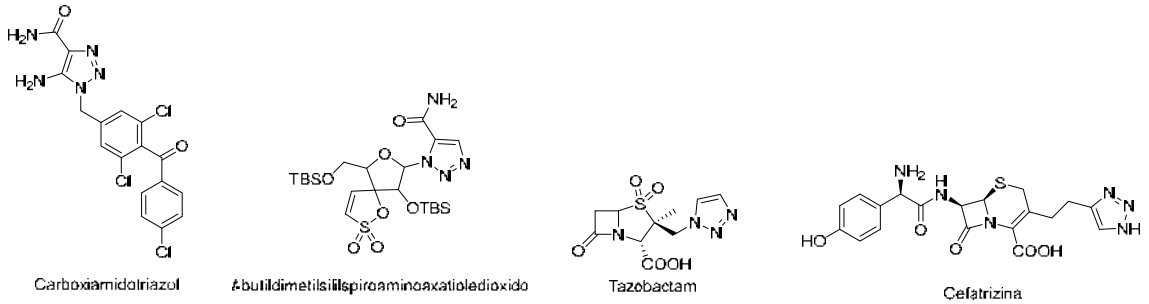


Figura 1. Estructuras de compuestos con actividad biológica que presentan dentro de su estructura al 1,2,3-triazol.

1.2. Concepto de química “Click”

El concepto de química click es definido como un método eficiente para la síntesis de diversos compuestos basado en reacciones útiles y casi perfectas, reacciones muy selectivas, modulares, de alto rendimiento y de amplia aplicación. Adicionalmente, una reacción click debería llevarse a cabo fácilmente, en condiciones de reacción simples, ser inafectada por el oxígeno y por el agua y utilizar reactivos fácilmente accesibles. La reacción click debe de ser estereoespecífica aunque no necesariamente enantioselectiva. Por otro lado, el aislamiento y purificación del producto debería ser simple, sin la necesidad de purificación por medio de alguna cromatografía. Finalmente, es importante reconocer que las reacciones click son altamente energéticas con una fuerza motriz mayor a 20 *k*cal mol^{-1} por lo que dichos procesos proceden rápidamente hasta completarse y tienden a ser altamente selectivas para un solo producto [27].

El desarrollo de la química click ha sido motivado por el lento y complejo proceso de descubrimiento de nuevos fármacos que está basado en metabolitos secundarios naturales y productos naturales, que normalmente requieren de muchos pasos de síntesis, frecuentemente se obtienen muy bajos rendimientos, son difíciles para la obtención de colecciones de compuestos para el rápido escrutinio de pruebas biológicas y frecuentemente requieren de largos y tediosos procesos de purificación.

La forma en que la naturaleza emplea el concepto de química combinatoria realmente es una fuente de inspiración: el metabolismo primario es sumamente modular, por ejemplo, todas las proteínas son fabricadas o construidas a partir de 20 bloques que son unidos entre sí a través de uniones reversibles con heteroátomos (amidas); de manera similar, la química click utiliza conexiones de carbonos y heteroátomos, sin embargo, debido a falta natural de habilidad por el hombre, este enfoque se limita a reactantes altamente energéticos y al puro control cinético de los productos.

1.3. Universo de la Química Click

Se han identificado varias reacciones que cumplen con el criterio Click, que actualmente se están empleando para la síntesis de bloques químicos que a su vez sirven para construir otros y para la preparación de colecciones de compuestos orgánicos; los procesos hasta la fecha identificados son los siguientes:

- Reacciones de cicloadición, especialmente la 1,3-dipolar [28] y la hetero Diels-Alder [29,30].

- Reacciones nucleofílicas de apertura de anillos, particularmente sobre heterociclos rígidos tales como epóxidos, aziridinas, sulfatos cíclicos, sulfamidatos cíclicos, iones aziridinio e iones episulfonio.
- Reacciones sobre grupos carbonilo no aldólicas, por ejemplo, la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos.
- Adición a enlaces múltiples carbono-carbono, particularmente reacciones de oxidación, tales como la epoxidación [31], hidroxilación [32], aziridización [33] y adiciones de halogenuros, sulfenilos y nitrosilos [34], así como también algunas adiciones de Michael [35,36].

El conjunto de reacciones Click se puede ver de forma resumida en la Figura 2.

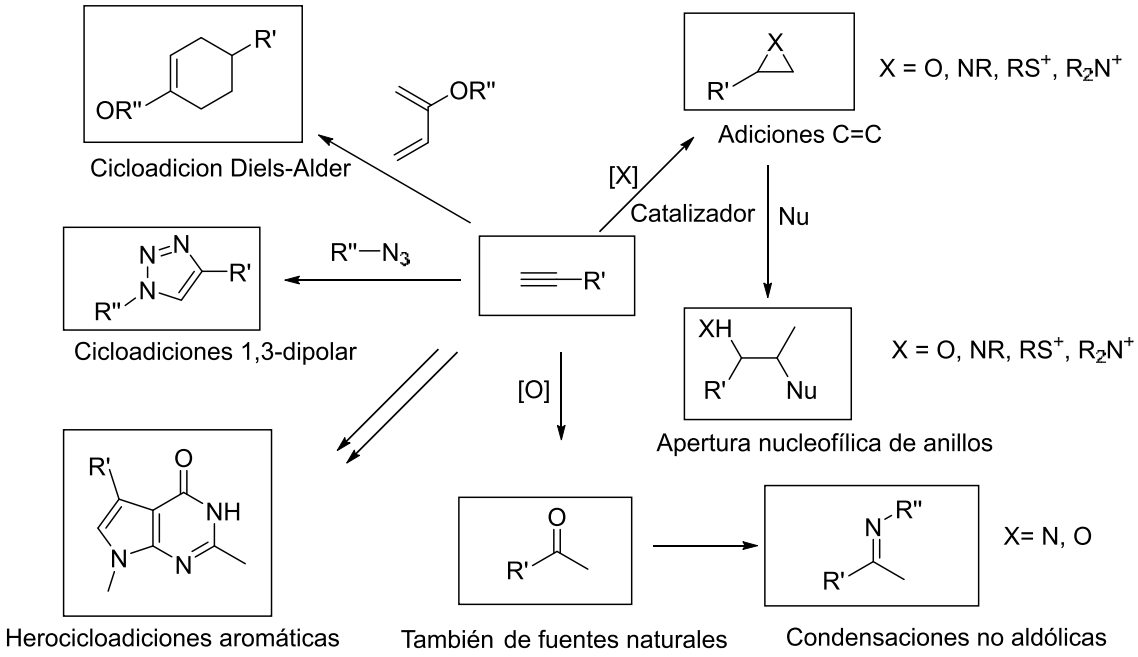


Figura 2. Reacciones que cumplen con el criterio Click.

1.4. Diseño de Fármacos

El diseño de fármacos asistido por computadora tiene como principio entender las relaciones estructura-actividad biológica o farmacológica de compuestos; está integrado por diversas áreas de la investigación que incluyen a la quimioinformática, bioinformática, modelado molecular, química teórica y visualización de datos [37].

El acoplamiento molecular (molecular docking) es un método computacional en el diseño de fármacos que consiste en buscar la conformación y posición óptima de un ligante (un compuesto pequeño) dentro de un receptor (diana molecular o macromolécula). El acoplamiento molecular

tiene 2 componentes: *i*) docking o proceso de búsqueda de la conformación y orientación de las moléculas, y *ii*) scoring, que consiste en asignar un valor o puntaje que mida la interacción entre las 2 estructuras [38].

1.5. Coronavirus SARS-CoV-2

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan, provincia de Hubei en China, informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote a un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero del 2020 [39].

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva envueltos que pertenecen a la familia Coronaviridae que se pueden dividir en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, Figura 3 [40]. La mayoría de las infecciones causadas por coronavirus en humanos son leves, pero dos beta coronavirus, SARS-CoV y MERS-CoV condujeron a más de 10 000 casos en las últimas dos décadas, con una tasa de mortalidad del 10% en el caso de SARS-CoV y 37% en el caso de MERS-CoV [41].

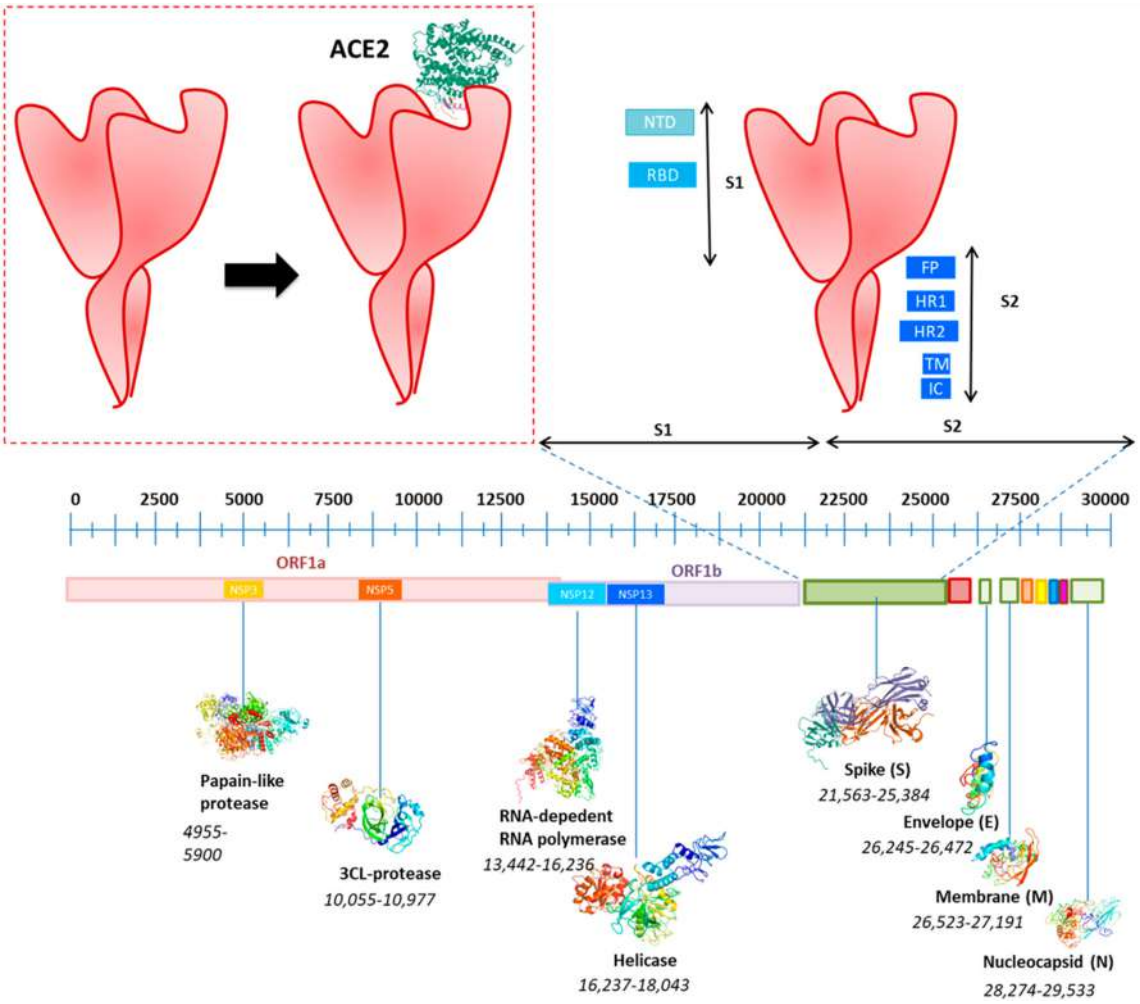


Figura 3. Organización del genoma del SARS-CoV-2, proteínas codificadas y la unión de la proteína espiga al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). Ilustración de la interacción de ACE2 con el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2. Abreviación: S1, subunidad de unión al receptor, S2. subunidad de fusión de membrana; NTD, dominio N-terminal; RBD, dominio de unión al receptor; FP, péptido de fusión; HR1, repetición heptada 1; HR2, repetición heptada 2; S1, subunidad de unión al receptor; S2, subunidad de fusión de membrana; TM, ancla transmembrana; IC, cola intracelular; NSP, proteína no estructural.

Los coronavirus son comúnmente encontrados en animales, incluyendo murciélagos y camellos, dichos virus que portan estos animales pueden sufrir mutaciones genéticas por errores durante su replicación genómica de manera que pueden ampliar su tropismo a humanos [42].

La enfermedad COVID-19 se puede clasificar en leve, normal, severa y crítica, esto basado en la severidad de la enfermedad, de manera que se presenta lo siguiente [43]:

- Leve: pacientes con síntomas leves que no tuvieron hallazgos de neumonía en la tomografía de tórax.

- Normal: hay fiebre, síntomas respiratorios y manifestaciones de neumonía por imagen.
- Severa: una de las siguientes 3 condiciones: distrés respiratorio, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 veces por minuto (en reposo) y presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) /concentración de absorción de oxígeno (FiO_2) menor o igual a 300 mmHg.
- Crítico: una de las siguientes 3 condiciones: falla respiratoria y necesidad de ventilación mecánica asistida, shock y falla de otros órganos que requieran ingreso a una unidad de cuidados intensivos.

Se debe buscar atención médica cuando se presentan signos de alarma los cuales incluyen: disnea, dolor torácico, confusión o incapacidad para despertar y cianosis en labios o facial [44].

Remdesivir es un antiviral autorizado para el tratamiento del SARS-CoV-2. Inhibe la RNA-polimerasa dependiente de RNA (RdRp) del SARS-CoV-2 [45], bloqueando la replicación viral, Figura 4. Se administra por vía intravenosa, durante cinco días, tras una dosis de carga inicial. Produce efectos secundarios como elevación de transaminasas, hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración y reacciones de hipersensibilidad al fármaco [46].

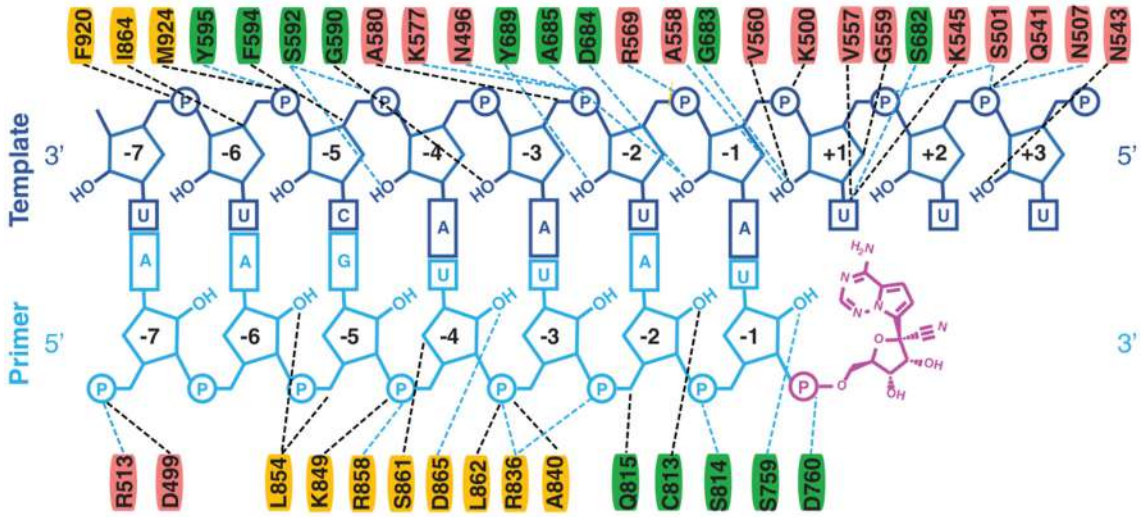


Figura 4. Reacciones que cumplen con el criterio Click.

La ribavirina [47] (1-β-D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético análogo a la guanosina, es un antiviral de amplio espectro e in vitro muestra actividad frente a ADN y ARN vírico, mediante la inhibición de su replicación [48]. La ribavirina al ser un ProTido (profármaco de un nucleótido), requiere de la intervención de nucleósido-fosfato quinasas para alcanzar su forma activa trifosfato, Figura 5 [49].

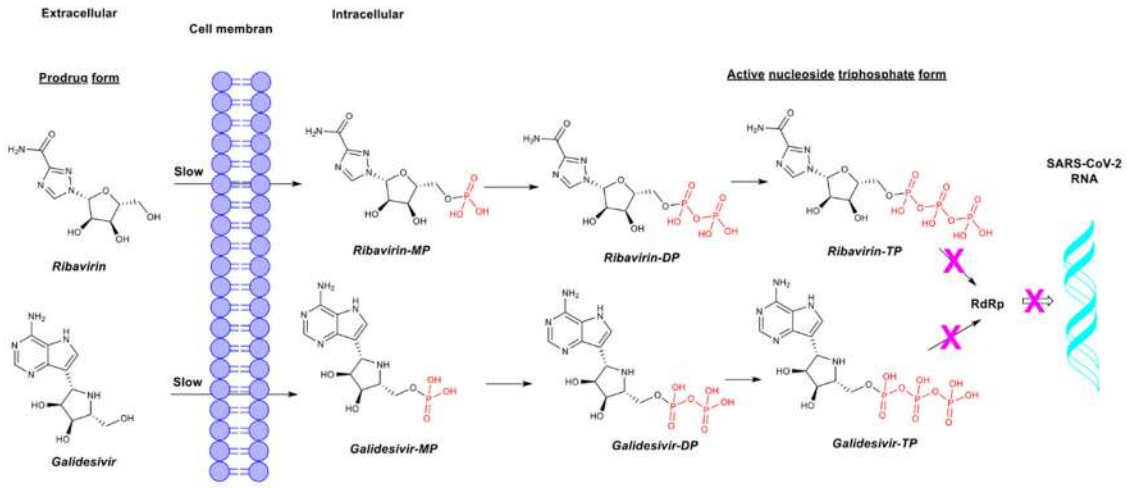


Figura 5. La entrada en la célula de los fármacos antivirales ribavirina y galidesivir y la reacción de formación de las formas activas trifosfato.

La ribavirina para presentar actividad contra el SARS-CoV-2, se requiere en altas dosis, 1.2 a 1.4 g por vía oral cada 8 h, lo que provoca efectos secundarios graves en el paciente, principalmente hemolisis y daño hepático. La ribavirina muestra actividad teratogénica (anomalías del desarrollo fisiológico) y, por lo tanto, no se recomienda para mujeres embarazadas.

2. Antecedentes

2.1. Cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos y azidas para obtener 1,2,3-triazoles es indudablemente la más importante de todas las reacciones Click. Las azidas y alquinos son fáciles de preparar, a pesar de estar entre las especies más energéticas conocidas, pero también son las menos reactivas dentro de la química orgánica. Esta estabilidad (puramente de origen cinético) es responsable de la lentitud de la cicloadición y la pasividad de estos grupos funcionales hacia moléculas biológicas y a las condiciones de reacción dentro de los seres vivos. En pocos años desde su descubrimiento, la cicloadicón1,3-dipolares de alquinos y azidas catalizada por cobre (I) se ha establecido como uno de los medios más confiables para el ensamble covalente de moléculas complejas ya que ha permitido un gran número de aplicaciones en síntesis, química médica, biología molecular y ciencia de los materiales; posteriormente se hablará con más detalle sobre este tema.

La reacción térmica de alquinos terminales y sustituidos con azidas ha sido conocido desde hace más de un siglo [50] y fue ampliamente investigada por Rof Huisgen y colaboradores entre 1950 y 1970, Figura 6 y 7 [51–53].

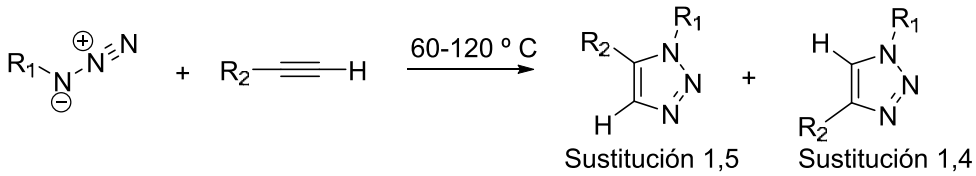


Figura 6. Productos de la reacción térmica entre alquinos y azidas.

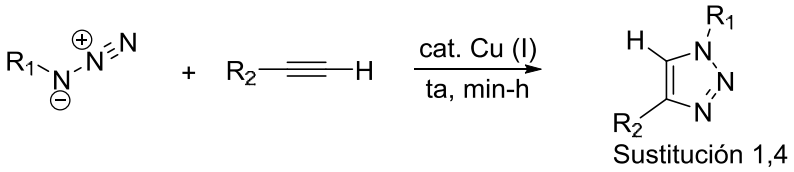


Figura 7. Producto de reacción catalizada con compuestos de cobre (I) entre azidas y alquinos terminales.

La catálisis de compuestos de cobre (I) acelera dramáticamente la reacción entre azidas y alquinos terminales [54–56] convirtiéndola en una reacción click sumamente importante por los siguientes aspectos característicos de esta reacción.

1. La reacción no es significativamente afectada por efectos estéricos y por las propiedades eléctricas de los grupos unidos tanto en la azida como en el alquino. Por ejemplo, azidas conteniendo grupos primarios, secundarios o terciarios; grupos deficientes o ricos en electrones; sustituyentes alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos normalmente reaccionan bien con alquinos terminales.
2. La reacción no es afectada por agua o por la mayoría de los disolventes orgánicos, eliminando con ello la necesidad de proteger grupos funcionales reactivos al agua o disolventes.
3. La velocidad de la reacción del proceso catalizada por cobre es aproximadamente 10 veces [57,58] más rápida que la reacción no catalizada [54], haciéndola convenientemente rápida en el intervalo de temperatura de 0 a 20ºC. Adicionalmente, la velocidad de reacción se incrementa aún más ante la presencia de ciertos ligantes [59].
4. El 1,2,3-triazol que resulta de la reacción tiene varias propiedades ventajosas:
    i. Posee una alta estabilidad química (en general es resistente a condiciones severas de hidrólisis, condiciones oxidantes y reductoras y a altas temperaturas).

ii. Posee un momento bipolar fuerte (5.2 – 5.6 Dbyes)

iii. Tiene un carácter aromático.

iv. Tiene la capacidad de aceptar enlaces de hidrógeno[60,61], por lo que puede interactuar favorablemente con moléculas biológicas y en ciertas circunstancias funcionar como un sustituto de la unión amida en los polipéptidos.

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

2.2. Síntesis de 1,2,3-traizoles: Regioselectividad

La reacción de Huisgen, como se mencionó anteriormente, es un procedimiento por medio del cual se hace reaccionar un compuesto 1,3-dipolar que contine uno o más heteroátomos, particularmente se utilizan compuestos de azida con un alquino, Figura 8 [55].

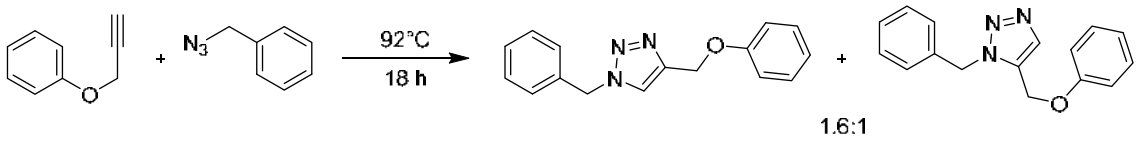


Figura 8. Síntesis de Huisgen.

3. Justificación

A la fecha, no existe un fármaco de primera elección contra el coronavirus SARS-CoV-2; debido a lo anterior, es necesaria la generación de nuevas moléculas de alta potencia antiviral en donde se minimicen los efectos secundarios; para tal efecto, se propone la síntesis de una nueva familia de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas como prototipo de una nueva familia de 1,2,3-triazoles que conservan el núcleo del azol con la ventaja que su síntesis sería más fácil de realizar a través del enfoque de la química "Click" que supone el desarrollo simple y eficiente de molécula de alto valor agregado.

4. Hipótesis

Es posible desarrollar un método eficiente para preparar 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas a partir de la reacción CuAAC, que presenten un acoplamiento molecular con las enzimas relacionadas con la replicación del SARS-CoV-2.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Efectuar un estudio de la síntesis de nuevas 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas utilizando como paso clave la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre y su evaluación *in silico* frente al virus SARS-CoV-2

5.2. Objetivos Particulares

- Sintetizar alquinos terminales precursores para la reacción CuAAC.
- Estudiar la reacción de CuAAC mediante una reacción modelo, para optimizar la obtención de los derivados 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas.
- Desarrollar y validar el acoplamiento molecular para $3CL^{pro}$ (6LU7), PL^{pro} (7CMD) y Helicasa (7NNG), principales dianas del SARS-CoV-2, en AutoDock4 a través de la técnica de redocking.
- Generar el modelo de interacción molecular entre el derivado 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamida y la diana del SARS-CoV-2.

6. Metodología Experimental

6.1. Materiales

Todos los reactivos comerciales utilizados para la síntesis se adquirieron a Sigma-Aldrich, a menos que se especifique lo contrario y se utilizaron sin previa purificación o destilación. Los análisis de cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron con Merck Silica gel 60 F_{254}. La cromatografía en columna abierta se realizó con Merck Silica gel 60 (0.063-0.200 mm).

6.2. Equipos

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Krüss Optronic y no se encuentran corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear, RMN de ^{1}H y de $^{13}C\{^{1}H\}$, se determinaron en un espectrómetro Bruker AVANCE 300 o Varian 500 MHz NMR System; los desplazamientos químicos (δ) se encentran en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno (0.00). Los espectros de espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR) se

determinaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 FT-IR. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus en modo impacto electrónico (EI), 70 eV, mediante sonda de entrada directa a 200 °C y los valores de los picos se expresan en relación masa/carga (*m/z*), seguido de la intensidad relativa con respecto al 100% del pico base. La masa exacta se determinó en un espectrómetro de masas modelo micrOTOF II, Bruker.

6.3. Síntesis de α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona y su cocristal

6.3.1. Síntesis de azida de fenacilo (**1**).

Bromuro de fenacilo (3.51 g, 17.63 mmol) y NaN_3 (1.18 g, 18.15 mmol) fueron sucesivamente adicionados a una mezcla de acetona (100 mL) y H_2O (50 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente, el solvente fue evaporado a presión reducida y se adicionó H_2O (50 mL). El producto fue extraído con AcOEt (3×30 mL), las fracciones orgánicas fueron reunidas y lavadas con solución salina saturada (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado a presión reducida para producir azida de fenacilo como un aceite amarillo pálido (2.73 g, 96 %) que se utilizó sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos corresponden a la literatura [62].

6.3.2. Síntesis de 1-fenil-2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (**2**).

Una solución de ácido L-ascórbico (0.440 g, 2.50 mmol) y $NaHCO_3$ (0.210 g, 2.50 mmol) en H_2O (12 mL) se añadió a una solución de fenilacetileno (1.6 mL, 1.488 g, 14.57 mmol) y azida de fenacilo **1** (2.00 g, 12.41 mmol) en *t*BuOH (12 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 min y fue adicionado $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (0.310 g, 1.24 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 12 h y fue adicionada una solución acuosa de EDTA 0.5 M (100 mL). El producto fue extraído con AcOEt (3×30 mL), las fracciones orgánicas fueron reunidas y lavadas con solución salina saturada (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado mediante recristalización (AcOEt) a dar 1-fenil-2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona **2** como sólido de color amarillo pálido (2.67 g, 82%). **m.p.** 155-156 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3120, 3088, 3068, 3029, 2980, 2933, 1700, 1593, 1578. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H, C9H), 8.14 – 8.10 (m, 2H, C2H & C6H), 7.91 – 7.87 (m, 2H, C12H & C16H), 7.78 – 7.72 (m, 1H, C4H), 7.66 – 7.59 (m, 2H, C3H & C5H), 7.50 – 7.44 (m, 2H, C13H & C15H), 7.38 – 7.32

(m, 1H, C14H), 6.28 (s, 2H, C8H$_2$). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 192.20 (C7), 146.33 (C10), 134.29 (C4), 134.12 (C1), 130.76 (C11), 129.01 (C3 & C5), 128.96 (C13 & C15), 128.23 (C2 & C6), 127.88 (C14), 125.17 (C12 & C16), 123.06 (C9), 56.01 (C8). MS [EI] *m/z* (%): 263 $[M]^+$ (15), 130 $[C_8H_6N_2]^+$ (65), 119 $[C_8H_7O]^+$ (20), 105 $[C_7H_5O]^+$ (100). **HRMS** (EI) *m/z* calculado para $C_{16}H_{13}N_3O$: 263.1053; encontrado 263.1057.

6.3.3. Síntesis del cocristal de 1-fenil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona / 2,4-dinitrofenilhidrazina (**3**).

Una solución de 1-fenil-2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona **2** (0.1317 g, 0.50 mmol) en AcOEt (10 mL) se adicionó a una solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina humectado con ~33% de H_2O (148 mg , 0.50 mmol) y AcOH (0.1 mL) en AcOEt (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con AcOEt (5 mL) frío y se secó a presión reducida a temperatura ambiente durante 24 h. El producto fue purificado mediante recristalización (AcOEt) a dar el cocristal **3** como un sólido cristalino de color naranja (0.1604 g, 70%). **m.p.** 168–169 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3325, 3303, 3229, 3127, 3110, 3057, 3010, 2938, 1698, 1638, 1594, 1579, 1513, 1493, 1410, 1330. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.00 (s, 1H, NH), 8.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C23H), 8.53 (s, 1H, C9H), 8.25 (dd, *J* = 9.7, 2.7 Hz, 1H, C25H), 8.13 – 8.09 (m, 2H, C2H & C6H), 7.90 – 7.86 (m, 2H, C12H & C16H), 7.78 – 7.72 (m, 1H, C4H), 7.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, C26H), 7.65 – 7.59 (m, 2H, C3H & C5H), 7.50 – 7.44 (m, 2H, C13H & C15H), 7.38 – 7.32 (m, 1H, C14H), 6.27 (s, 2H, C8H$_2$), 5.05 (s, 2H, NH$_2$). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 192.19 (C7), 149.19 (C21), 146.32 (C10), 134.29 (C4 & C24), 134.11 (C1), 130.75 (C11), 129.56 (C25), 129.01 (C3 & C5), 128.95 (C13 & C15), 128.23 (C2 & C6), 127.87 (C14), 127.55 (C22), 125.16 (C12 & C16), 123.50 (C23), 123.05 (C9), 115.56 (C26), 56.00 (C8). **Anal.** calculado para $C_{22}H_{19}N_7O_5$ (%): C, 57.26; H, 4.15; N, 21.25; encontrado C, 57.29; H, 4.10; N, 21.14

6.4. Síntesis de 2-azido-*N*-fenetilacetamida y 2-ciano-*N*-fenetilacetamida

6.4.1. Síntesis de 2-azido-*N*-fenetilacetamida (**7**)

A una solución de 2-cloro-*N*-fenetilacetamida **6** (6.8391 g, 34.6 mmol) en acetona/H_2O (150 mL, 2:1), se agregó azida de sodio (2.3618 g, 36.4 mmol), la mezcla se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió solución salina saturada (50 mL) y se extrajo con AcOEt (3×50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, AcOEt). Un polvo incoloro fue obtenido (6.6425 g, 94%). **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3235, 3081, 3024, 2936, 2865, 2102, 1651, 1569, 1357, 1245, 904. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.13 (m, 5H), 6.59 (br, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.51 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.67, 138.45, 128.64, 128.60, 126.55, 52.45, 40.53, 35.42. **HRMS** (APCI) *m*/*z* calculado para $C_{10}H_{13}N_4O^+$ $[M+H]^+$ 205.1084, encontrado 205.1081.

6.4.2. Síntesis de 2-ciano-*N*-fenetilacetamida (**9**)

A la fenetilamina **4** (2.0 mL, 15.9 mmol) se añadió gota a gota cianoacetato de etilo **8** (1.7 mL, 16.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Al terminar, se añadió H_2O (50 mL), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×50 mL). La fase orgánica se lavó consecutivamente con solución saturada de $NaHCO_3$ (3×50 mL), HCl 1 M (3×50 mL), H_2O (3×50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Un polvo incoloro fue obtenido (2.5140 g, 84%). **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3235, 3084, 3028, 2954, 2866, 2256, 1646, 1559, 1341, 1243, 1200, 1028, 753, 730, 694. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.15 (m, 5H), 6.57 (br, 1H), 3.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.42, 138.27, 128.80, 128.77, 126.80, 114.85, 41.51, 35.30, 25.91. **HRMS** (APCI) *m*/*z* calculado para $C_{11}H_{13}N_2O+$ $[M+H]^+$ 189.1022, encontrado 189.1026.

6.5. Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas

En un vial de 5 mL en baño de hielo, fueron adicionados sucesivamente la 2-azido-*N*-fenetilacetamida (1.0 mmol), el alquino (1.5 mmol), el yoduro de cobre (I) (0.2 mmol), la *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.5 mmol) y CH_2Cl_2 (de 2 a 3 mL) bajo agitación vigorosa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 a 8 h. Una vez completada la reacción (monitorea por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por columna cromatográfica (SiO_2, gradiente de hexano-AcOEt) para obtener el producto 1,2,3-triazólico.

6.5.1. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**13**)

Rendimiento: 187.7 mg (72%); polvo incoloro. **m.p.** 128 – 130 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3297, 3132, 1662, 1552, 1038, 1014, 696, 559. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.39 (t, *J* = 5.1 Hz,

1H, N**H**), 7.88 (s, 1H, C11**H**), 7.32 – 7.19 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.20 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, O**H**), 5.04 (s, 2H, C10**H**), 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, C13**H**), 3.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.42 (C9), 147.74 (C12), 139.19 (C6), 128.64 (C1 & C5), 128.37 (C2 & C4), 126.19 (C3), 124.14 (C11), 55.05 (C13), 51.57 (C10), 40.41 (C8), 34.93 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 260 (M^+, 20), 215 (5), 169 (10), 104 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{13}H_{17}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 261.1346, encontrado 261.1348

6.5.2. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(2-hidroxipropil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**14**)

Rendimiento: 256.1 mg (89%); polvo incoloro. **m.p.** 120 – 122 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3306, 3125, 1660, 1552, 1049, 699, 565. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.36 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 7.76 (s, 1H, C11**H**), 7.32 – 7.18 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.01 (s, 2H, C10**H**), 4.64 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, O**H**), 3.91 – 3.83 (m, 1H, C14**H**), 3.33 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.79 – 2.63 (m, 4H, C7**H₂** & C13**H₂**), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C15**H₃**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.46 (C9), 144.12 (C12), 139.18 (C6), 128.64 (C1 & C5), 128.36 (C2 & C4), 126.17 (C3), 124.13 (C11), 65.83 (C14), 51.55 (C10), 40.40 (C8), 35.30 (C13), 34.93 (C7), 23.08 (C15). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 288 (M^+, 20), 244 (39), 215 (10), 197 (13), 105 (78), 104 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 289.1659, encontrado 289.1657.

6.5.3. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(3-hidroxipropil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**15**)

Rendimiento: 254.1 mg (88%); polvo incoloro. **m.p.** 123 – 125 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3299, 3119, 1657, 1554, 1054. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, N**H**), 7.75 (s, 1H, C11**H**), 7.33 – 7.18 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.00 (s, 2H, C10**H**), 4.50 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, O**H**), 3.45 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, C15**H₂**), 3.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, C13**H₂**), 1.75 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, C14**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.46 (C9), 146.59 (C12), 139.19 (C6), 128.65 (C1 & C5), 128.37 (C2 & C4), 126.19 (C3), 123.30 (C11), 60.07 (C15), 51.58 (C10), 40.39 (C8), 34.92 (C7), 32.28 (C14), 21.64 (C13). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 288 (M^+, 70), 258 (25), 244 (9),

215 (15), 197 (28), 105 (98), 104 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 289.1659, encontrado 289.1656.

6.5.4. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**16**)

Rendimiento: 261.6 mg (91%); polvo incoloro. **m.p.** 111 – 112 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3360, 3125, 1664, 1551, 1179. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H, C11**H**), 7.31 – 7.06 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 6.51 (br, 1H, N**H**), 4.95 (s, 2H, C10**H**), 3.49 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, C8**H₂**), 3.11 (br, 1H, O**H**), 2.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, C7**H₂**), 1.62 (s, 6H, C14**H₃** & C15**H₃**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.39 (C9), 156.54 (C12), 138.40 (C6), 128.77 (C1 & C5, C2 & C4), 126.73 (C3), 121.40 (C11), 68.37 (C13), 53.07 (C10), 41.06 (C8), 35.36 (C8), 30.46 (C14 & C18). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 288 (M^+, 34), 273 (10), 260 (5), 243 (12),197 (25), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{15}H_{21}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 289.1659, encontrado 289.1655.

6.5.5. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(1-hidroxiciclohexil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**17**)

Rendimiento: 285.9 mg (87%); polvo incoloro. **m.p.** 119 – 121 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3444, 3228, 1674, 1572, 1068. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H, C11**H**), 7.37 – 7.06 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 6.72 (br, 1H, N**H**), 4.96 (s, 2H, C10**H**), 3.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, C7**H₂**), 2.48 (s, 1H, O**H**), 2.05 – 1.12 (m, 10H, C14**H₂** & C18**H₂**; C15**H₂** & C17**H₂**; C16**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.49 (C9), 156.09 (C12), 138.47 (C6), 128.76 (C1 & C5), 128.71 (C2 & C4), 126.64 (C3), 121.85 (C11), 69.51 (C13), 52.96 (C10), 41.07 (C8), 38.01 (C14 & C18), 35.34 (C8), 25.41 (C16), 22.00 (C15 & C17). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 328 (M^+, 34), 311 (4), 237 (10), 152 (55), 134 (30), 104 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{25}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 329.1972, encontrado 329.1976.

6.5.6. Caracterización espectroscópica para *N*-fenetil-2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (**18**)

Rendimiento: 291.3 mg (95%); polvo incoloro. **m.p.** 202 – 204 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3288, 3127, 1659, 1557, 761, 685, 571. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.50 (s, 1H, C11**H**), 8.46 (t,

J = 4.9 Hz, 1H, N**H**), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 6H), 5.13 (s, 2H, C10**H**), 3.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.31 (C9), 146.17 (C12), 139.20 (C6), 130.78 (C13), 128.93 (C15 & C17), 128.67 (C1 & C5), 128.39 (C2 & C4), 127.84 (C16), 126.20 (C3), 125.15 (C14 & C18), 122.89 (C11), 51.84 (C10), 40.48 (C8), 34.95 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 306 (M^+, 25), 278 (5), 202 (28), 162 (50), 130 (52), 116 (58), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{19}N_4O^+$ $[M+H]^+$ 307.1553, encontrado 307.1551.

6.5.7. Caracterización espectroscópica para *N*-fenetil-2-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (**19**)

Rendimiento: 299.8 mg (94%); polvo incoloro. **m.p.** 209 – 211 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3294, 3110, 1664, 1552, 1255, 1051, 815, 699. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, N**H**), 8.43 (s, 1H, C11**H**), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C14**H** & C18**H**), 7.31 – 7.19 (m, 7H, C2**H** & C4**H**; C15**H** & C17**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.11 (s, 2H, C10**H**), 3.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**), 2.33 (s, 3H, C19**H₃**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.34 (C9), 146.24 (C12), 139.20 (C6), 137.15 (C16), 129.49 (C15 & C17), 128.67 (C1 & C5), 128.39 (C2 & C4), 128.01 (C13), 126.21 (C3), 125.10 (C14 & C18), 122.46 (C11), 51.83 (C10), 40.49 (C8), 34.96 (C7), 20.86 (C19). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 320 (M^+, 49), 292 (91), 162 (87), 144 (60), 130 (90), 117 (100), 104 (60). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 321.1710, encontrado 321.1705.

6.5.8. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**20**)

Rendimiento: 320.1 mg (95%); polvo incoloro. **m.p.** 200 – 202 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3303, 3090, 1660, 1555, 1248, 1030, 824, 697. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 8.38 (s, 1H, C11**H**), 7.81 – 7.78 (m, 2H, C14**H** & C18**H**), 7.31 – 7.28 (m, 2H, C2**H** & C4**H**), 7.23 – 7.19 (m, 3H, C1**H** & C5**H**; C3**H**), 7.04 – 7.01 (m, 2H, C15**H** & C17**H**), 5.10 (s, 2H, C10**H₂**), 3.79 (s, 3H, C19**H₃**), 3.36 (q, 6.7 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.38 (C9), 159.00 (C16), 146.13 (C12), 139.20 (C6), 128.67 (C1 & C5), 128.40 (C2 & C4), 126.52 (C14 & C18), 126.21 (C3), 123.38 (C13), 121.93 (C11), 114.35 (C15 & C17), 55.17 (C19), 51.82 (C10), 40.49 (C8), 34.96 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad

relativa, %) 336 (M^+, 28), 308 (42), 162 (16), 146 (100), 132 (30), 117 (31), 105 (46). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 337.1659, encontrado 337.1655.

6.5.9. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**21**)

Rendimiento: 321.4 mg (92%); polvo incoloro. **m.p.** 145 – 147 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3317, 3106, 1664, 1552, 1202, 1051, 812, 698. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 8.27 (s, 1H, C11**H**), 7.72 – 7.63 (m, 2H, C14**H** & C18**H**), 7.34 – 7.18 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 6.82 – 6.75 (m, 2H, C15**H** & C17**H**), 5.07 (s, 2H, C10**H₂**), 3.35 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.93 (s, 6H, 2C19**H₃**), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.39 (C9), 149.98 (C16), 146.76 (C12), 139.18 (C6), 128.64 (C1 & C5), 128.36 (C2 & C4), 126.17 (C3), 126.04 (C14 & C18), 120.95 (C11), 118.68 (C13), 112.36 (C15 & C17), 51.74 (C10), 40.43 (C8), 40.00 (C19), 34.93 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 349 (M^+, 38), 321 (8), 292 (6), 159 (100), 144 (60), 129 (13), 116 (6), 104 (34). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{24}N_5O^+$ $[M+H]^+$ 350.1975, encontrado 350.1973.

6.5.10. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**22**)

Rendimiento: 295.7 mg (84%); polvo incoloro. **m.p.** 160 – 162 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3291, 3133, 1657, 1559, 1524, 1337, 1051, 853, 697. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.79 (s, 1H, C11**H**), 8.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, N**H**), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C14**H** & C18**H**), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C15**H** & C17**H**), 7.37 – 7.15 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.18 (s, 2H, C10**H₂**), 3.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.10 (C9), 146.59 (C16), 144.26 (C12), 139.16 (C6), 137.16 (C13), 128.65 (C1 & C5), 128.38 (C2 & C4), 126.20 (C3), 125.91 (C14 & C18), 125.04 (C11), 124.41 (C15 & C17), 51.93 (C10), 40.49 (C18), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 351 (M^+, 4), 260 (4), 247 (6), 175 (12), 162 (11), 129 (13), 117 (18), 104 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{18}N_5O_3^+$ $[M+H]^+$ 352.1404, encontrado 352.1404.

6.5.11. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**23**)

Rendimiento: 266.3 mg (82%); polvo incoloro. **m.p.** 221 – 223 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3281, 3135, 1656, 1560, 1495, 1226, 1051, 818, 697. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.50 (s, 1H, C11**H**), 8.46 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, N**H**), 7.95 – 7.86 (m, 2H, C14**H** & C18**H**), 7.32 – 7.18 (m, 7H, C2**H** & C4**H**; C15**H** & C17**H**; C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.13 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.28 (C9), 161.77 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 244.4 Hz, C16), 145.31 (C12), 139.18 (C6), 128.65 (C1 & C5), 128.38 (C2 & C4), 127.33 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz, C13), 127.16 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz, C14 & C18), 126.19 (C3), 122.79 (C11), 115.84 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.6 Hz, C15 & C17), 51.85 (C10), 40.48 (C8), 34.94 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 324 (M^+, 21), 296 (21), 220 (24), 192 (10), 162 (42), 148 (35), 134 (73), 120 (64), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{18}FN_4O^+$ $[M+H]^+$ 325.1459, encontrado 325.1463.

6.5.12. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**24**)

Rendimiento: 324.8 mg (87%); polvo incoloro. **m.p.** 233 – 235 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3289, 1654, 1552, 1322, 1166, 1112, 1063, 697. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.20 (C9), 144.81 (C12), 139.18 (C6), 134.73 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 1.4 Hz, C13), 128.65 (C1 & C5), 128.38 (C2 & C4), 128.01 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.9 Hz, C16), 126.19 (C3), 125.91 (q, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C15 & C17), 125.67 (C14 & C18), 124.28 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 271.9 Hz, C19), 124.17 (C11), 51.92 (C10), 40.49 (C8), 34.94 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 374 (M^+, 25), 355 (5), 346 (5), 317 (3), 283 (7), 270 (50), 242 (10), 214 (10), 198 (34), 170 (30), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{18}F_3N_4O^+$ $[M+H]^+$ 375.1427, encontrado 375.1425.

6.5.13. Caracterización espectroscópica para 2-(4-(fenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**25**)

Rendimiento: 310.7 mg (92%); polvo incoloro. **m.p.** 136 – 138 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3299, 3139, 3093, 1663, 1599, 1553, 1492, 1455, 1247, 1218, 1055, 1044, 843, 745, 690. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, N**H**), 8.15 (s, 1H, C11**H**), 7.34 – 7.27 (m, 4H, C1**H** & C5**H**, C16**H** & C18**H**), 7.25 – 7.20 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 7.07 – 7.04 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 6.96 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, C17**H**), 5.15 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.09 (s, 2H, C10**H$_2$**),

3.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.33 (C9), 158.12 (C14), 142.51 (C12), 139.21 (C6), 129.57 (C16 & C18), 128.69 (C1 & C5), 128.43 (C2 & C4), 126.24 (C3), 126.07 (C11), 120.87 (C17), 114.67 (C15 & C19), 60.92 (C13), 51.69 (C10), 40.47 (C8), 34.95 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 336 (M^+, 13), 243 (15), 215 (100), 187 (5), 162 (40), 145 (6), 134 (19), 117 (13), 105 (92). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 337.1659, encontrado 337.1659.

6.5.14. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((2-formilfenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**26**)

Rendimiento: 332.9 mg (91%); polvo incoloro. **m.p.** 121 – 122 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3271, 3109, 2876, 2769, 1685, 1653, 1597, 1572, 1486, 1453, 1286, 1240, 1221, 1041, 761, 700. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 10.35 (s, 1H, C20**H**), 8.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, N**H**), 8.24 (s, 1H, C11**H**), 7.75 – 7.65 (m, 2H, C16**H**, C18**H**), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C19**H**), 7.31 – 7.27 (m, 2H, C2**H** & C4**H**), 7.23 – 7.18 (m, 3H, C1**H** & C5**H**, C3**H**), 7.14 – 7.07 (m, 1H, C17**H**), 5.36 (s, 2H, C13**H₂**), 5.09 (s, 2H, C10**H₂**), 3.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 189.16 (C20), 165.26 (C9), 160.46 (C14), 142.06 (C12), 139.18 (C6), 136.39 (C18), 128.66 (C1 & C5), 128.39(C2 & C4), 127.70 (C16), 126.20 (C3), 126.17 (C11), 124.53 (C15), 121.15 (C17), 114.24 (C19), 62.15 (C13), 51.70 (C10), 40.44 (C8), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 364 (M^+, 10), 335 (10), 215 (55), 162 (29), 134 (15), 121 (23), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$ 365.1608, encontrado 365.1602.

6.5.15. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((3-formilfenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**27**)

Rendimiento: 319.9 mg (88%); polvo incoloro. **m.p.** 121 – 123 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3271, 3151, 2821, 2737, 1694, 1660, 1596, 1553, 1483, 1447, 1265, 1166, 1148, 1056, 1042, 792, 703, 680. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 9.99 (s, 1H, C20**H**), 8.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, N**H**), 8.18 (s, 1H, C11**H**), 7.59 – 7.52 (m, 3H, C15**H**, C17**H**, C18**H**), 7.41 – 7.37 (m, 1H, C19**H**), 7.32 – 7.27 (m, 2H, C2**H** & C4**H**), 7.24 – 7.18 (m, 3H, C1**H** & C5**H**, C3**H**), 5.26 (s, 2H, C13**H₂**), 5.10 (s, 2H, C10**H₂**), 3.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 192.92 (C20), 165.27 (C9), 158.59 (C14), 142.07 (C12), 139.17 (C6), 137.67 (C16), 130.44 (C18), 128.65 (C1 & C5), 128.38 (C2 & C4), 126.21 (C3), 126.20 (C11), 122.63

(C17), 121.55 (C19), 114.18 (C15), 61.29 (C13), 51.68 (C10), 40.44 (C8), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 364 (M^+, 15), 335 (3), 243 (7), 215 (45), 162 (33), 145 (5), 134 (17), 121 (14), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$ 365.1608, encontrado 365.1611.

6.5.16. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-formilfenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**28**)

Rendimiento: 334.4 mg (92%); polvo incoloro. **m.p.** 130 – 131 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3288, 3139, 2883, 2827, 2800, 2734, 1698, 1658, 1597, 1562, 1507, 1259, 1216, 1159, 994, 826, 702. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H, C20**H**), 7.88 – 7.81 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 7.76 (s, 1H, C11**H**), 7.31 – 7.17 (m, 3H), 7.16 – 7.06 (m, 4H, C2**H** & C4**H**; C15**H** & C19**H**), 6.12 (s, 1H, N**H**), 5.29 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.00 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.90 (C20), 164.82 (C9), 163.15 (C14), 143.95 (C12), 138.21 (C6), 132.17 (C16 & C18), 130.60 (C17), 128.86 (C1 & C5), 128.79 (C2 & C4), 126.86 (C3), 124.64 (C11), 115.17 (C15 & C19), 62.05 (C13), 53.23 (C10), 41.04 (C8), 35.38 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 364 (M^+, 3), 335 (3), 243 (18), 215 (53), 187 (5), 162 (36), 134 (18), 121 (17), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$ 365.1608, encontrado 365.1603.

6.5.17. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-acetilfenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**29**)

Rendimiento: 328.4 mg (87%); polvo incoloro. **m.p.** 157 – 159 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3294, 3131, 2957, 1677, 1656, 1596, 1554, 1356, 1259, 1233, 1217, 1172, 1027, 991, 833, 800, 754, 700. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, N**H**), 8.20 (s, 1H, C11**H**), 7.99 – 7.90 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 7.36 – 7.19 (m, 5H, C1**H** & C5**H**, C2**H** & C4**H**, C3**H**), 7.18 – 7.13 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.27 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.11 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H$_2$**), 2.52 (s, 3H, C21**H$_3$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 196.37 (C20), 165.30 (C9), 161.92 (C14), 141.96 (C12), 139.19 (C6), 130.50 (C16 & C18), 130.16 (C17), 128.67 (C1 & C5), 128.40 (C2 & C4), 126.32 (C3), 126.22 (C14), 114.56 (C15 & C19), 61.30 (C13), 51.71 (C10), 40.46 (C8), 34.94 (C7), 26.43 (C21). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 378 (M^+, 5), 274 (12), 243 (15), 215 (75), 187 (6), 173 (7), 162 (50), 134 (25), 121

(41), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{21}H_{23}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$ 379.1765, encontrado 379.1769.

6.5.18. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-clorofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**30**)

Rendimiento: 342.2 mg (92%); polvo incoloro. **m.p.** 154 – 155 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3296, 3142, 3089, 1657, 1561, 1490, 1466, 1210, 1056, 1030, 997, 817, 749, 700. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, N**H**), 8.16 (s, 1H, C11**H**), 7.35 – 7.32 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 7.31 – 7.28 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.25 – 7.17 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 7.12 – 7.05 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.16 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.09 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.38 – 3.30 (m, 2H, C8**H$_2$**), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.24 (C9), 156.91 (C14), 142.09 (C12), 139.15 (C6), 129.23 (C16 & C18), 128.62 (C1 & C5), 128.35 (C2 & C4), 126.17 (C3), 126.13 (C11), 124.54 (C17), 116.47 (C15 & C19), 61.30 (C13), 51.64 (C10), 40.41 (C8), 34.90 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 370 (M^+, 6), 243 (10), 215 (76), 187 (10), 162 (42), 145 (5), 134 (18), 128 (24), 117 (13), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}ClN_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 371.1269, encontrado 371.1266.

6.5.19. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-bromofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**31**)

Rendimiento: 346.0 mg (83%); polvo incoloro. **m.p.** 162 – 164 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3294, 3089, 1661, 1661, 1555, 1488, 1246, 1219, 1057, 1039, 814, 750, 700. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 8.15 (s, 1H, C11**H**), 7.49 – 7.45 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 7.33 – 7.26 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.23 – 7.18 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**),, 7.07 – 7.00 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.15 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.09 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.27 (C9), 157.37 (C14), 142.09 (C12), 139.18 (C6), 132.16 (C16 & C18), 128.65 (C1 & C5), 128.39 (C2 & C4), 126.20 (C3), 126.17 (C11), 117.04 (C15 & C19), 112.28 (C17), 61.25 (C13), 51.66 (C10), 40.43 (C8), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 416 (M^++2, 6), 414 (M^+, 6), 243 (10), 215 (77), 187 (6), 172 (14), 174 (13), 162 (48), 145 (10), 134 (20), 117 (15), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}BrN_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 415.0764, encontrado 415.0761.

6.5.20. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-cianofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**32**)

Rendimiento: 313.8 mg (87%); polvo incoloro. **m.p.** 135 – 137 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3291, 3144, 3086, 2230, 1654, 1604, 1561, 1507, 1255, 1218, 1177, 996, 828, 747, 700. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 8.20 (s, 1H, C11**H**), 7.81 – 7.78 (m, 2H, C16**H** & C18**H**)), 7.32 – 7.29 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.27 – 7.19 (m, 5H, C2**H** & C4**H**; C3**H**, C15**H** & C19**H**), 5.28 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.11 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.35 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.23 (C9), 161.50 (C14), 141.61 (C12), 139.16 (C6), 134.20 (C16 & C18), 128.64 (C1 & C5), 128.37 (C2 & C4), 126.41 (C11), 126.19 (C3), 119.11 (C20), 115.81 (C15 & C19), 103.14 (C17), 61.41 (C13), 51.67 (C10), 40.43 (C8), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 361 (M^+, 6), 243 (19), 215 (49), 187 (6), 162 (49), 157 (13), 134 (22), 117 (15), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$ 362.1612, encontrado 362.1607.

6.5.21. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-nitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**33**)

Rendimiento: 321.7 mg (84%); polvo incoloro. **m.p.** 144 – 146 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3289, 3138, 1658, 1593, 1563, 1522, 1495, 1341, 1217, 1113, 993, 843, 746, 701. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$ +DMSO-δ_6) δ 8.24 – 8.17 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 7.92 (s, 1H, C11**H**), 7.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, N**H**), 7.32 – 7.25 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.24 – 7.17 (m, 1H, C3**H**), 7.19 – 7.14 (m, 2H, C2**H** & C4**H**), 7.14 – 7.07 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.30 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.05 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, $CDCl_3$ +DMSO-δ_6) δ 164.83 (C9), 163.02 (C14), 142.33 (C12), 141.48 (C17), 138.55 (C6), 128.49 (C1 & C5), 128.29 (C2 & C4), 126.18 (C3), 125.64 (C16 & C18), 124.76 (C11), 114.68 (C15 & C19), 62.07 (C13), 52.32 (C10), 40.71 (C8), 35.07 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 381 (M^+, 3), 290 (5), 243 (9), 215 (36), 162 (49), 134 (19), 117 (14), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}N_5O_4^+$ $[M+H]^+$ 382.1510, encontrado 382.1501.

6.5.22. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((2,4-dinitrofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**34**)

Rendimiento: 332.8 mg (78%); polvo incoloro. **m.p.** 141 – 142 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3293, 3113, 1658, 1606, 1560, 1527, 1340, 1276, 1154, 1056, 973, 697. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C16**H**), 8.54 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H, C18**H**), 8.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, N**H**), 8.23 (s, 1H, C11**H**), 7.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, C19**H**), 7.33 – 7.17 (m, 5H, C2**H** & C4**H**,

C1**H** & C5**H**; C3**H**), 5.56 (s, 2H, C13**H₂**), 5.11 (s, 2H, C10**H₂**), 3.34 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.15 (C9), 155.19 (C14), 140.58 (C12), 139.86 (C17), 139.14 (C6), 138.83 (C15), 129.11 (C18), 128.62 (C1 & C5), 128.35 (C2 & C4), 126.82 (C11), 126.16 (C3), 121.11 (C16), 116.18 (C19), 63.55 (C13), 51.68 (C10), 40.41 (C8), 34.90 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 426 (M^+, 3), 335 (3), 320 (6), 184 (13), 154 (8), 104 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{19}N_6O_6^+$ $[M+H]^+$ 427.1361, encontrado 427.1367.

6.5.23. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((*p*-toliloxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**35**)

Rendimiento: 303.0 mg (87%); polvo incoloro. **m.p.** 140 – 142 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3303, 3140, 3091, 1662, 1554, 1511, 1249, 1054, 1046, 809, 697. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, N**H**), 8.13 (s, 1H, C11**H**), 7.32 – 7.27 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.23 – 7.19 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 7.11 – 7.08 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 6.96 – 6.92 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.11 (s, 2H, C13**H₂**), 5.09 (s, 2H, C10**H₂**), 3.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C7**H₂**), 2.23 (s, 3H, C20**H₃**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.27 (C9), 155.98 (C14), 142.59 (C12), 139.17 (C6), 129.83 (C16 & C18), 129.46 (C17), 128.64 (C1 & C5), 128.37 (C2 & C4), 126.18 (C3), 125.90 (C11), 114.49 (C15 & C19), 60.98 (C13), 51.63 (C10), 40.41 (C8), 34.91 (C7), 20.08 (C20). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 350 (M^+, 23), 243 (4), 215 (100), 187 (4), 174 (8), 162 (30), 145 (18), 134 (16), 117 (14), 105 (95) (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{23}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 351.1816, encontrado 351.1812.

6.5.24. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-hidroxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**36**)

Rendimiento: 322.1 mg (91%); polvo incoloro. **m.p.** 166 – 167 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3437, 3298, 3141, 3093, 1662, 1555, 1510, 1453, 1368, 1236, 1217, 1057, 1044, 822, 739, 697. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.95 (s, 1H, O**H**), 8.43 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, N**H**), 8.10 (s, 1H, C11**H**), 7.32 – 7.26 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.26 – 7.19 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 6.88 – 6.84 (m, 2H, C16**H** & C18**H**), 6.71 – 6.67 (m, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.08 (s, 2H, C10**H₂**), 5.03 (s, 2H, C13**H₂**), 3.35 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, C8**H₂**), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H₂**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.29 (C9), 151.45 (C14), 150.95 (C17), 142.84 (C12), 139.18 (C6), 128.65 (C1 & C5), 128.38 (C2 & C4), 126.19 (C3), 125.82 (C11), 115.73 (C15 & C19), 115.67 (C16 & C18), 61.57

(C13), 51.64 (C10), 40.42 (C8), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 352 (M^+, 21), 244 (4), 215 (100), 187 (4), 176 (6), 162 (28), 148 (14), 134 (16), 117 (11), 110 (48), 105 (75). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$ 353.1608, encontrado 353.1615.

6.5.25. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-acetamidofenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**37**)

Rendimiento: 367.0 mg (93%); polvo incoloro. **m.p.** 175 – 177 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3283, 3195, 3105, 1664, 1605, 1548, 1511, 1242, 1221, 1061, 1033, 1017, 824, 749, 699. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 9.79 (s, 1H, N_{Ar}**H**), 8.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, N**H**), 8.13 (s, 1H, C11**H**), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C16**H** & C18**H**), 7.31 – 7.28 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.24 – 7.17 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C15**H** & C19**H**), 5.10 (s, 2H, C13**H_2**), 5.08 (s, 2H, C10**H_2**), 3.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, C8**H_2**), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, C7**H_2**), 2.01 (s, 3H, C21**H_3**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 167.77 (C20), 165.27 (C9), 153.81 (C14), 142.55 (C12), 139.17 (C6), 132.85 (C17), 128.64 (C1 & C5), 128.37 (C2 & C4), 126.18 (C3), 125.98 (C11), 120.48 (C16 & C18), 114.67 (C15 & C19), 61.16 (C13), 51.64 (C10), 40.41 (C8), 34.91 (C7), 23.81 (C21). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 393 (M^+, 41), 244 (5), 215 (100), 189 (12), 162 (27), 151 (69), 134 (17), 117 (12), 109 (89), 105 (79). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{21}H_{24}N_5O_3^+$ $[M+H]^+$ 394.1874, encontrado 394.1868.

6.5.26. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((3-isopropil-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**38**)

Rendimiento: 363.8 mg (93%); polvo incoloro. **m.p.** 112 – 113 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3283, 3139, 3106, 2958, 2870, 1660, 1592, 1558, 1452, 1289, 1253, 1157, 1043, 842, 742, 699. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, N**H**), 8.13 (s, 1H, C11**H**), 7.32 – 7.28 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.24 – 7.19 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 6.71 – 6.62 (m, 3H, C15**H**, C17**H**; C19**H**), 5.11 (s, 2H, C13**H_2**), 5.09 (s, 2H, C10**H_2**), 3.35 (q, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 2H, C8**H_2**), 2.82 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H, C20**H**), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C7**H_2**), 2.26 (s, 3H, C22**H_3**), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, 2C21**H_3**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.27 (C9), 158.19 (C14), 149.88 (C16), 142.64 (C12), 139.17 (C6), 138.64 (C18), 128.64 (C1 & C5), 128.36 (C2 & C4), 126.17 (C3), 125.90 (C11), 119.69 (C17), 112.42 (C19), 110.02 (C15), 60.82 (C13), 51.64 (C10), 40.42 (C8), 34.92 (C7), 33.45 (C20), 23.82 (C21), 21.27 (C22). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 392 (M^+,

44), 244 (5), 215 (100), 187 (8), 162 (23), 150 (26), 135 (33), 117 (11), 105 (64). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{23}H_{29}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 393.2285, encontrado 393.2289.

6.5.27. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((4-formil-2-metoxifenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**39**)

Rendimiento: 334.4 mg (92%); polvo incoloro. **m.p.** 129 – 130 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3289, 1684, 1658, 1588, 1566, 1511, 1284, 1265, 1137, 1035, 816, 727, 696. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 9.86 (s, 1H, C20**H**), 8.46 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, N**H**), 8.21 (s, 1H, C11**H**), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, C18**H**), 7.43 – 7.40 (m, 2H, C16**H**, C19**H**), 7.32 – 7.28 (m, 2H, C2**H** & C4**H**), 7.24 – 7.19 (m, 3H, C1**H** & C5**H**, C3**H**), 5.28 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.11 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.82 (s, 3H, C21**H$_3$**), 3.35 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C7**H**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 191.43 (C20), 165.28 (C9), 152.91 (C14), 149.31 (C15), 141.70 (C12), 139.18 (C6), 129.92 (C17), 128.65 (C1 & C5), 128.39 (C2 & C4), 126.53 (C11), 126.21 (C3), 125.88 (C18), 112.54 (C19), 109.69 (C16), 61.68 (C13), 55.48 (C21), 51.67 (C10), 40.44 (C8), 34.92 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 394 (M^+, 7), 363 (4), 243 (6), 215 (85), 187 (5), 162 (44), 151 (25), 134 (22), 117 (14), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{21}H_{23}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$ 395.1714, encontrado 395.1707.

6.5.28. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((1*H*-indol-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**40**)

Rendimiento: 331.5 mg (92%); polvo incoloro. **m.p.** 145 – 147 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3305, 3136, 1660, 1561, 1254, 1051, 735, 698. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.41 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, N**H**), 7.96 (s, 1H, C11**H**), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C20**H**), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C17**H**), 7.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, C14**H**), 7.30 – 7.26 (m, 2H, C1**H** & C5**H**), 7.23 – 7.18 (m, 3H, C2**H** & C4**H**; C3**H**), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C19**H**), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C18**H**), 6.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, C15**H**), 5.48 (s, 2H, C13**H$_2$**), 5.03 (s, 2H, C10**H$_2$**), 3.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, C8**H$_2$**), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C7**H$_2$**). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.19 (C9), 143.40 (C12), 139.11 (C6), 135.53 (C21), 128.59 (C1 & C5), 128.56 (C14), 128.32 (C2 & C4), 128.21 (C16), 126.13 (C3), 124.68 (C11), 121.08 (C19), 120.36 (C17), 119.08 (C18), 110.08 (C20), 100.92 (C15), 51.57 (C10), 40.74 (C13), 40.35 (C8), 34.86 (C7). **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 359 (M^+, 92), 331 (5), 268 (5), 255 (10), 215 (15), 183 (20), 169 (14), 154 (33), 130 (20), 117 (100), 105 (73). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{21}H_{22}N_5O^+$ $[M+H]^+$ 360.1819, encontrado 360.1811.

6.5.29. Caracterización espectroscópica para 2-(4-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenetilacetamida (**41**)

Rendimiento: 342.4 mg (95%); polvo incoloro. **m.p.** 212 – 213 °C. **IR** (ATR, ν_{max} cm^{-1}): 3230, 3062, 1666, 1572, 1492, 1257, 1052, 740, 700. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-δ_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33 – 7.13 (m, 7H), 5.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (126 MHz, DMSO-δ_6) δ 165.17, 141.95, 139.12, 128.60, 128.33, 126.15, 125.18, 122.60, 121.06, 120.45, 112.47, 51.63, 40.37, 34.87. **MS** (EI) *m/z* (intensidad relativa, %) 360 (M^+, 85), 269 (13), 256 (25), 214 (58), 184 (33), 170 (40), 157 (72), 131 (27), 119 (76), 105 (100). **HRMS** (ESI) *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}N_6O^+$ $[M+H]^+$ 361.1771, encontrado 361.1764.

6.6. Colección de datos de rayos X, solución y refinamiento de estructuras

Los monocristales de los compuestos se obtuvieron por evaporación lenta en una solución de acetato de etilo, fueron montados en un gancho de *nylon* y enfriado bajo un flujo de nitrógeno a 100 o 130 K en un difractómetro Bruker APEX DUO equipado con un detector CCD Apex II o en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini "A" con detector CCD, se emplearon como fuente de irradiación MoKα (λ= 0.71073 Å) o CuKα (λ= 1.54184 Å) con monocromador. Los fotogramas se recolectaron utilizando escaneo omega y se integraron con *SAINT* (Bruker) [63] o CrysAlis Pro y CrysAlis RED (Agilent) [64], se aplicó la corrección por absorción *multi-scan* (SADABS) [63] o absorción analítica numérica [65]. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos con *ShelXS* [66] y refinados usando mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 con *ShelXL* [67]. Se emplearon WinGX [68] o ShelXle [69] como interfaz gráfica de usuario. Los factores *R* ponderados, *Rw* y todos los indicadores de bondad de ajuste se basan en F^2. Todos los átomos diferentes a los átomos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente, mientras que todos los átomos de hidrógeno enlazados a C se colocaron en sus posiciones calculadas y luego se refinaron utilizando el modelo de conducción. Los átomos de H enlazados a N u O se localizaron en un mapa de diferencia de Fourier, se restringieron mediante el comando *DFIX* a una distancia de enlace para *N–H* o *O–H* de 0.85(2) Å y refinados isotrópicamente con $U_{iso}(H) = 1.5\ U_{eq}$. Los átomos desordenados se refinaron utilizando la geometría (*SADI*, *SAME*) y restricciones U_{ij} (*SIMU*, *DELU*) implementado en *ShelXL*.

Los datos cristalinos y los detalles relativos al refinamiento estructural Figuran en la Tabla A1. El diagrama de la molécula y el esquema tridimensional de la estructura cristalina se obtienen utilizando los programas *Ortep for Windows* [68], Mercury [70] o ShelXle [69].

6.7. Cálculos químico-cuánticos

Los cálculos de química cuántica se realizaron con los programas Gaussian 09 [71] u Orca [72]. La geometría de la estructura cristalina se utilizó como modelo de partida para la optimización y en el caso de no contar con las posiciones atómicas, se partió de un compuesto estructuralmente cercano para iniciar la optimización. Se calcularon las frecuencias vibracionales para la estructura optimizada y no se obtuvieron frecuencias imaginarias, salvo para los estados de transición donde únicamente se presentó una frecuencia imaginaria. Para realizar los cálculos, se utilizaron los funcionales de la densidad electrónica (DFT) B3LYP [73], ωB97X-D [74], ωB97M-V [75] y DSD-PBEP86-D3(BJ) [76] y los con conjuntos de bases de Pople (6–311++G(*d,p*)) [77] y Ahlrichs (Def2-TZVPP) [78,79].

El análisis de superficie Hirshfeld (HSA) mapeados con d_{norm} y los gráficos bidimensionales de huellas dactilares (FP) [80–82] se generaron a partir del archivo de información cristalográfica (CIF) utilizando Crystal Explorer 21.5 [83] o Multiwfn 3.8 [84].

Los análisis de teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) [85] y de interacciones no covalentes (NCI) [86] se han realizado mediante Multiwfn 3.8 [84] al mismo nivel de teoría de las estructuras optimizadas y visualizadas utilizando el programa VMD 1.9.4 [87], mientras que el gráfico correspondiente se generó con GNUplot 5.4 [88].

6.8. Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular de los derivados triazólicos se realizaron utilizando la estructura cristalina de la proteasa principal ($3CL^{pro}$) [89], la proteasa tipo papaína (PL^{pro}) [90] y la helicasa [91] del SARS-CoV-2 (código PDB: 6LU7, 7CMD y 7NNG respectivamente) recuperados de *RCSB Protein Data Bank* (https://www.rcsb.org). El protocolo de acoplamiento molecular se realizó utilizando AutoDock Tools (versión 1.5.6) con AutoGrid4, AutoDock4 y Raccoon [92,93]. Para la preparación de la proteína, se eliminaron las moléculas de agua, dimetilsulfóxido, cloruro, fosfato, iones de zinc y ligante co-cristalizado. Se mantuvieron únicamente los átomos de hidrógenos polares de la proteína, se calcularon las cargas atómicas por el método de Kollman, se retiraron los átomos de hidrógeno no polares y se guardó la información en el formato PDBQT.

Para la preparación de los ligantes, se calcularon las cargas atómicas por el método de Gasteiger, se retiraron los átomos de hidrógeno no polares, luego se definieron los enlaces rotatorios de los ligantes por defecto del programa y se guardó la información en el formato PDBQT. Los parámetros seleccionados para la enzima diana en los estudios para el acoplamiento molecular se enumeran en la Tabla 1. Para los cálculos de acoplamiento, se empleó el algoritmo genético lamarckiano. En general, los parámetros de acoplamiento se mantuvieron en sus valores por defecto. La energía libre de unión más baja y la constante de inhibición (K*i*) más baja se tuvieron en cuenta para elegir la pose de unión más favorable. Los diagramas 2D de interacción ligante-proteína se generaron utilizando LigPlot+ v.2.2.5 [94].

Tabla 1.

Parámetros seleccionados para la enzima diana en los estudios de acoplamiento molecular y RMSD de la validación.

Enzima diana	Número de puntos *grid* [npts]	Coordenadas xyz del centro	Espaciado de los puntos *grid* [Å]	RMSD [Å] (s)
$3CL^{pro}$ (6LU7)	32×60×38	-9.786, 11.527, 68.278	0.375	3.93(0.63)
PL^{pro} (7CMD)	40×40×40	-33.866, -11.293, -30.009	0.375	0.65(0.17)
Helicasa (7NNG)	40×40×40	-10.569, 2.354, -76.157	0.375	1.26(0.21)

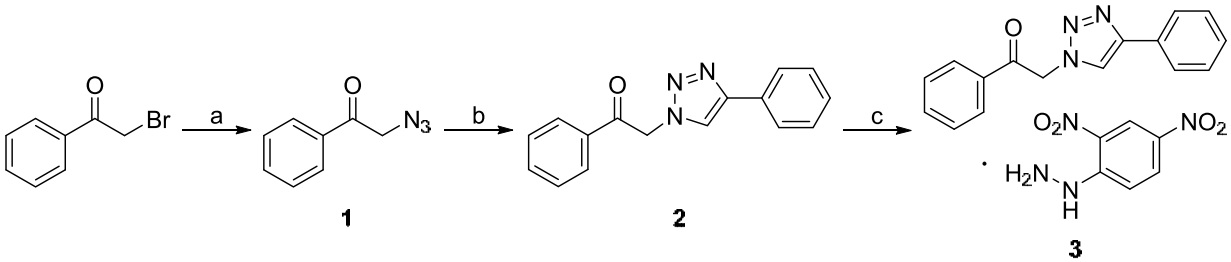
La validación del protocolo de acoplamiento molecular se realizó mediante la estrategia de reacoplamiento (*redocking*) del ligante cocristalizado a partir de 300 poses. La precisión del protocolo de acoplamiento se evaluó mediante el valor RMSD, que se calculó mediante la diferencia entre las posturas original y del reacoplamiento.

7. Resultados y Discusión

7.1. α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona y su cocristal con DNPH

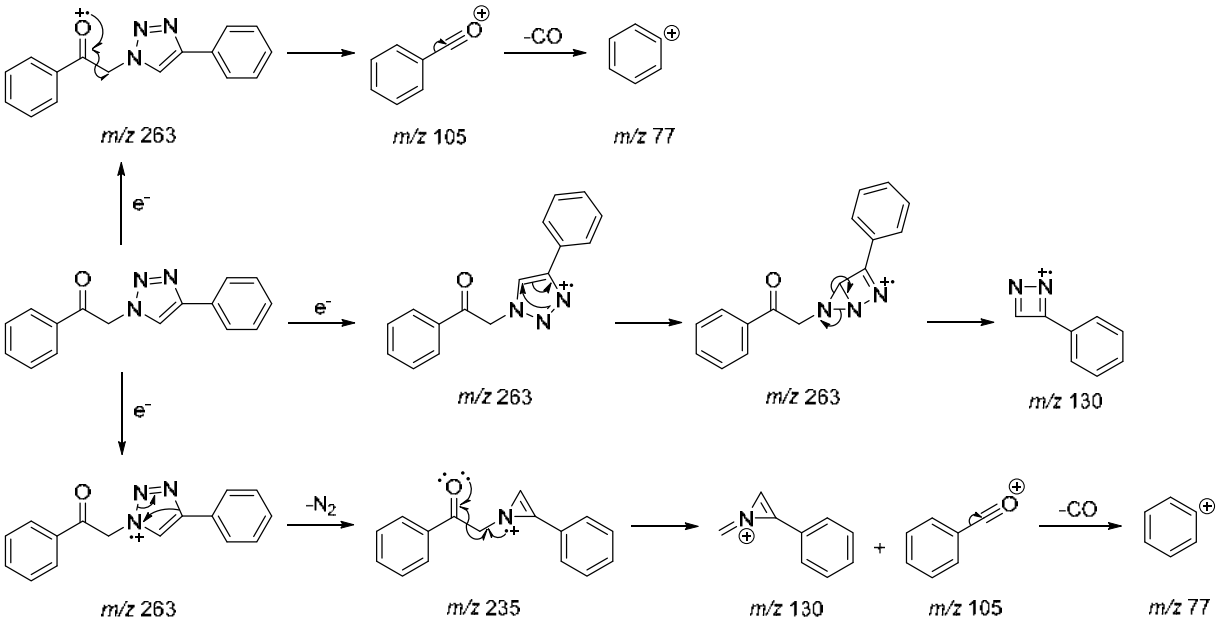
7.1.1. Síntesis

Se obtuvieron el derivado 1,2,3-triazol **2** y el cocristal **3** a partir de una ruta sintética representada en el Esquema 1. De esta forma, la azida de fenacilo **1** se sintetizó a partir de la reacción de bromuro de fenacilo y azida sódica con un rendimiento del 96%. El tratamiento de la azida **1** con fenilacetileno en presencia de cantidades catalíticas de $CuSO_4$/ácido ascórbico produjo 1-fenil-2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etanona **2** en un rendimiento del 82%.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: (a) NaN_3, acetona-H_2O. (b) fenilacetileno, ácido L-ascórbico, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $NaHCO_3$, ^{t}BuOH-H_2O, temperatura ambiente. (c) DNPH, AcOEt, AcOH, temperatura ambiente.

Una característica distintiva observada en el espectro de espectrometría de masas de la α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona **2** es la aparición de iones específicos en *m/z* 130 y en *m/z* 105, picos secundarios al pico base (*m/z* 77). En el esquema 2, se describe un probable mecanismo de fragmentación que considera dos posibles patrones de fragmentación para racionalizar la formación de *m/z* 130. En la primera etapa, las acetofenonas no dan origen al ion tropilio [95]; por otra parte, la formación del catión azirinilo (*m/z* 130) a partir de una extrusión consecutiva de N_2, seguida de una escisión del enlace $PhCO–CH_2$, se propone como una primera aproximación de acuerdo con trabajos previos de nuestro grupo de investigación [96]. Una vía mecanística alternativa implica la eliminación de un nitreno de fenacilo y la subsecuente formación del catión radical 3-fenil-1,2-diazeta (*m/z* 130) [97]. El pico base registrado en el espectro de masas a *m/z* 105 está relacionado con la formación del ion acilio 5 derivado de la conocida fragmentación de la arilcetona.



Esquema 2. Propuesta de mecanismo de fragmentación de la α-(1,2,3-triazolil)acetofenona **2.**

Un análisis de los espectros IR determinados en el compuesto **2** y en el cocristal **3** reveló diferencias sutiles, pero importantes. Por ejemplo, las vibraciones de estiramiento del enlace C-H correspondientes a las bandas de absorción del grupo metileno en la α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona **2** se asignan a 2980 y 2933 cm^{-1} [98], mientras que este tipo de bandas de absorción se observa a 3010 y 2938 cm^{-1} en el espectro IR del cocristal **3** (Figura 9). Se observó un comportamiento similar cuando se comparó la vibración de estiramiento C-H aromática a 3088 cm^{-1} en el espectro del compuesto **2** con la banda de vibración respectiva a 3110 cm^{-1} en el espectro del cocristal **3**. Estos desplazamientos de las bandas IR sugieren un tipo de interacción en el cocristal en comparación con el componente único, en la que probablemente intervienen tanto los metilenos como las moléculas aromáticas en la formación de un sintetizador supramolecular en el cocristal **3**, similar al descrito por Saha y Desiraju, que encontraron una correlación entre algunos desplazamientos de las bandas de absorción de amidas y la formación de sintetizadores supramoleculares ácido-amida en cocristales de ácidos aromáticos y amidas primarias [99].

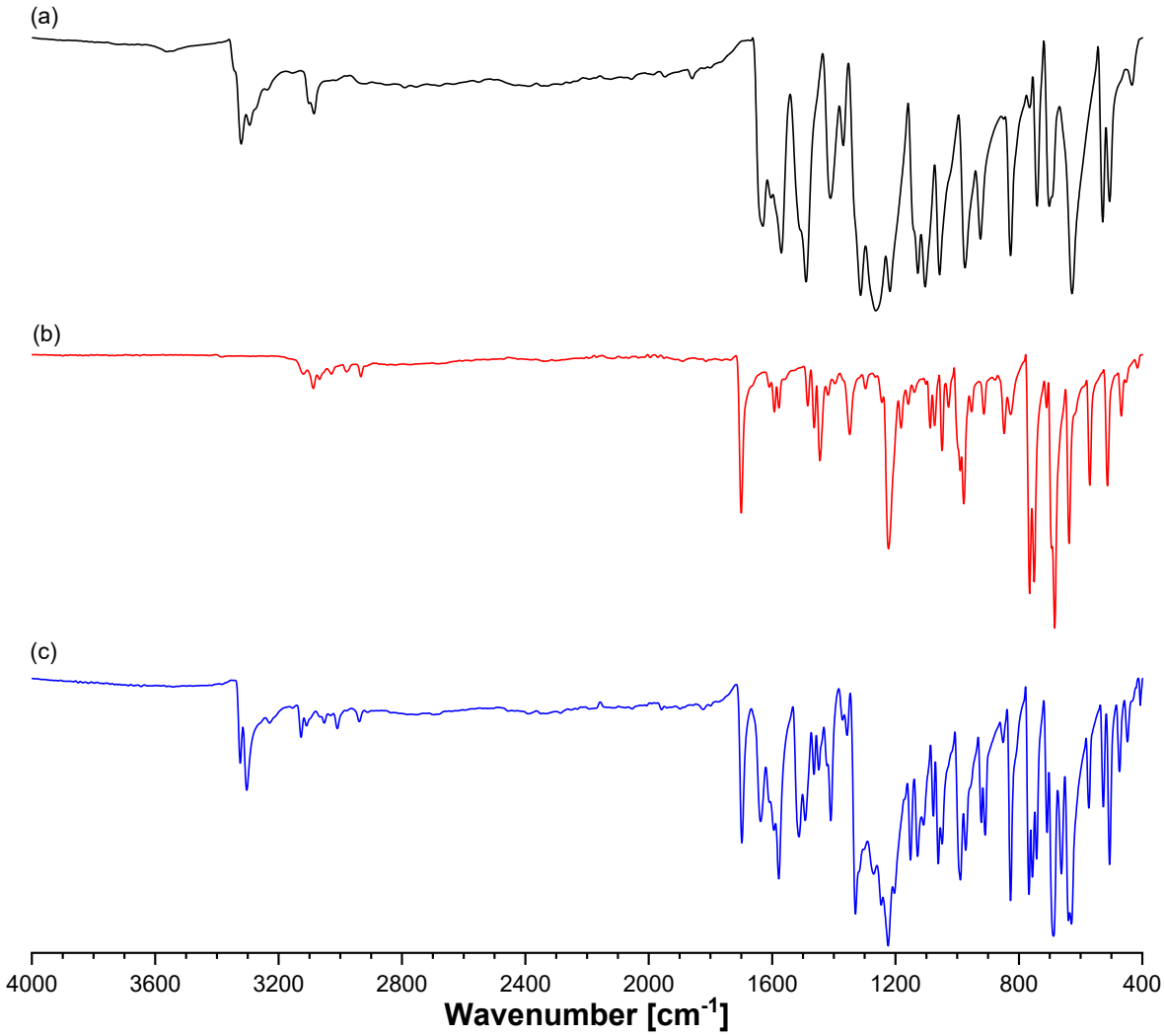


Figura 9. Espectro de IR (ATR) de (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3**.

La vibración de estiramiento simétrica y asimétrica para NH_2 en el grupo hidracina son fácilmente distinguibles, la vibración de estiramiento asimétrica NH_2 tiene una frecuencia ligeramente más alta y una intensidad más baja [100]; para la DNPH, las frecuencias fueron observadas en 3345 y 3294 cm^{-1}, respectivamente, sin embargo en el cocristal **3** solamente la vibración de estiramiento simétrica NH_2 fue observada a 3304 cm^{-1}. La vibración de estiramiento N–H fueron encontradas en 3321 y en 3325 cm^{-1} para la **DNPH** y cocristal **3**, respectivamente.

En el cocristal **3** la frecuencia de la vibración de estiramiento del carbonilo se observó a 1698 cm^{-1}, mientras que en el compuesto **2** se observó a 1700 cm^{-1}. La pequeña desviación entre **3** y **2** se debe a la posibilidad de enlace de hidrógeno N5−H5A···O1.

De acuerdo con la bibliografía [101], los compuestos nitro aromáticos presentan una fuerte absorción debida a las vibraciones de estiramiento simétricas y asimétricas del grupo NO_2 en las regiones de 1560 a 1490 y de 1360 a 1310 cm^{-1}, respectivamente. En el cocristal **3**, las bandas a 1609 y 1578, y 1372 y 1319 cm^{-1} corresponden a estiramientos simétricos y asimétricos del grupo NO_2, respectivamente, así como los valores encontrados para la DNPH fueron 1604 y 1570, y 1370 y 1313 cm^{-1}.

El espectro de RMN de ^1H para el cocristal **3** mostró una señal simple característica en δ 8.52 ppm [96], relativa al átomo de hidrógeno triazólico, y dos señales simples anchas a δ 10.00 y 5.05 ppm correspondientes a los átomos de hidrógeno de las moléculas de hidracina NH y NH_2, respectivamente; además, la señal simple en δ 6.26 ppm corresponde al grupo metileno, Figura 10. En el espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$, la presencia de C═O se confirma por la señal a δ 192.2 ppm [102], el átomo de carbono aromático unido al grupo hidracina se observó a δ 149.2 ppm, mientras que las señales de carbono características del anillo triazólico (C═C−H) se observaron a δ 146.3 y 123.1 ppm [96,103], respectivamente. A bajas frecuencias, la señal a δ 56.0 ppm corresponde al grupo metileno, Figura 11. La asignación completa se corroboró mediante experimentos bidimensionales de RMN. En la solución DMSO-d_6 de **3**, la interacción no covalente dominante fue la del grupo NH_2 de la hidracina y el agua.

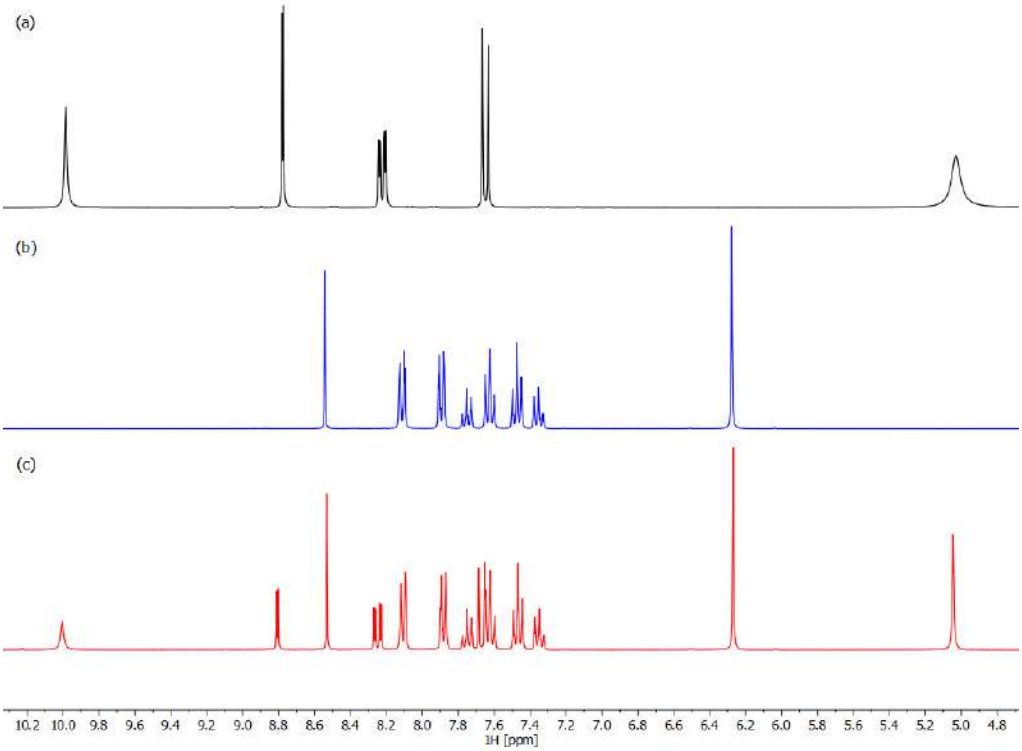


Figura 10. Espectros de ^{1}H NMR (300 MHz) de (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3** en DMSO-*d*$_6$.

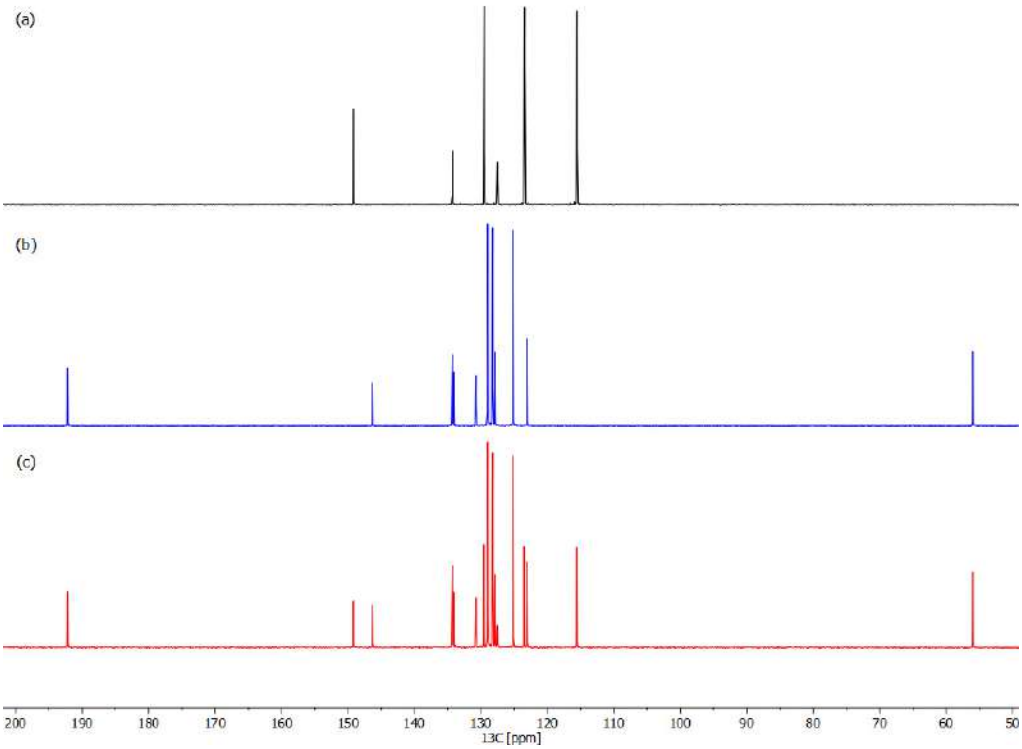


Figura 11. Espectros de ^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz) de (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3** en DMSO-*d*$_6$.

7.1.2. Estructura Cristalina

A partir de una solución de AcOEt tras la evaporación lenta a temperatura ambiente, se obtuvieron cristales adecuados del compuesto **2** y del cocristal **3** para realizar estudios de difracción de rayos X de monocristal en estos compuestos y confirmar los resultados espectrométricos y espectroscópicos. En la tabla 2, se resumen los datos cristalográficos y los parámetros de refinamiento estructural del compuesto **2** y del cocristal **3**.

Tabla 2.

Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **2** y el cocristal **3**.

Código de Identificación	**2**	**3**
Formula empírica	$C_{16}H_{13}N_3O$	$C_{22}H_{19}N_7O_5$
Masa molecular [g mol^{-1}]	263.29	461.44
Tamaño del cristal [mm^3]	0.160×0.185×0.318	0.240×0.265×0.329
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	$Pca2_1$	$P2_1/c$
***a* [Å]**	12.7838(4)	15.6135(3)
***b* [Å]**	5.4355(2)	7.39080(10)
c [Å]	36.7745(11)	18.1724(3)
***α* [°]**	90	90
***β* [°]**	90	100.2200(10)
***γ* [°]**	90	90
Volumen [Å^3]	2555.33(15)	2063.76(6)
Z	8	4
Temperatura [K]	100(2)	100(2)
Tipo de radiación	CuKα	CuKα
Densidad [Mgm^{-3}]	1.369	1.485
Coeficiente absorción [mm^{-1}]	0.711	0.915
F(000)	1104	960
Θ [°]	2.403 – 70.045	4.946 – 70.064
Intervalos *hkl*	$-15 \le h \le 15$ $-6 \le k \le 6$ $-44 \le l \le 44$	$-19 \le h \le 19$ $-8 \le k \le 9$ $-22 \le l \le 22$
Reflexiones colectas	40151	34913
Reflexiones únicas	4853 / 4851	3894 / 3835
R_{int}	0.0337	0.0291
Datos/restricciones/parámetros	4853 / 1 / 362	3894 / 4 / 316
Índice de correlación final *R* [*I*>2σ(*I*)]	*R*1 = 0.0309, *wR*2 = 0.0829	*R*1 = 0.0318, *wR*2 = 0.0820
Índice R (Todos los datos)	*R*1 = 0.0309, *wR*2 = 0.0829	*R*1 = 0.0322, *wR*2 = 0.0823
Bondad de ajuste en F^2	1.080	1.047
Corrección de la absorción	Multi-scan	Multi-scan
Mayor diferencia pico y hueco [e Å^{-3}]	0.262/–0.199	0.245/–0.234

Tabla 3.

Geometría de los enlaces de hidrógeno (Å, °) de los compuestos **2** y el cocristal **3**.

D—H···A	*d*(D—H)	*d*(H···A)	*d*(D···A)	∠D—H···A	Código de simetría
Compuesto 2					
C10—H10···N2	0.95	2.59	3.477(3)	155.3	*x*, *y*+1, *z*
C10—H10···N3	0.95	2.36	3.305(3)	172.9	*x*, *y*+1, *z*
C26—H26···N5	0.95	2.88	3.659(3)	140.6	*x*, *y*−1, *z*
C26—H26···N6	0.95	2.39	3.289(3)	157.4	*x*, *y*−1, *z*
C3—H3···Cg5	0.95	2.95	3.667(2)	133	−*x*, −*y*+1, *z*+1/2
C8—H8A···Cg2	0.99	2.77	3.676(2)	152	*x*, *y*−1, *z*
C14—H14···Cg6	0.95	2.93	3.767(2)	148	−*x*+1/2, *y*+1, *z*+1/2
C19—H19···Cg2	0.95	2.94	3.666(2)	135	−*x*, −*y*, *z*−1/2
C24—H24B···Cg5	0.99	2.84	3.705(2)	146	*x*, *y*+1, *z*
C30—H30···Cg3	0.95	2.70	3.487(2)	141	*x*, *y*+1, *z*
C31—H31···Cg4	0.95	2.82	3.529(3)	132	−*x*+1/2, *y*+2, *z*+1/2
Cocristal 3					
N4—H4A···O1	0.873(8)	2.377(11)	3.0979(13)	140.2(12)	−*x*+1, *y*+1/2, −*z*+1/2
N4—H4A···N2	0.873(8)	2.629(12)	3.2960(13)	134.0(11)	*x*, *y*, *z*
N4—H4B···N2	0.881(8)	2.348(9)	3.0914(14)	142.1(11)	−*x*+1, *y*−1/2, −*z*+1/2
N4—H4B···O2	0.881(8)	2.491(12)	3.1398(12)	130.9(11)	−*x*+1, *y*+1/2, −*z*+1/2
N5—H5A···O1	0.866(9)	2.135(11)	2.8750(12)	143.1(12)	*x*, *y*, *z*
N5—H5A···O2	0.866(9)	2.031(13)	2.6388(12)	126.4(12)	*x*, *y*, *z*
C2—H2···O5	0.95	2.47	3.2363(14)	138.0	*x*+1, *y*, *z*
C8—H8B···N4	0.99	2.49	3.3281(15)	141.9	−*x*+1, *y*+1/2, −*z*+1/2
C8—H8A···O3	0.99	2.25	3.0841(13)	140.6	−*x*+1, −*y*+1, −*z*+1
C16—H16···N3	0.95	2.58	2.9027(15)	100.2	*x*, *y*, *z*
C22—H22···N4	0.95	2.43	2.7723(15)	100.7	*x*, *y*, *z*
C1—H1···N3	0.95	2.63	3.5718(14)	170.1	−*x*+1, *y*−1/2, −*z*+1/2
C5—H5···Cg3	0.95	2.82	3.6112(12)	141	−*x*+1, −*y*+1, −*z*
C13—H13···Cg2	0.95	2.59	3.4666(12)	153	−*x*+1, −*y*, −*z*

El compuesto **2** cristalizó en un sistema ortorrómbico, en el grupo espacial *Pca*2$_1$. En la Figura 12, se muestra un diagrama elipsoidal térmico de la estructura molecular. La unidad asimétrica del compuesto **2** contiene dos moléculas independientes (Z'=2). En el cristal, las moléculas están unidas por enlaces de hidrógeno C−H···N a través de la molécula 1,2,3-triazol e interacciones C−H···π, Figura 13. En la Tabla 3, se detallan las posibles interacciones de enlaces de hidrógeno no convencionales presentes en el cristal. La principal diferencia entre ambas moléculas en la unidad asimétrica es el ángulo de torsión entre el grupo carbonilo y el átomo de nitrógeno del triazol O1−C7−C8−N1 con 23.4(3)°, así como un ángulo de torsión O2−C23−C24−N4 con 16.1(3)°.

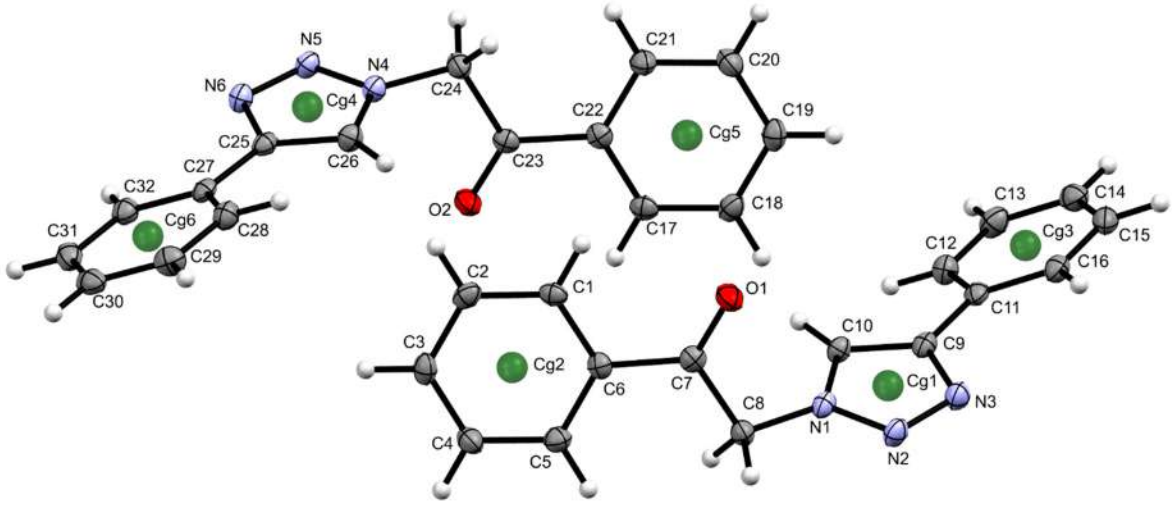


Figura 12. Estructura geométrica del compuesto **2** obtenida por difracción rayos X. Los átomos diferentes al hidrógeno se dibujan como elipsoides de probabilidad al 50 % y los átomos de hidrógeno se dibujan como esferas de radios arbitrarios.

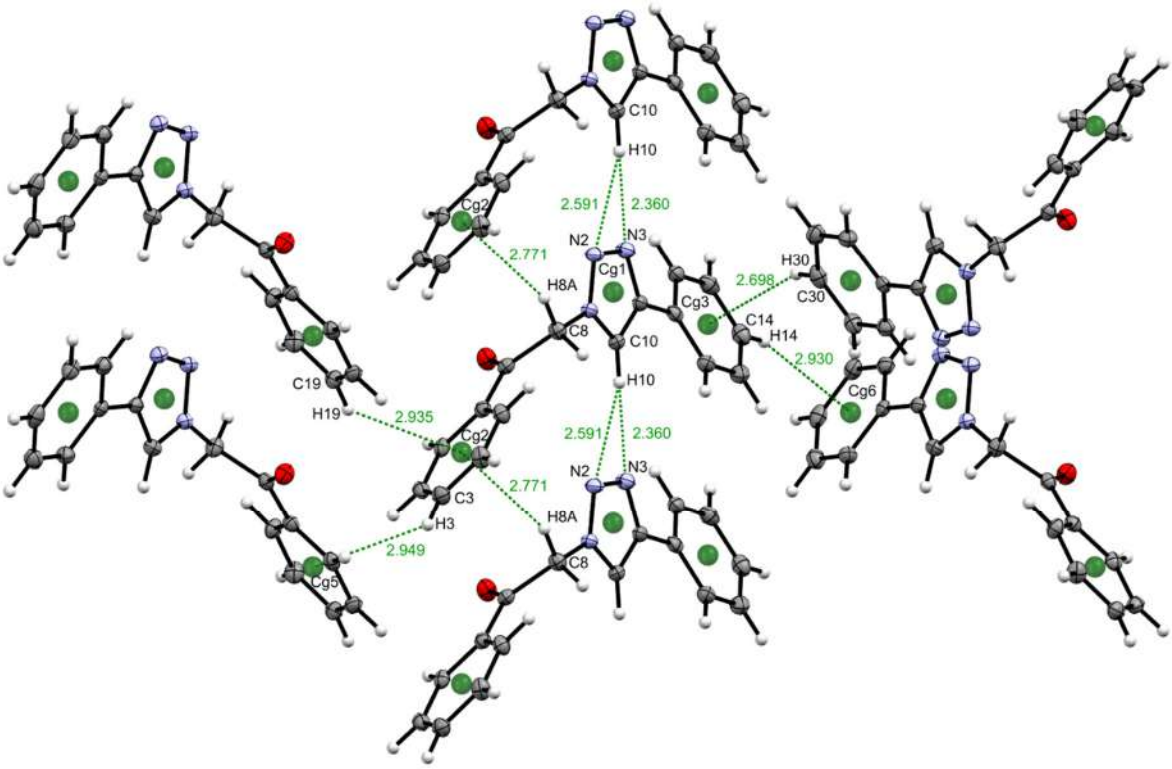


Figura 13. Vista a lo largo del eje *a*, muestra las interacciones C–H···N y C–H···π encontradas en **2**. Las interacciones no covalentes se representan como líneas punteadas. Distancias en Å.

Por otra parte, el cocristal **3** cristalizó en un sistema monoclínico, en el grupo espacial $P2_1/c$. La unidad asimétrica está formada por una molécula del compuesto **2** y una molécula de la **DNPH**. La Figura 14 muestra el diagrama ORTEP del cocristal 3 con la numeración atómica adoptada.

En este cocristal, las moléculas están unidas por enlaces de hidrógeno N−H···O a través del átomo de hidrazina-nitrógeno unido a un anillo fenilo con el átomo de oxígeno de la fracción carbonilo (N5−H5A···O1: 2.135(11) Å; 143.1(12)°) y por enlace de hidrógeno N−H···N a través del otro átomo de nitrógeno de la hidracina restante con los átomos de nitrógeno N2 de la fracción de 1,2,3-triazol (N4−H4A···N2: 2.629(12) Å; 134.0(11)°). Además, en la DNPH se forma un pseudo-anillo de seis miembros a través de un enlace de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno H5A de la hidracina y el átomo de oxígeno O2 de la fracción nitro (N5−H5A···O2: 2.031(13) Å; 126.4(12)°), la longitud del enlace y el ángulo del enlace de hidrógeno intramolecular son comparables con los descritos para el polimorfo monoclínico $P2_1/c$ similar de la **DNPH** [104] y el clorhidrato de la **DNPH** [105]. La Tabla 3 proporciona detalles de las potenciales interacciones de enlace de hidrógeno presentes en el cocristal.

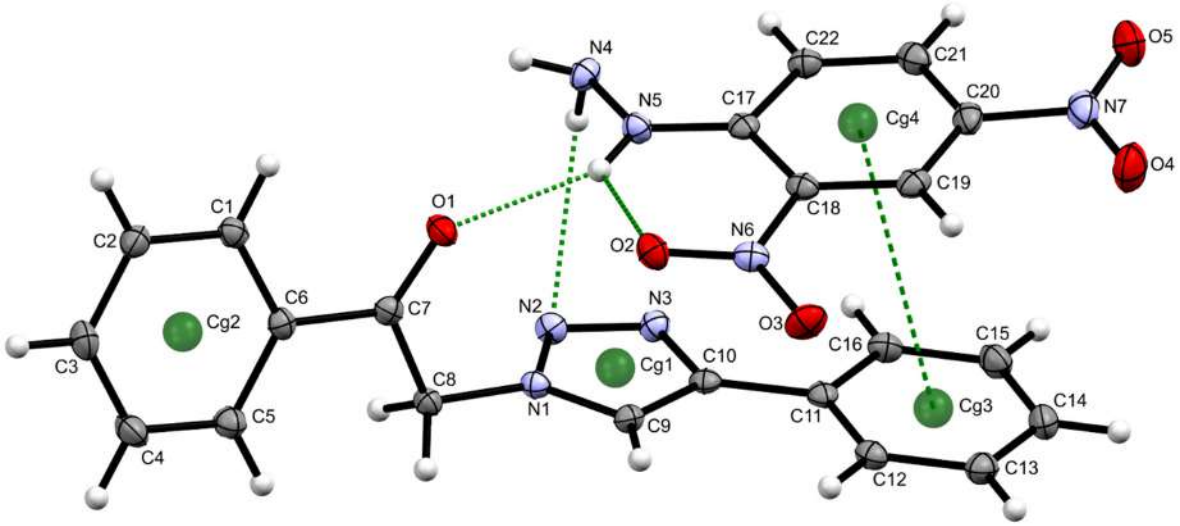


Figura 14. Estructura geométrica del cocristal **3** obtenida por difracción rayos X, Los elipsoides se representan con un nivel de probabilidad del 50%. Las líneas punteadas representan los enlaces de hidrógeno e interacción π–π.

Las interacciones anteriores definen la celda unitaria en el cocristal **3**. Cada molécula de coformador se propaga en el cocristal como una cadena infinita unidimensional a lo largo del eje cristalográfico *b* como se observa en la Figura 15. Estas cadenas están unidas entre sí por las interacciones referidas, destacando un fuerte enlace N–H···O entre el grupo carbonilo y el átomo de nitrógeno N–H dando lugar a una red supramolecular tridimensional.

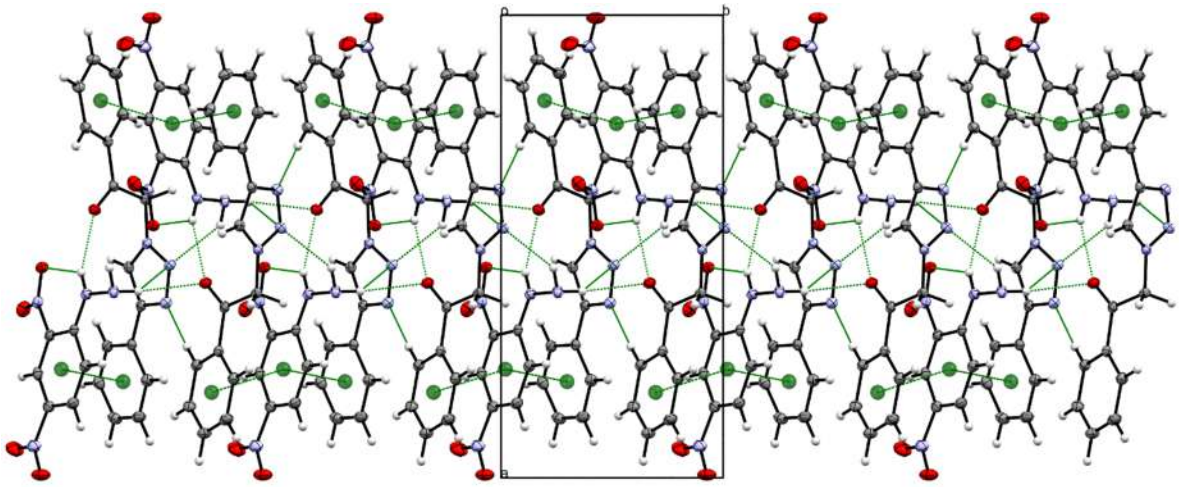


Figura 15. Cadena infinita 1D observada en el cocristal **3**. La interacción no covalente se representa con líneas punteadas.

El cocristal **3** presenta interacciones simétricas C–H···π dando lugar a dímeros entre las unidades del compuesto **2**, Figura 16a-b. Además, dentro de la disposición supramolecular el compuesto **2** mostró interacciones de apilamiento π–π con dos unidades de la **DNPH**, la primera con interacción Cg2···Cg4 con una distancia de 3.7030(7) Å (código de simetría *x*, *y*, *z*) y la segunda con interacción Cg3···Cg4 con una distancia de 3.8828(7) Å (código de simetría −*x*+1, *y*−1/2, −*z*+1/2 y −*x*+1, *y*+1/2, −*z*+1/2, respectivamente), Figura 16c.

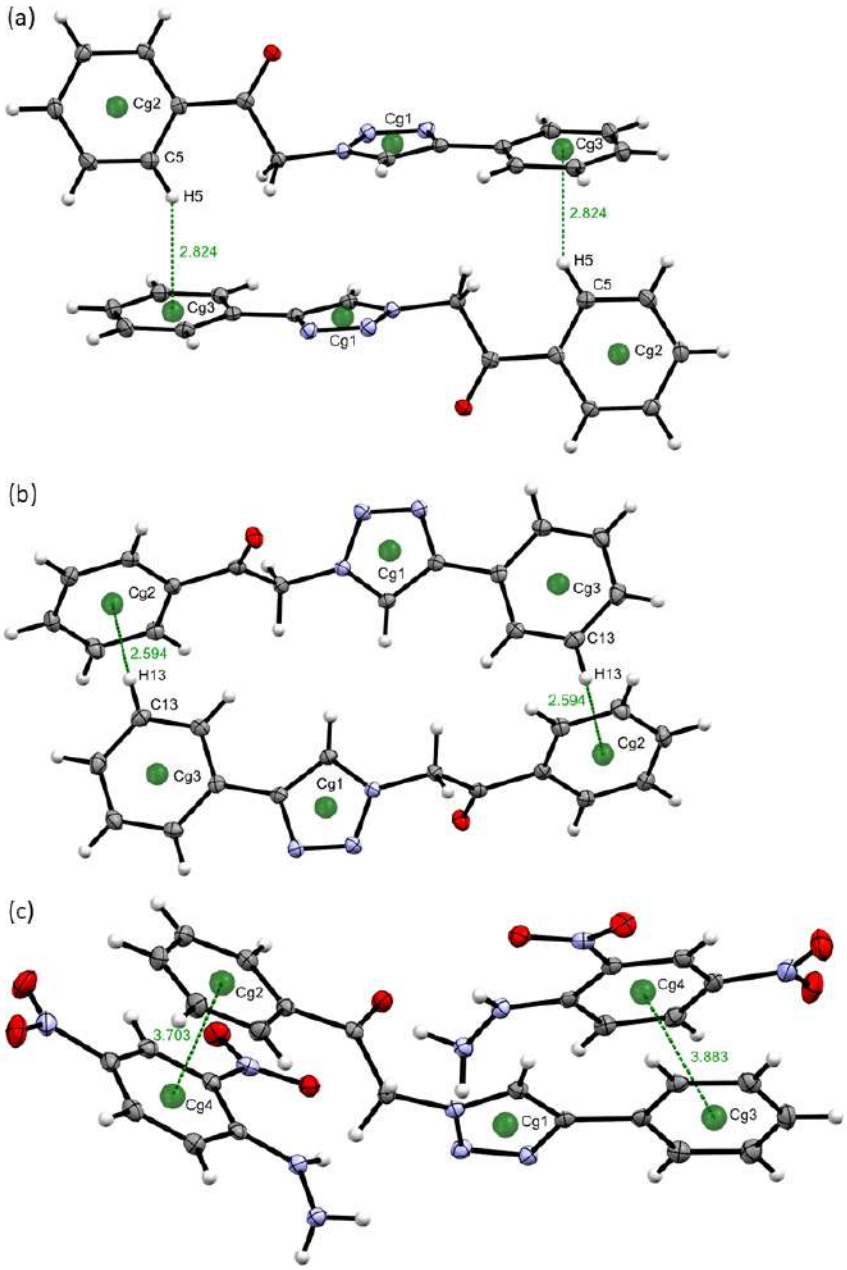


Figura 16. Interacciones de C-H···π (a y b) y apilamiento π-π (c) encontradas en **3**. Distancias en Å.

7.1.3. Análisis de superficie de Hirshfeld (HSA)

El análisis de superficies de Hirshfeld es una herramienta gráfica emergente que proporciona información adicional sobre el contacto intermolecular del cristal, permitiendo una visualización de las interacciones intermoleculares [80]. En este sentido, una vista de las superficies de Hirshfeld para el compuesto **2** y el cocristal **3** mapeadas sobre d_{norm} (superior e inferior), d_i, d_e,

índice de forma y curvatura se muestran en la Figura 17, mostrando puntos rojos que indican contactos de alta intensidad e interacciones más cercanas. En el caso del compuesto **2** y del cocristal **3**, estas interacciones están asociadas a enlaces de hidrógeno intermoleculares: el enlace de hidrógeno C–H···N en el compuesto **2** y los enlaces de hidrógeno N–H···O y N–H···N para el cocristal **3**.

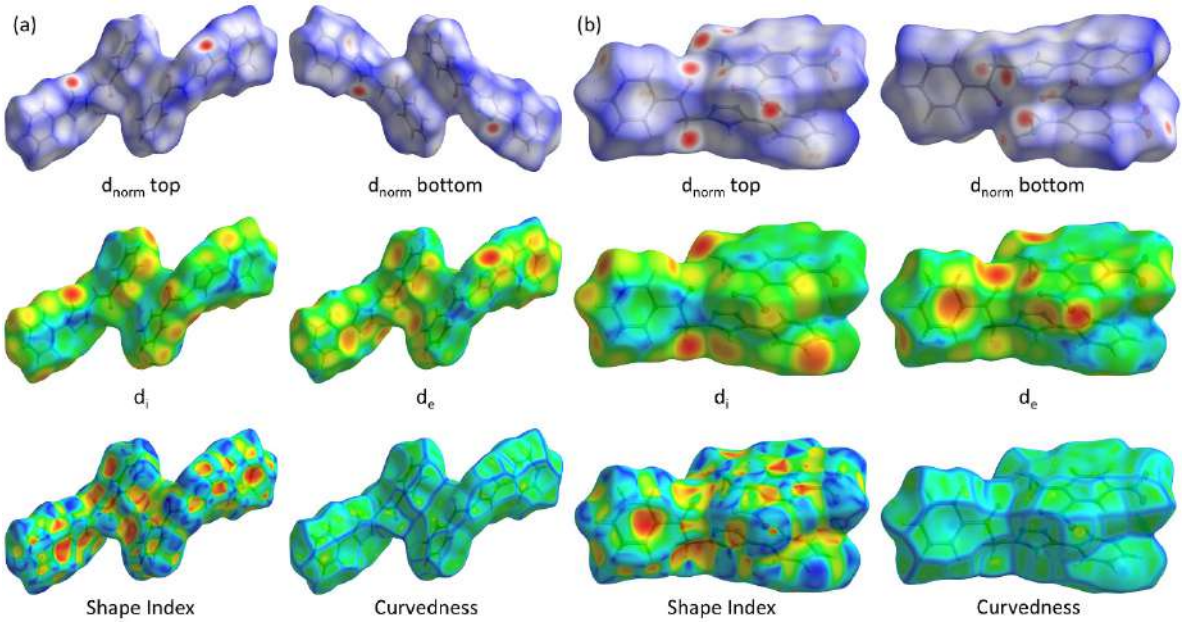


Figura 17. Superficie de Hirshfeld para (a) el compuesto **2** y (b) cocristal **3** con d_{norm}, d_i, d_e, índice de forma y curvatura.

Un análisis más profundo de estas superficies reveló la presencia de interacciones C–H···π en el compuesto 2 entre anillos aromáticos o grupo metileno con anillos aromáticos, enlace de hidrógeno C−H···N como interacciones más importantes observadas en este compuesto, Figuras 18a. Además, en el cocristal **3** se detecta una interacción C–H···π entre el anillo aromático de la **DNPH** y el grupo fenilo unido al triazol en la posición del átomo de carbono C4, así como dos enlaces de hidrógeno no convencionales que implican átomos de hidrógeno NH_2 con oxígeno carbonilo e hidrógenos metileno con oxígeno del grupo nitro, como se muestra en la Figura 18b. Estas interacciones están bien documentadas en la literatura, y están implicadas en el ensamblaje del cocristal [106,107].

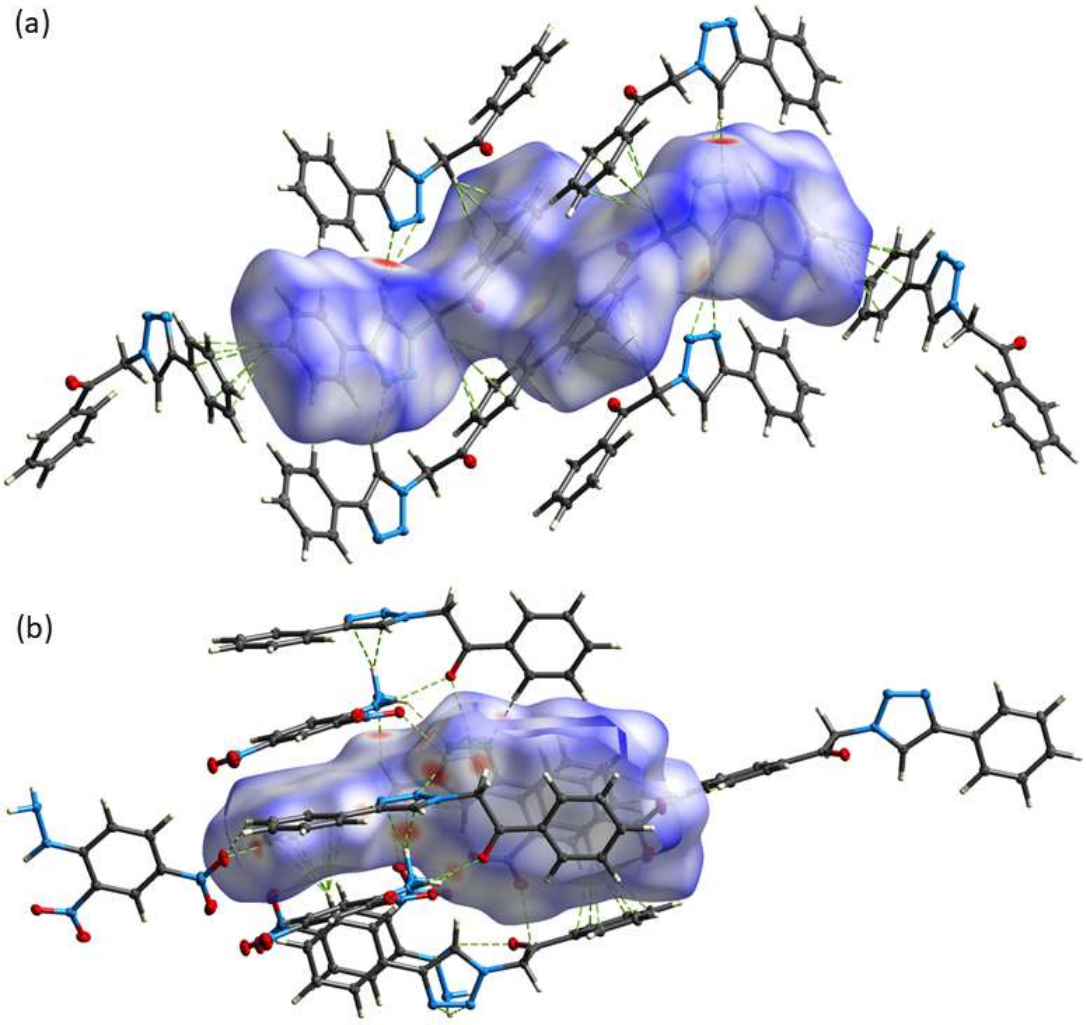


Figura 18. Superficie de Hirshfeld de (a) **2** y (b) cocristal **3** mapeada con d_{norm}, muestra potenciales enlaces de hidrógeno con líneas punteadas.

Como extensión del análisis de la superficie de Hirshfeld, los diagramas 2D-fingerprint son representaciones gráficas que permiten visualizar las interacciones intermoleculares en el cristal a través de un histograma 2D obtenido a partir de los cálculos de las distancias di y de para cada punto de la superficie de Hirshfeld [108]. En este caso, en la Figura 19 se muestran los diagramas de huella bidimensionales de d_e *versus* d_i para el compuesto **2** y el cocristal **3**, que muestran las contribuciones porcentuales de algunos de los contactos interatómicos. Merece la pena mencionar la visualización de las interacciones de enlace de hidrógeno con los átomos de C, N y O, destacando la contribución significativa de los contactos H···H (34.8%) y O···H (28.0%) y confirmando su importancia en el empaquetamiento del cocristal, similar a las observadas por Chethan y Lokanath en un cocristal de hidrazida [109].

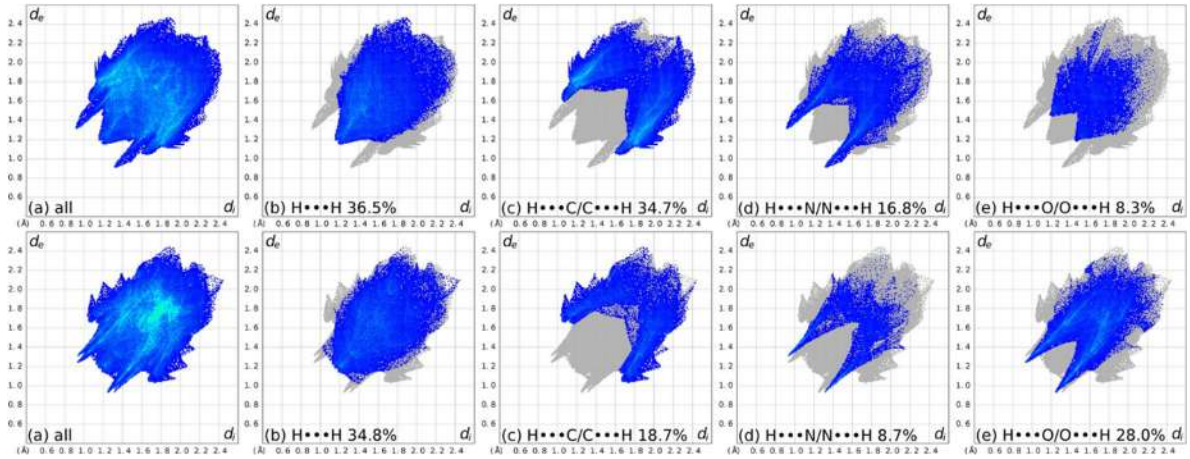


Figura 19. Los gráficos de huellas dactilares bidimensionales para el compuesto **2** (arriba) y el cocristal **3** (abajo), muestran interacciones (a) todas y delimitadas en (b) H···H, (c) H···C/C···H, (d) H···N/N···H y (e) H···O/O···H.

7.1.4. Análisis computacional

Análisis de orbitales moleculares frontera

Se determinó un análisis de orbitales moleculares frontera (FMO) para el compuesto **2** y el cocristal **3**; los valores de energía HOMO y LUMO junto con descriptores de reactividad global [110–112] se resumen en la tabla 4 y los gráficos FMO se esquematizan en la Figura 20. Se determinaron otros cálculos FMO para la molécula de DNPH y los resultados fueron comparables con reportes previos [113].

Tabla 4.

Cálculo de algunos descriptores de reactividad global de **DNPH**, compuesto **2** y el cocristal **3**.

Parámetro	**DNPH**	**2**	**3**
E_{total} [a.u.]	-752.149	-857.194	-1609.355
E_{LUMO} [eV]	-3.275	-2.351	-2.804
E_{HOMO} [eV]	-7.151	-6.248	-6.361
Afinidad electrónica ($A = -E_{LUMO}$) [eV]	3.275	2.351	2.804
Potencial de ionización ($I = -E_{HOMO}$) [eV]	7.151	6.248	6.361
Brecha energética ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$) [eV]	3.875	3.897	3.557
Electronegatividad ($\chi = (I + A)/2$) [eV]	5.213	4.300	4.582
Dureza química ($\eta = (I - A)/2$) [eV]	1.938	1.948	1.778
Blandura química ($\zeta = 1/\eta$) [eV^{-1}]	0.516	0.513	0.562
Potencial químico ($\mu = -(I + A)/2$) [eV]	-5.213	-4.300	-4.582
Índice de electrofilicidad ($\omega = \mu^2/2\eta$) [eV]	7.013	4.744	5.904

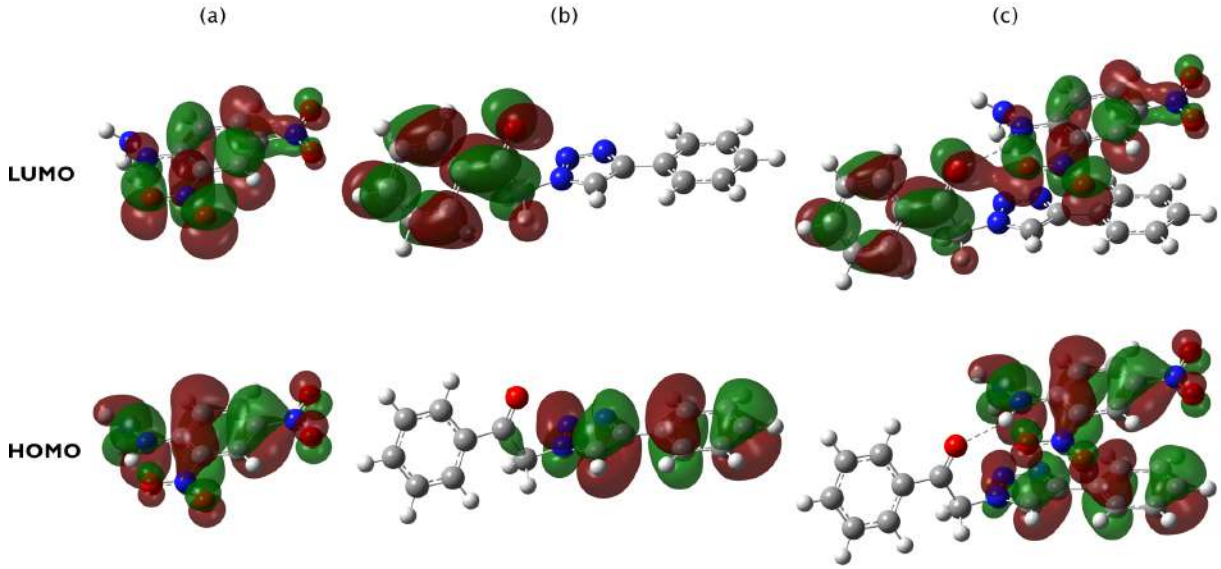


Figura 20. Gráfico LUMO y HOMO (isosuperficie a 0.02 a.u.) para (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3** a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d*,*p*).

Derivado de estos cálculos, la brecha de energía del compuesto 2, DNPH y cocristal 3 es de 3.875, 3.897 y 3.557 eV, respectivamente, lo que indica una brecha de energía menor para el cocristal **3** y una reactividad ligeramente mayor que el compuesto **2** y DNPH, lo que también se ve apoyado por los valores más bajos de dureza y más altos de blandura del cocristal **3** en comparación con las moléculas coformadoras. A pesar de que estos indicadores parecen ir en contra de la formación de un cocristal estable, el cálculo de E_{Tot} como parámetro de estabilidad termodinámica relativa revela que el cocristal 3 presenta estabilidad. De acuerdo con la ecuación:

$$\Delta E_{cocristal} = E_{Tot}(\mathbf{3}) - [E_{Tot}(\mathbf{DNPH}) + E_{Tot}(\mathbf{2})]$$

donde E_{Tot} es la energía total de una estructura cristalina por unidad de fórmula de constituyente(s): E_{Tot}(**3**) es la energía calculada del cocristal; E_{Tot}(**DNPH**) y E_{Tot}(**2**) son las energías de las estructuras cristalinas monocomponente del DNPH y del compuesto 2, respectivamente. En nuestro caso, el valor es de -7.53 *k*cal mol^{-1}. Por lo tanto, el cocristal **3** es más estable que las estructuras monocomponentes correspondientes.

Potencial Electrostático Molecular (MEP)

Las superficies de potencial electrostático molecular (MEP) muestran las distribuciones de carga de una molécula en un espacio tridimensional, permitiendo visualizar regiones de carga positiva,

negativa y neutra [114–116]. En la Figura 21, se presentan los MEP sobre una isosuperficie de densidad electrónica para DNPH, compuesto **2** y cocristal **3**.

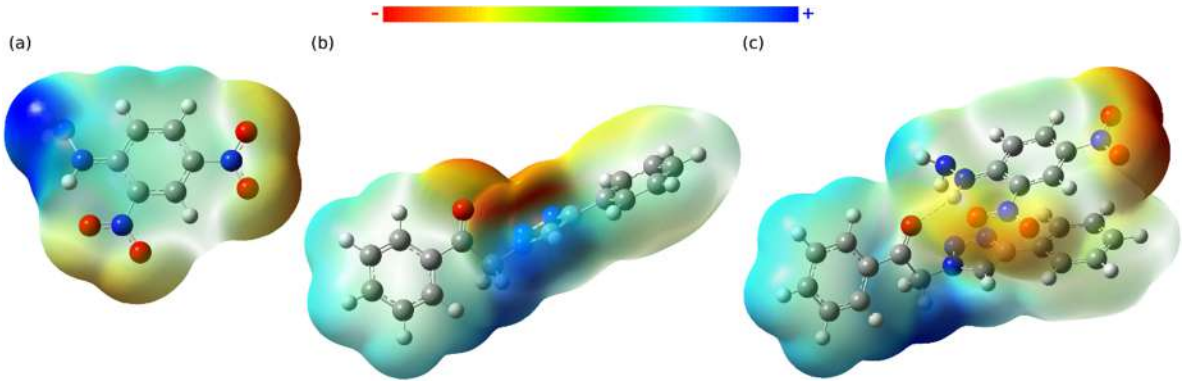


Figura 21. MEP mapeado en la superficie de la densidad electrónica (isosuperficie a 0.0004 a.u.) del conjunto de estructuras propuestas para (a) **DNPH**, (b) compuesto **2** y (c) cocristal **3** calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d*,*p*). El MEP de **DNPH**, **2** y **3** se encuentran en los intervalos $\pm 6.419 \cdot 10^{-2}$, $\pm 5.739 \cdot 10^{-2}$ y $\pm 6.031 \cdot 10^{-2}$ a.u., respectivamente.

El potencial electrostático aumenta en el orden rojo < naranja < amarillo < verde < azul. Así, el código de colores en estos mapas indica regiones de carga negativa, neutra y positiva en rojo, verde y azul, respectivamente. La distribución de carga presentada en el MEP del cocristal 3 es el resultado de una combinación de las moléculas conformadoras precedentes, mostrando una región positiva localizada sobre el grupo fenilo de la α-(1,2,3-Triazolil)-acetofenona **2**, mientras que el cocristal **3** exhibe distribuciones de carga negativa que se observan sobre los átomos de oxígeno de los grupos nitro y carbonilo; este último grupo participa en el enlace de hidrógeno N−H···O junto al grupo hidracina que concentra otra región positiva con propiedades nucleofílicas. Estos resultados ponen de manifiesto la relevancia de este enlace en la estructura del cocristal.

7.1.5. Análisis topológico: QTAIM y NCI

La teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) es un modelo teórico trascendente propuesto por Bader [85,117–119], que utiliza una función de la distribución de la densidad electrónica en el espacio real de un sistema establecido por núcleos atómicos para describir moléculas, enlaces e interacciones. De acuerdo con la teoría, existen cuatro puntos críticos (PC) estables: (3, −3) Punto crítico nuclear (NCP), (3, −1) Punto crítico de enlace (BCP), (3, + 1) Punto crítico de anillo (CRP) y (3, + 3) Punto crítico de jaula (CCP).

Las representaciones gráficas del análisis QTAIM de **DNPH**, compuesto **2** y cocristal **3** se muestran respectivamente en la Figura 22; BCP, CRP y CCP aparecen en color naranja, amarillo y verde, respectivamente. En el cocristal **3** se confirman dos enlaces de hidrógeno e interacciones de apilamiento π–π entre los monómeros; en la **DNPH** se confirma el pseudo anillo de seis miembros mediante enlace de hidrógeno, también muestra un pseudo anillo de cinco miembros mediante enlace de hidrógeno no clásico, mientras que el compuesto **2** muestra un contacto intermolecular débil H···H a 2.116 Å, este tipo de interacción ha sido estudiado por Echeverría y colaboradores [120,121].

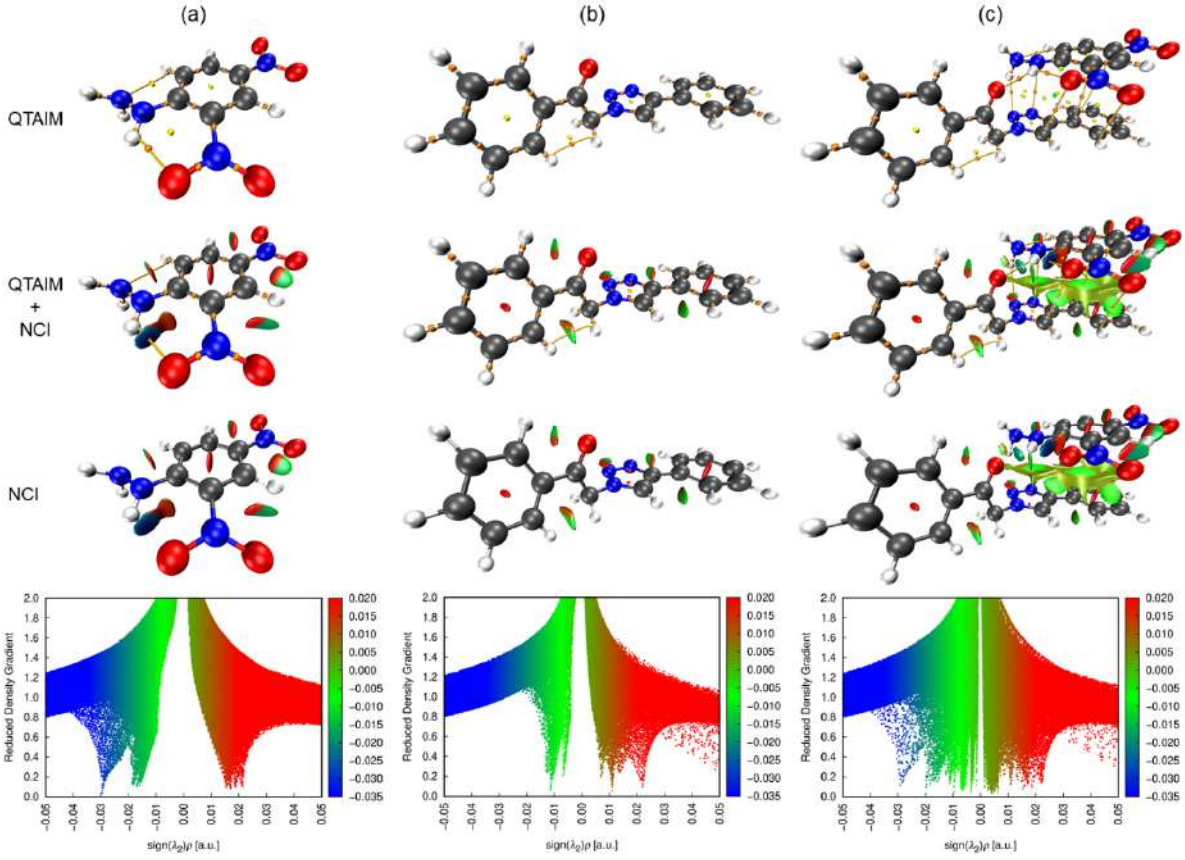


Figura 22. Análisis de las interacciones débiles por QTAIM y NCI (isosuperficie a 0.5 a.u.) para (a) **DNPH**, (b) **2** y (c) **3**.

El índice de interacción no covalente (NCI), comúnmente conocido como método de gradiente de densidad reducido (RDG), proporciona una metodología gráfica robusta para visualizar tanto las interacciones débiles como las de dispersión [122]. En este gráfico, el gradiente de densidad reducida (RDG = s = $1/(2(3\pi^2)^{1/3})|\nabla\rho|/\rho^{4/3}$) se representa contra el producto de la densidad de electrones y el signo del segundo valor propio hessiano ($\text{sign}(\lambda_2)\rho$). Las isosuperficies de gradiente se colorean según los valores correspondientes de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, que resulta ser un buen

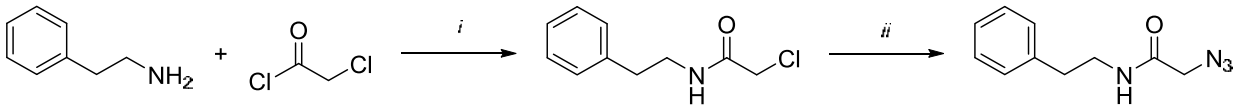
indicador de la fuerza de interacción. Los valores negativos (grandes) de sign(λ_2)ρ son indicativos de interacciones atractivas (enlace de hidrógeno o dipolo-dipolo), los valores cercanos a cero son indicativos de las interacciones de van der Waals (vdW) y los valores positivos (grandes) sign(λ_2)ρ son indicativos de que la interacción no es de enlace (efecto estérico) [86].

El análisis de los resultados NCI muestra que las principales fuerzas entre **2** y **DNPH** son enlaces de hidrógeno (isosuperficie azul y verde), mientras que las interacciones que aparecen como placas verdes se atribuyen a las interacciones vdW; sus placas se sitúan precisamente entre los átomos de carbono o nitrógeno. El elipsoide rojo presentado en el centro del anillo aromático se asocia a interacciones repulsivas que ilustran un fuerte resultado estérico, Figura 22. Estos resultados confirmaron la existencia de interacciones no covalentes en el cocristal **3** mediante el uso del análisis QTAIM y NCI.

7.2. 2-azido-*N*-fenetilacetamida y 2-ciano-*N*-fenetilacetamida

7.2.1. Síntesis

La síntesis de 2-azido-*N*-fenetilacetamida (**7**) se realizó a partir de la β-fenetilamina (**4**) y el cloruro de cloroacetilo (**5**), se usó como base el bicarbonato de sodio en diclorometano para forma la 2-cloro-*N*-fenetilacetamida (**6**) con un rendimiento del 91.4%. La *N*-fenetilacetamida halogenada (**6**) se hizo reaccionar con la azida de sodio en acetona/agua a reflujo durante tres días, para llevar a cabo la formación de la 2-azido-*N*-fenetilacetamida (**7**) con un rendimiento del 94.0%. El esquema 3 representa el proceso para la síntesis del compuesto **7**.



4 **5** **6** **7**

Esquema 3. Formación de **7**: (*i*) $NaHCO_3$ en CH_2Cl_2 a 4 °C y (*ii*) NaN_3 en acetona y agua (2:1) a reflujo durante 3 días.

La reacción para la formación de **7** consiste en una Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2), la cual es una reacción concertada [123]. El mecanismo consiste en el ataque de la azida (nucleófilo) al átomo de carbono que se encuentra unido al átomo de cloro, este átomo de carbono presenta una polaridad positiva, debida a la electronegatividad del átomo de cloro; al mismo tiempo que ataca la azida se produce la ruptura del enlace carbono-cloro, obteniendo el derivado azido.

La reacción se modelo a través de la teoría de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) a un nivel de teoría de ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM(H_2O), y se optimizó el estado de transición con el algoritmo de optimización Berny [124,125]. La Figura 23 muestra el comportamiento que tiene la reacción S_N2 y las energías que se ven involucradas durante este proceso. La estructura de transición presentó una frecuencia imaginaria a 588.73 cm^{-1}, con una barrera energética de 22.84 *k*cal mol^{-1}, la diferencia entre productos y precursores es -15.04 *k*cal mol^{-1}, por lo tanto, la reacción estudiada es un proceso exotérmico.

En la estructura optimizada del compuesto **6**, la distancia de enlace C–Cl se encuentra a 1.777 Å, en el caso del estado de transición la distancia se incrementa a 2.259 Å, mientras que en el estado de transición el átomo de nitrógeno de la azida que realiza el ataque nucleofílico al átomo de carbono se localiza a 2.098 Å y en el compuesto **7** la distancia de enlace disminuye a 1.458 Å.

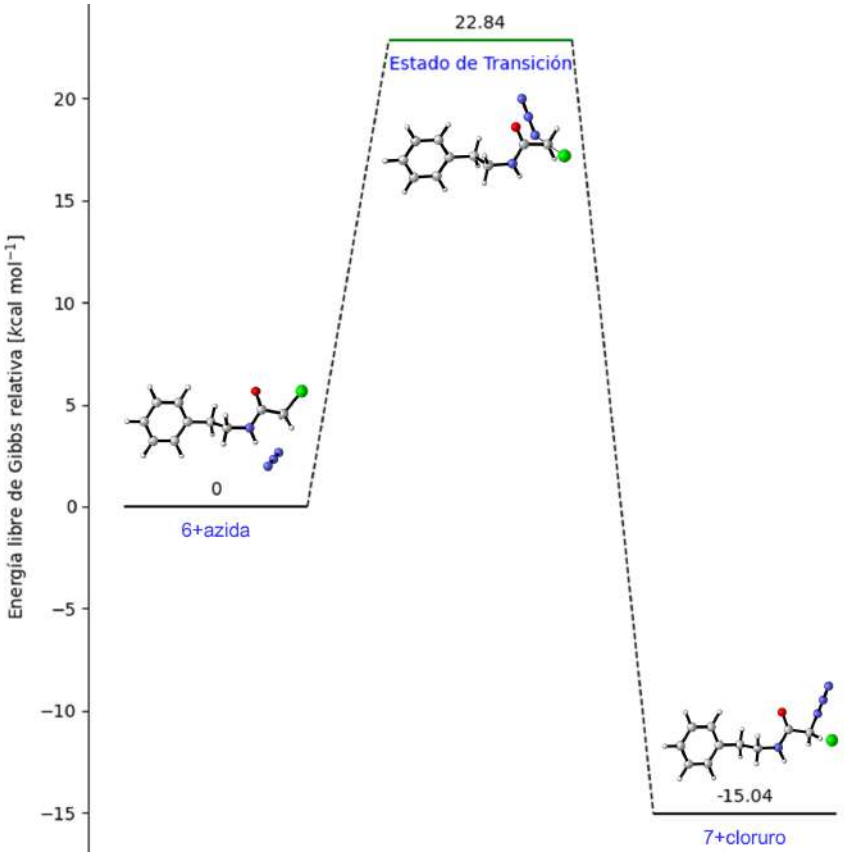


Figura 23. Perfil de la energía libre de Gibbs relativa a la reacción S_N2 del ataque de la azida sobre **6** que da lugar a **7** a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM(H_2O).

A partir de la geometría del estado de transición, se efectuó el cálculo de coordenada intrínseca de reacción (IRC) para verificar que el estado de transición conecta los reactivos con los

productos. El gráfico correspondiente se presenta en la Figura 24. Dicho análisis IRC comprueba satisfactoriamente que, el estado de transición encontrado, TS, conecta tanto con el precursor así como con el producto. La reacción es exotérmica, la energía del estado de transición no se encuentra cerca ni del compuesto **6** ni del compuesto **7**, por lo que ninguno de ellos un buen modelo estructural para el estado de transición, de acuerdo con el postulado de Hammond-Leffler [126].

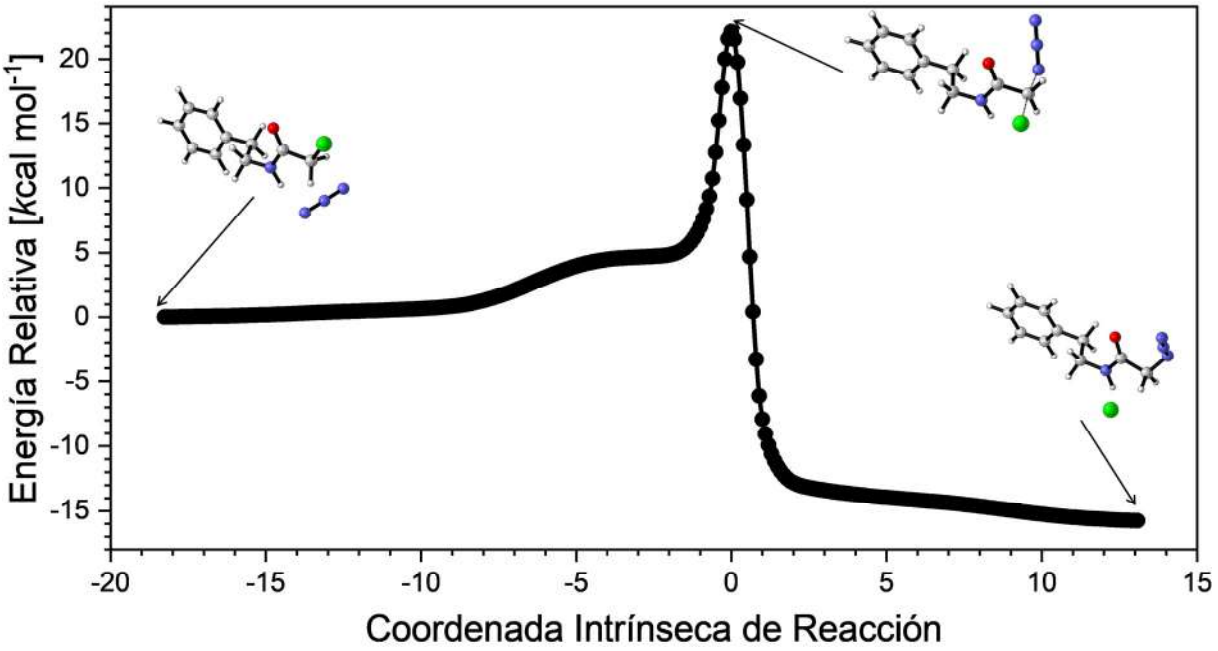
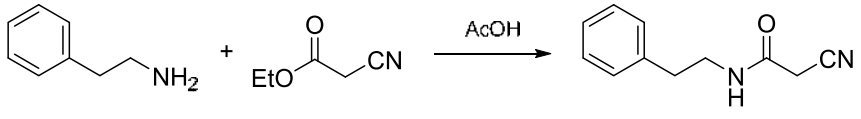


Figura 24. Análisis IRC de la reacción S_N2 del ataque de azida sobre **6** que da lugar a **7** a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM(H_2O).

Se sintetizó un compuesto análogo al compuesto **7**, la 2-ciano-*N*-fenetilacetamida (**9**) con el propósito de realizar comparaciones estructurales. El compuesto se preparó de acuerdo con el esquema 4. Una posibilidad para preparar el compuesto **9** era seguir la estrategia para la síntesis del compuesto **7**, a partir del compuesto **6** y cianuro de sodio, sin embargo debido al riesgo de usar NaCN, se modificó la síntesis para usar cianoacetato de etilo (**8**) y la β-fenetilamina (**4**), donde se utilizó el ácido acético de forma catalítica. La reacción presentó un rendimiento del 84.0%.



4 **8** **9**

Esquema 4. Reacción de aminólisis entre el cianoacetato de etilo (**8**) y la fenetilamina (**4**) catalizada por el ácido acético.

El tratamiento de un éster con amoniaco o una alquilamina para formar una amida, recibe el nombre de aminólisis. Así la formación del compuesto **9**, puede proceder ya sea por un mecanismo adición nucleofílica/formación del intermediario tetraédrico/eliminación o por mecanismo concertado [127]. La propuesta de un mecanismo concertado para la formación del compuesto **9**, a un nivel de teoría de ωB97XD/Def2-TZVPP, se presenta en la Figura 25. La estructura de transición presentó una frecuencia imaginaria a 527.70 cm^{-1}, con una barrera energética de 29.45 *k*cal mol^{-1}, mientras que la diferencia entre productos y precursores es -1.37 *k*cal mol^{-1}, por lo tanto, la reacción estudiada consiste en un proceso exotérmico.

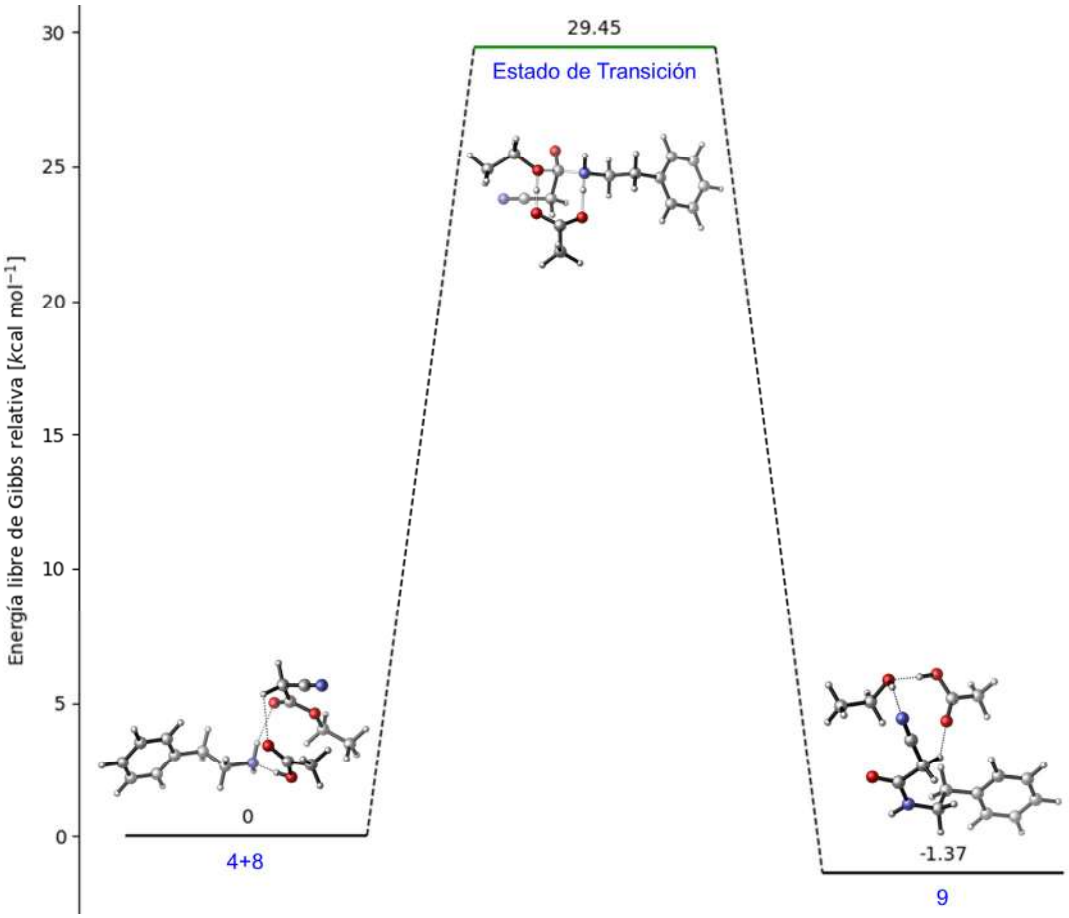


Figura 25. Perfil de la energía libre de Gibbs relativa para el mecanismo de aminólisis concertado entre el cianoacetato de etilo (**8**) y la fenetilamina (**4**) catalizado por ácido acético a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP.

En la estructura optimizada del complejo precursor, la distancia de enlace C–O en **8** es de 1.320 Å, mientras que en el estado de transición presentó un valor de 1.789 Å; para el caso de la distancia de enlace C–N, en el estado de transición presento un valor de 1.537 Å, mientras que, en la estructura optimizada del producto, mostró un valor de 1.355 Å. El ácido acético interacciona durante todo el proceso, al inicio presenta como aceptor un enlace de hidrógeno no

clásico con **8** (C–H···O = 2.429 Å) y como donador un enlace de hidrógeno con **4** (O–H···N = 1.708 Å), en el estado de transición es clave para el intercambio de los átomos de hidrógeno y al final presenta como aceptor un enlace de hidrógeno no clásico con **9** (C–H···O = 2.177 Å) y como donador un enlace de hidrógeno con EtOH (O–H···O = 1.646 Å).

Se efectuó el cálculo de coordenada intrínseca de reacción (IRC) para verificar que el estado de transición conecta los reactivos con los productos. El gráfico correspondiente se presenta en la Figura 26. El resultado del análisis IRC comprueba satisfactoriamente que el estado de transición encontrado conecta el precursor con el producto.

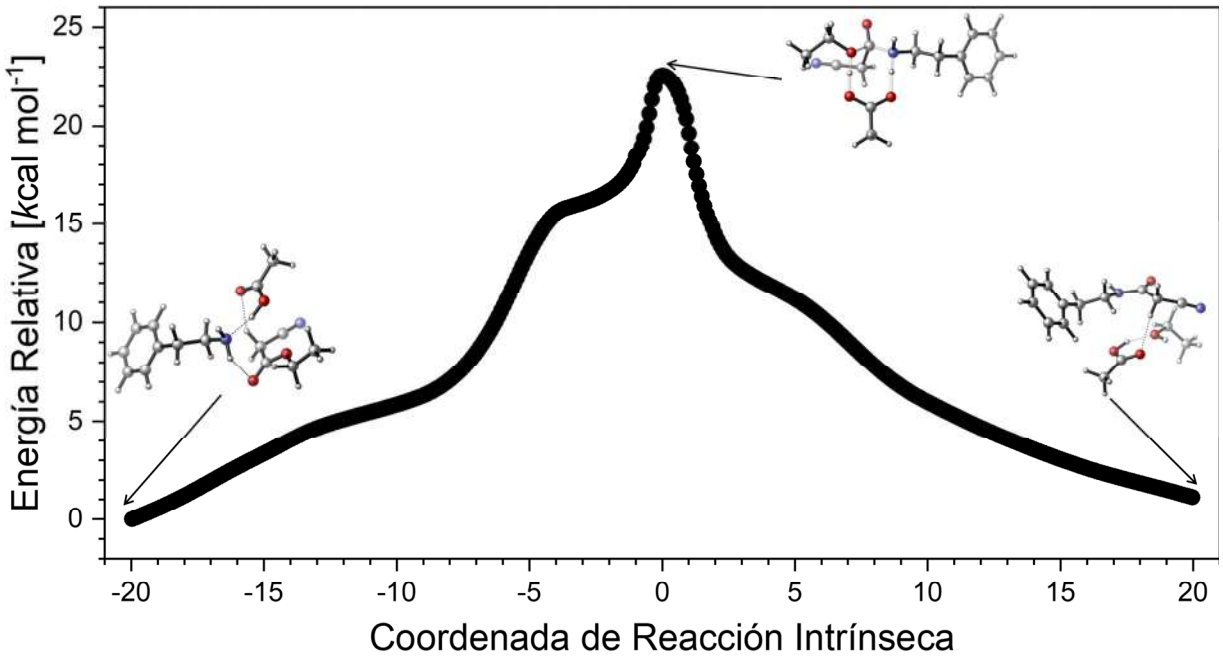


Figura 26. Análisis IRC de la reacción de aminólisis catalizada por ácido acético a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP.

7.2.2. Estructura cristalina de **7** y de **9**

A partir de una solución de AcOEt tras la evaporación lenta a temperatura ambiente, se obtuvieron cristales adecuados de los compuestos **7** y **9** para realizar estudios de difracción de rayos X de monocristal. En la tabla 5 se resumen los datos cristalográficos y los parámetros de refinamiento estructural.

Los compuestos **7** y **9** cristalizaron como sistemas monoclínicos, en grupo espacial $P2_1/c$ y $P2_1/n$, respectivamente; si bien ambos compuestos cristalizan como centrosimétricos, el compuesto **9** puede ser resuelto y refinado en el grupo espacial $P2_1/c$ con los siguientes resultados a = 7.5366(4)

Å, *b* = 15.5731(6) Å, *c* = 9.5944(8) Å y β = 116.816(5)°, donde ambas soluciones son satisfactorias. La Figura 27 muestra el diagrama ORTEP de los compuestos **7** y **9**.

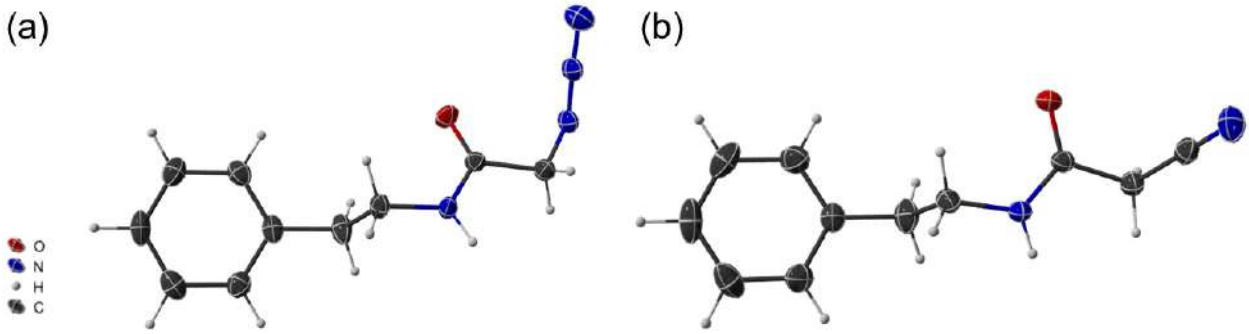


Figura 27. Estructura geométrica de (a) **7** y de (b) **9** obtenida por difracción rayos X. Los elipsoides se representan a un nivel de probabilidad del 50%.

Tabla 5.

Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **7** y **9**.

Código de Identificación	**7**	**9**
Formula empírica	$C_{10}H_{12}N_4O$	$C_{11}H_{12}N_2O$
Masa molecular [g mol^{-1}]	204.24	188.23
Tamaño del cristal [mm^3]	0.1139×0.1508×0.5486	0.3649×0.3693×0.4565
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1/n$
***a* [Å]**	7.6421(7)	7.5366(4)
***b* [Å]**	15.0904(12)	15.5731(6)
c [Å]	9.2900(8)	9.1439(5)
***α* [°]**	90	90
***β* [°]**	101.053(8)	110.540(6)
***γ* [°]**	90	90
Volumen [Å^3]	1051.47(16)	1004.98(9)
Z	4	4
Temperatura [K]	130(2)	130(2)
Tipo de radiación	MoKα	CuKα
Densidad [Mgm^{-3}]	1.290	1.244
Coeficiente absorción [mm^{-1}]	0.089	0.655
F(000)	432	400
Θ [°]	3.445 – 25.348	5.682 – 68.243
Intervalos *hkl*	$-7 \le h \le 9$ $-18 \le k \le 14$ $-11 \le l \le 9$	$-8 \le h \le 9$ $-18 \le k \le 18$ $-8 \le l \le 11$
Reflexiones colectas	4440	5861
Reflexiones únicas	1924 / 1563	1800 / 1709
R_{int}	0.0216	0.0124
Datos/restricciones/parámetros	1924 / 0 / 133	1800 / 0 / 131
Índice de correlación final *R* [*I*>2σ(*I*)]	*R*1 = 0.0396, *wR*2 = 0.0902	*R*1 = 0.0338, *wR*2 = 0.0874
Índice R (Todos los datos)	*R*1 = 0.0529, *wR*2 = 0.0992	*R*1 = 0.0354, *wR*2 = 0.0886
Bondad de ajuste en F^2	1.039	1.044
Corrección de la absorción	Analítica	Analítica
Mayor diferencia pico y hueco [e Å^{-3}]	0.193/–0.228	0.189/–0.153

En el compuesto **7**, el grupo azido se localizó en una conformación *syn* (O1–C1–C2–N2, -2.94°), ha sido estudiado que en compuestos con ese fragmento molecular se suelen adoptar una conformación de *syn* a *gauche* (|0-60°|) [128], mientras que en el compuesto **9**, el grupo ciano se localizó en una conformación *gauche* (O1–C1–C2–C11, 53.00°), en ambos casos la conformación

de menor energía debería ser la *anti* (~180°), probablemente las interacciones no covalente deben participar importante en la conformación adoptada.

En el caso de los enlaces de hidrógeno, en ambos cristales, se presentó un enlace de hidrógeno clásico [129] (N–H···O), un enlace de hidrógeno no clásico [130] (C–H···O) y un enlace de hidrógeno aromático [131,132] (C–H···π), estas dos últimas interacciones no covalentes se deben a los hidrógenos α al grupo carbonilo son ácidos, en el caso del compuesto **9** la distancia es aún menor. La Tabla 6 muestra la geometría de los enlaces de hidrógeno de los compuestos **7** y **9**.

Tabla 6.

Geometría de los enlaces de hidrógeno (Å, °) de los compuestos **7** y **9**.

D–H···*A*	*d*(*D*–H)	*d*(H···*A*)	*d*(*D*···*A*)	∠*D*–H···*A*	Código de simetría
7					
N1–H1···O1	0.90(2)	1.91(2)	2.7941(16)	165.4(19)	*x*, −*y*+3/2, *z*−1/2
C2–H2B···O1	0.99	2.68	3.1039(17)	105.9	*x*, −*y*+3/2, *z*−1/2
C2–H2A···Cg1	0.99	2.92	3.8677(17)	160.54	−*x*+1, *y*+1/2, −*z*+3/2
9					
N1–H1···O1	0.89(2)	1.92(2)	2.8058(12)	172.6(17)	*x*+1/2, −*y*+1/2, *z*+1/2
C2–H2A···O1	0.99	2.65	3.4671(14)	139.6	*x*+1/2, −*y*+1/2, *z*+1/2
C2–H2B···Cg1	0.99	2.61	3.5032(14)	150.09	−*x*+3/2, *y*+1/2, −*z*+1/2

Otra interacción no covalente que se presentó en los compuestos **7** y **9** fue el contacto entre sus sustituyentes en la posición α al grupo carbonilo, en el compuesto **7** la interacción azido···azido presentó una distancia de 3.371 Å (simetría 1-*x*,2-*y*,2-*z*), mientras que en el compuesto **9** la interacción ciano···ciano presentó una distancia de 3.419 Å (simetría 1-*x*, -*y*, 1-*z*). Se determinó la energía de interacción con CrystalExplorer21, a un nivel de teoría de CE-B3LYP/6-31G(*d*,*p*), donde en el compuesto **7**, presentó en la interacción azido···azido con un valor de -2.3 *k*cal mol^{-1}, en el caso del enlace de hidrógeno clásico tuvo un valor de -5.7 *k*cal mol^{-1} y la interacción C–H···π tuvo un valor de -2.9 *k*cal mol^{-1}, mientras que en el compuesto **9** la interacción ciano···ciano presentó un valor de -7.0 *k*cal mol^{-1}, el enlace de hidrógeno clásico de -5.5 *k*cal/mol y la interacción C–H···π de -2.6 *k*cal mol^{-1}; la interacción azido···azido suele tener una energía de interacción de -1.0 a -6.5 *k*cal mol^{-1} [133] con un patrón de interacción no covalente de acuerdo con la Figura 28 y el empaquetamiento del cristal de **7** se presenta en la Figura 29, mientras que la interacción ciano···ciano suele tener una energía de interacción de -1.5 a -8.7 *k*cal mol^{-1} [134,135] con un esquema de interacción no covalente con base en la Figura 30 y el empaquetamiento del cristal de **9** se presenta en la Figura 31. La energía en los enlaces de

hidrógeno débiles suele encontrarse de -1.25 a -4.8 *k*cal mol^{-1} [136], por lo que las energías calculadas pertenecen a esta clasificación.

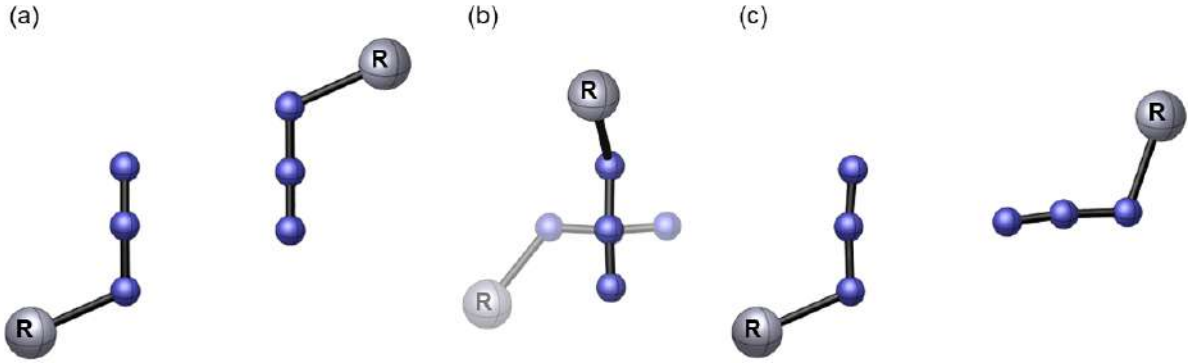


Figura 28. Patrón de interacción no covalente (a) antiparalelo, (b) entrecruzado y (c) perpendicular en el grupo azido.

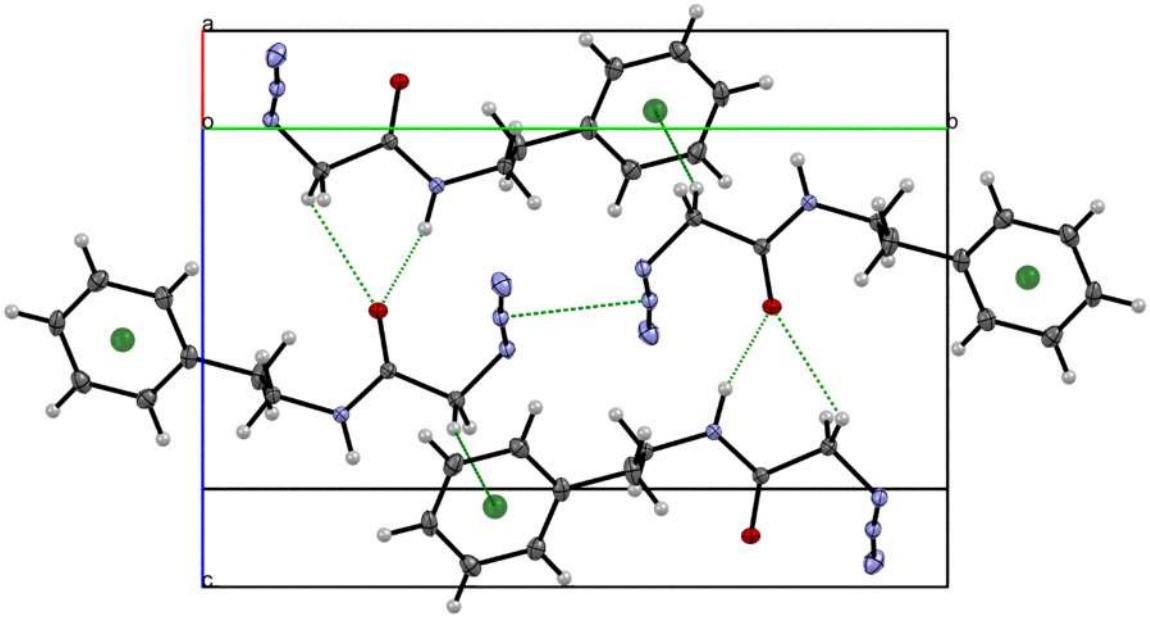


Figura 29. Diagrama de empaquetamiento de **7**, las líneas punteadas indican las interacciones no covalentes.

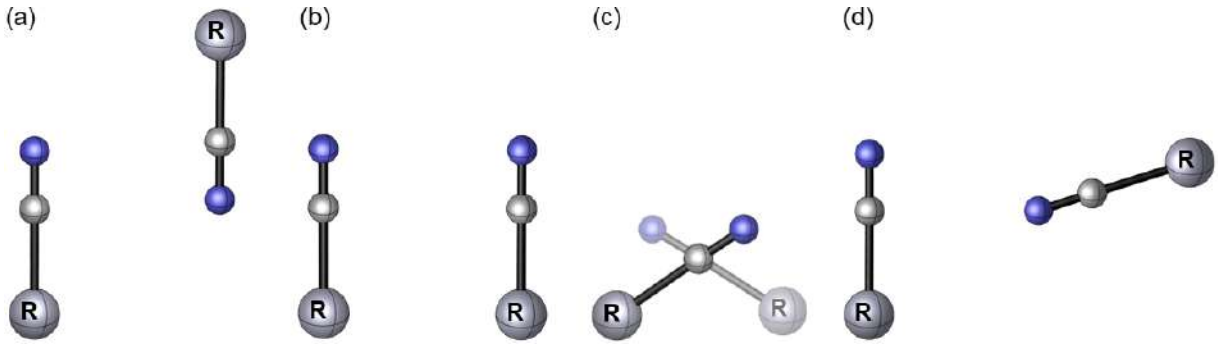


Figura 30. Patrón de interacción no covalente (a) antiparalelo, (b) paralelo, (c) entrecruzado y (d) perpendicular en el grupo ciano.

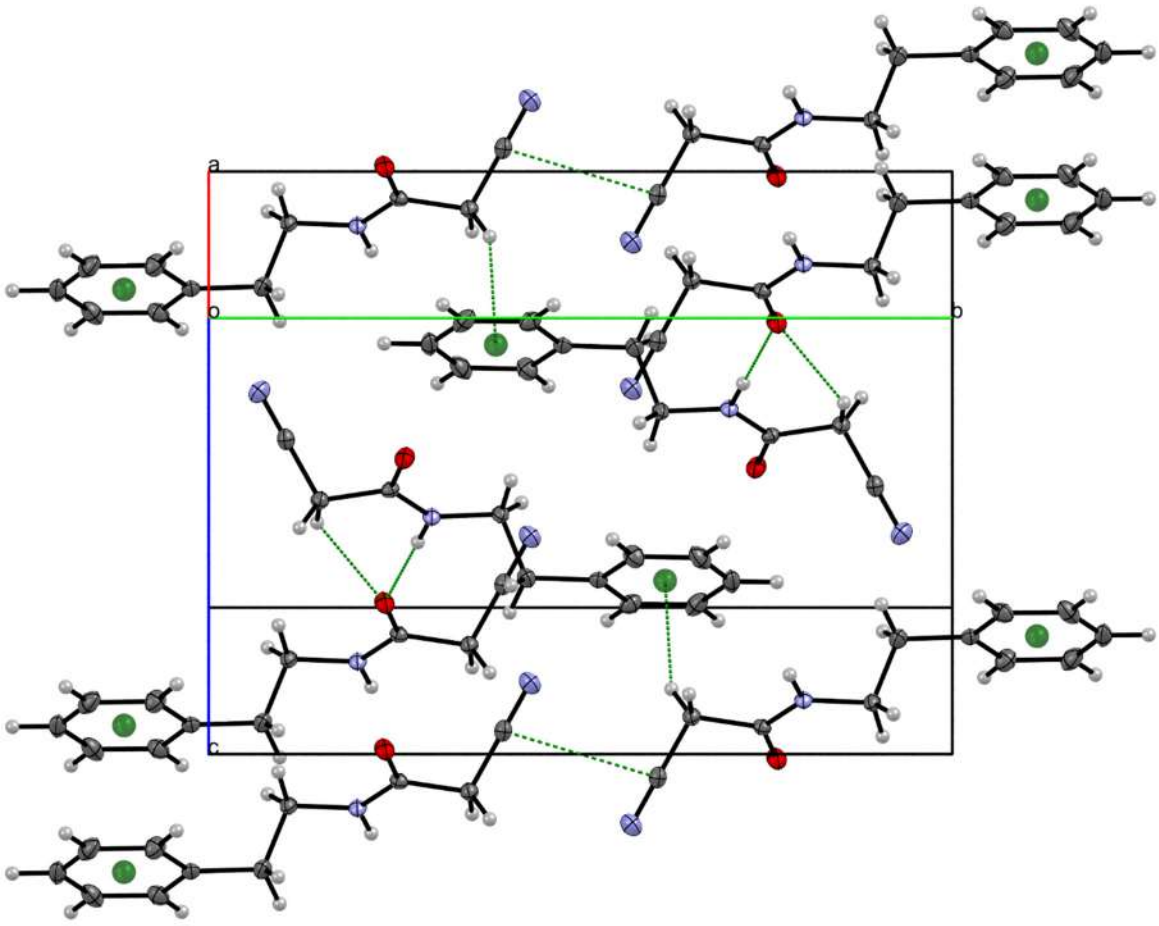


Figura 31. Diagrama de empaquetamiento de **9**, las líneas punteadas indican las interacciones no covalentes.

Otra forma de visualizar la interacción azido···azido y ciano···ciano es mediante QTAIM, NCI y ESP. La Figura 32 muestra del lado izquierdo la representación QTAIM y NCI, en tanto que el lado derecho muestra ESP para los compuestos **7**, **9** y **10** (*N*-fenetilbut-3-inamida), además de la interacción antiparalela y paralela entre los compuestos **7** y **10**, debido a que pueden dar origen a la cicloadición 1,3-dipolar, conocida como la reacción de Huisgen [137,138], un punto importante ocurre cuando la interacción entre el grupo azida y el grupo alquino se encuentra presente en cocristales dan origen a la reacción de cicloadición topoquímica [139]. La Figura 33 muestra la curva de energía potencial para interacciones azido, ciano y alquino; donde la de mayor energía es la interacción ciano···ciano y la de menor consiste en la interacción azido···azido.

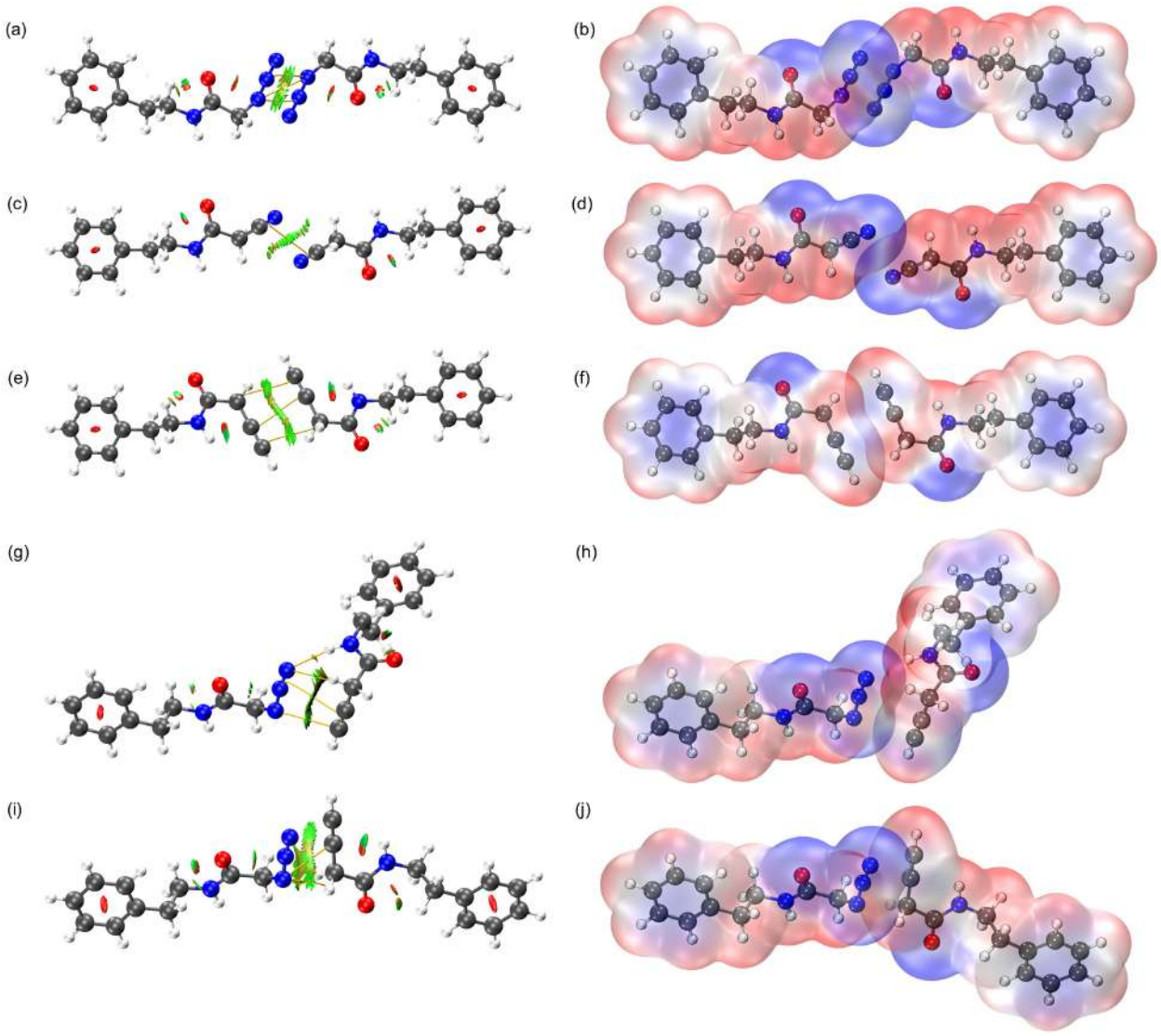


Figura 32. QTAIM, NCI y ESP calculado a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP.

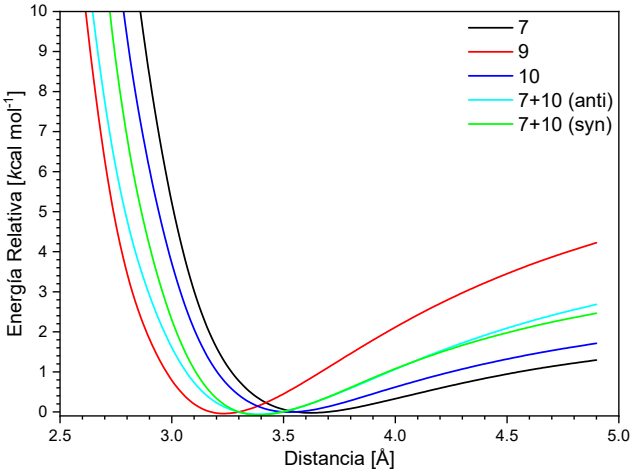


Figura 33. Potenciales de interacción intermolecular calculados para los dímeros, distancia entre átomos de carbono o nitrógeno de los triples enlaces.

7.2.3. Análisis de superficie de Hirshfeld (HSA)

Las superficies de Hirshfeld se calcularon con MultiWFN. Las regiones rojas corresponden a valores d_{norm} negativos donde los contactos intermoleculares son más cortos que las separaciones vdW y principalmente son representativos de contactos del tipo enlace de hidrógeno. Las regiones azules corresponden a valores d_{norm} positivos donde los contactos intermoleculares son más largos que las separaciones vdW y las áreas blancas corresponden a los contactos intermoleculares cercanos a las separaciones vdW y valores d_{norm} cercanos a cero [80,82,140]. La Figura 34, muestra el HSA tanto para el compuesto **7** como para el compuesto **9**.

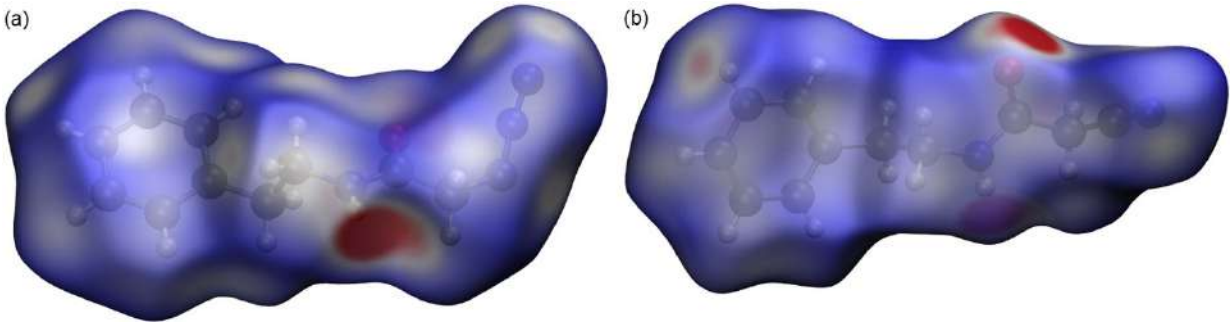


Figura 34. Superficie de Hirshfeld para (a) **7** y (b) **9** mapeada con d_{norm}.

En el HSA del compuesto **7**, predominan dos regiones rojas donde están presentes los enlaces de hidrógeno N–H···O, tanto como receptor y donador, debido a que la interacción deriva en una cadena unidimensional infinita; la interacción C–H···π y azido···azido se presentaron de color blanco. La Figura 35(a) muestra las interacciones antes mencionadas. Conforme a los diagramas de huella bidimensionales de d_e *versus* d_i para el compuesto **7**, las cuatro principales interacciones, en orden de decreciente, fueron H···H, H···N/N···H, H···C/C···H y H···O/O···H, donde la suma de sus contribuciones equivale al 95.7%.

En el HSA del compuesto **9**, predominan cuatro regiones rojas donde están presentes los enlaces de hidrógeno N–H···O, tanto como receptor como donador, además de dos fuertes contacto H···H de los átomos de hidrógeno del anillo aromático. La interacción C–H···π se presenta de color blanco, en tanto que el contacto ciano···ciano se presenta de color azul. La Figura 35(b) muestra las interacciones antes descritas. De acuerdo con los diagramas de huella bidimensionales de d_e *versus* d_i para el compuesto **9**, las cuatro principales interacciones, en orden de decreciente, fueron H···H, H···C/C···H, H···N/N···H y H···O/O···H, donde la suma de sus contribuciones corresponde al 95.9%.

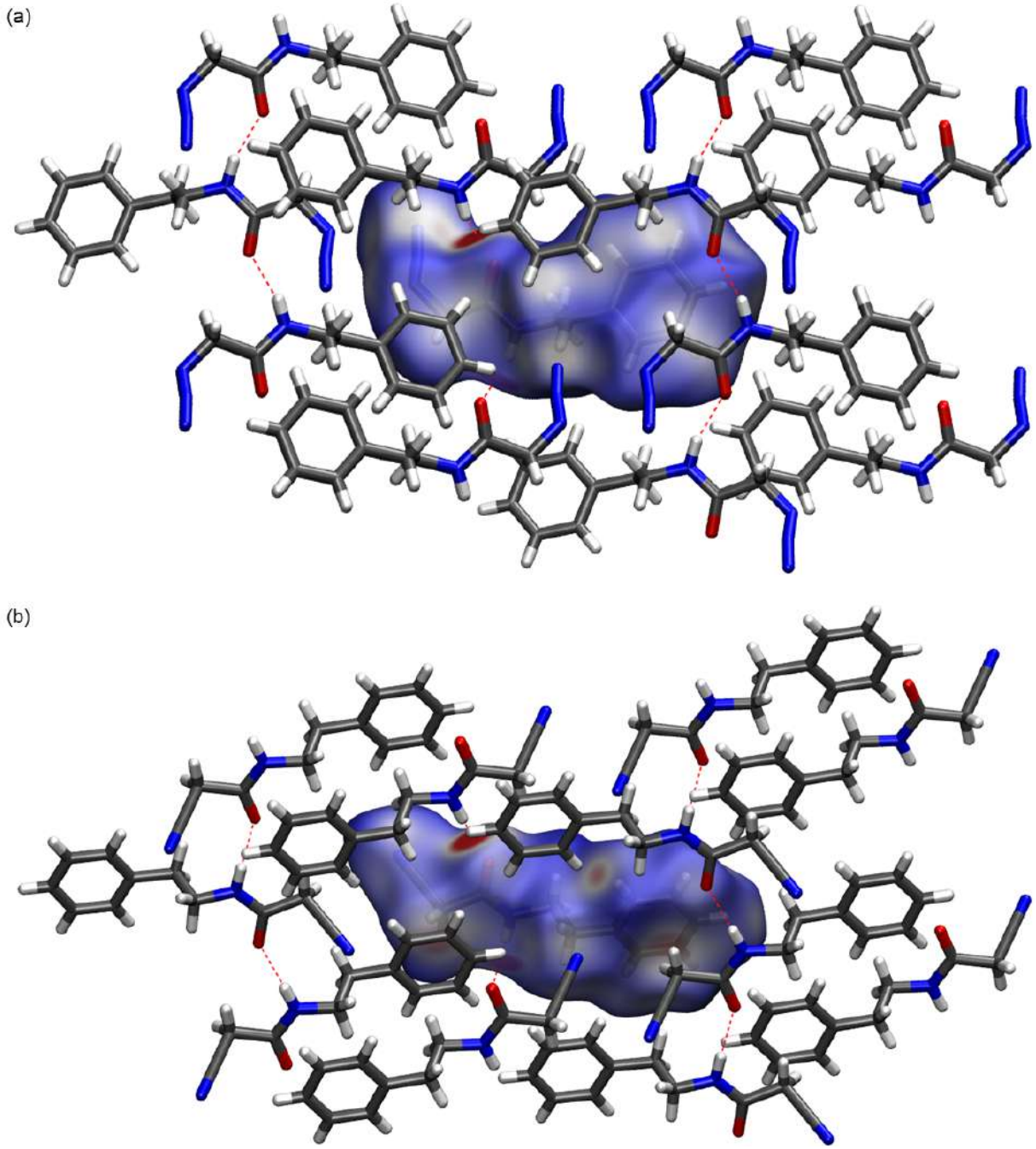


Figura 35. Superficie de Hirshfeld para (a) **7** y (b) **9** mapeada con d_{norm}, muestra los posibles enlaces de hidrógeno (líneas punteadas).

7.2.4. Orbitales moleculares de frontera (FMO) y estudio de la absorción UV

El análisis de orbitales moleculares de frontera (FMO) permite estudiar las propiedades ópticas y electrónicas de los compuestos orgánicos [141–144]. De esta forma, la energía HOMO es proporcional al potencial de ionización, mientras que la energía LUMO es proporcional a la afinidad electrónica. En general, las moléculas polarizables químicamente reactivas presentan una

brecha energética HOMO-LUMO menor [110,112]. Los FMO y sus energías se calcularon a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP. La Figura 36, ilustra el gráfico y la energía de LUMO+2, LUMO+1, LUMO, HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 para los compuestos **7** y **9**.

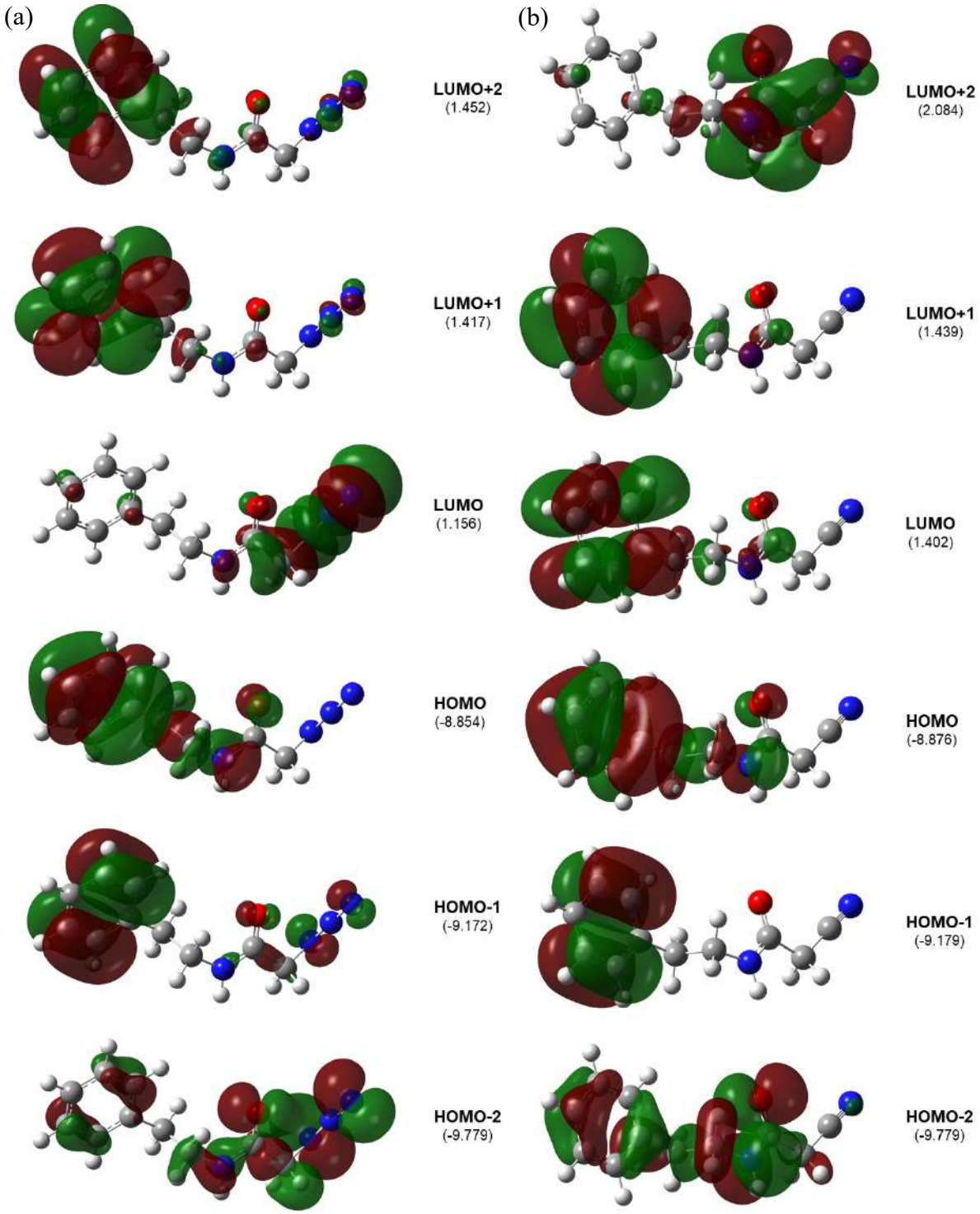


Figura 36. Gráfico de orbitales moleculares (isosuperficie a 0.02 a.u.) para (a) **7** y (b) **9** calculado a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP, las energías están dadas en eV.

Como se aprecia en la Figura 36(a), para el compuesto **7**, el HOMO se localizó en el fragmento de la fenetilacetamida, mientras que el LUMO se localizó en el fragmento de la amida hasta la azida. En el caso de la Figura 36(b), para el compuesto **9**, tanto el HOMO como el LUMO se localizaron en el fragmento de la fenetilacetamida. La brecha energética HOMO-LUMO para los compuestos **7** y **9** fueron de 10.011 y de 10.278 eV, respectivamente, corroborando la estabilidad de sendos compuestos.

Los espectros UV-Visible experimentales de los compuestos **7** y **9** se realizaron empleando como disolvente etanol absoluto a temperatura ambiente, mientras que los espectros calculados se realizaron con la Teoría de Funcionales de la Densidad Dependiente del Tiempo (TD-DFT) a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM:EtOH, donde se tomó en cuenta 9 estados excitados. La Figura 37 se muestran los espectros. En el caso del compuesto 7, en el espectro experimental se exponen dos bandas de absorbancia alrededor de 206.9 y 257.4 nm que fueron atribuidas a las transiciones n → π* and π → π*, respectivamente, en tanto que, en el espectro de absorción calculado, se encontró que la banda de absorción más alta fue a 182.47 nm con fuerza oscilatoria (*f*) de 1.0921 y se asignó a las transiciones H-1→L+1 (25%), H-1→L+2 (29%), H→L+1 (15%) y H→L+2 (12%).

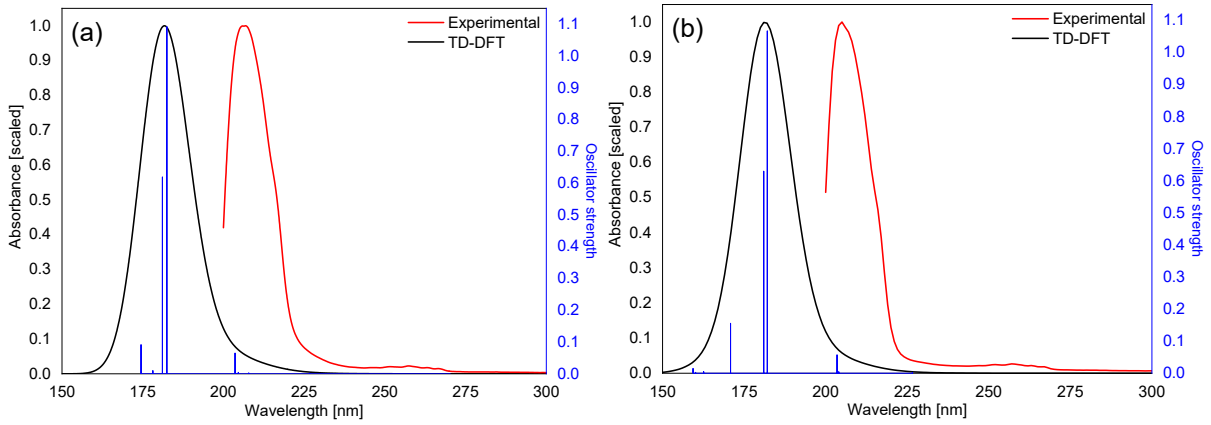


Figura 37. Comparación de espectro de UV de (a) **7** y de (b) **9** experimental (EtOH) y calculado (ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM:EtOH).

Con respecto al compuesto 9, en el espectro experimental muestra dos bandas de absorbancia en 206.9 y en 257.4 nm que también fueron atribuidas a las transiciones n → π* and π → π*, respectivamente, en cuanto al espectro de absorción calculado, se encontró que la banda de absorción más alta fue a 182.09 nm, con fuerza oscilatoria (*f*) de 1.0921 y se asignó a las transiciones H-1→L+1 (25%), H-1→L+2 (29%), H→L+1 (15%) y H→L+2 (12%).

7.2.5. Análisis espectral vibracional

Los grupos funcionales ciano y en especial el grupo azida tienen un excelente potencial como sondas vibracionales de biomoléculas, debido a que su vibración de estiramiento se produce en una región clara y transparente del infrarrojo, suelen consistir en una única banda en la región de 2260 a 2240 y de 2145 a 2120 cm^{-1}, respectivamente, además presentan un pequeño tamaño y estabilidad química [145–148]. Además de los grupos funcionales previamente abordados, en los compuestos **7** y **9**, de acuerdo a la literatura [149,150], se esperan las siguientes vibraciones en la región al infrarrojo: vibración de estiramiento νC–H aromática y alifática, se presentan de 3080 a 3030 y de 3000 a 2840 cm^{-1}, respectivamente; para el caso de la amida secundaria, vibración de estiramiento νN–H de 3350 a 3100 cm^{-1}, vibración de estiramiento νC=O alrededor de 1685 cm^{-1}, para amidas libre, y de alrededor de 1660 cm^{-1} para amidas con enlace de hidrógeno, vibración de deformación νN–H junto con la vibración de estiramiento simétrica νN–C=O de 1630 a 1510 cm^{-1} y la vibración de estiramiento νC–N alrededor de 1250 cm^{-1}.

La Figura 38(a) muestra los espectros de FTIR experimental y calculado del compuesto **7**. En la región de mayor energía, se hallaron las bandas para las vibraciones de estiramiento de νN–H, νC–H aromático y alifático a 3235 (3678), 3081 (3228) y 2936 (3089) cm^{-1}, respectivamente. La banda de la vibración de estiramiento asimétrica del grupo azida, νN=N=N, se encontró a 2102 (2279) cm^{-1}, situada ligeramente por debajo de intervalo reportado en la literatura y muy cercano al comportamiento de la alilazida [151–153]; mientras que la banda de la vibración de estiramiento del grupo carbonilo, νC=O, se presentó a 1651 (1749) cm^{-1}. Además, se presentaron dos bandas que corresponden a la vibración de deformación νN–H con la vibración de estiramiento simétrica νN–C=O y la vibración de estiramiento νC–N a 1569 (1578) y a 1245 (1286) cm^{-1}, respectivamente. No hay diferencias significativas en cuanto a las vibraciones descritas en la literatura y las experimentales, mientras que las vibraciones calculadas presentaron una buena correlación. En la tabla A1 se presentan la asignación de las vibraciones calculadas con el código VMARD (*Vibrational Mode Automatic Relevance Determination*) [154].

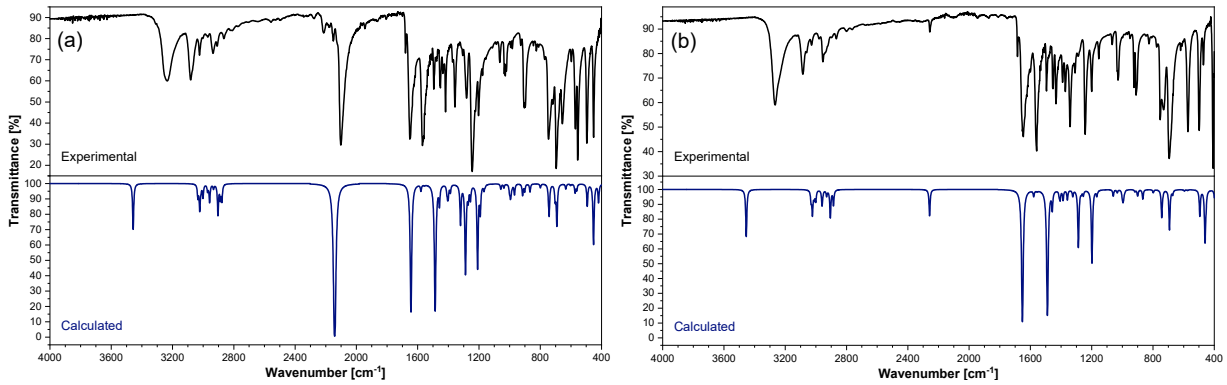


Figura 38. Comparación del espectro de FTIR de (a) **7** y (b) **9** experimental y calculado (nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP con un factor de escala).

La Figura 38(b) muestra los espectros de FTIR experimental y calculado del compuesto **9**. En la región de mayor energía, se hallaron las bandas para las vibraciones de estiramiento de νN–H, νC–H aromático y alifático a 3265 (3675), 3084 (3225) y 2954 (3095) cm^{-1}, respectivamente. La banda de la vibración de estiramiento asimétrica del grupo ciano, νC≡N, se encontró a 2256 (2402) cm^{-1}, situada dentro del intervalo de la literatura y de comportamiento similar a la 1,3-dicianoacetona [155–157]; mientras que la banda de la vibración de estiramiento del grupo carbonilo, νC=O, se presentó a 1646 (1756) cm^{-1}. Además, se presentaron dos bandas que corresponden a la vibración de deformación νN–H con la vibración de estiramiento simétrica νN–C=O y la vibración de estiramiento νC–N a 1559 (1584) y a 1243 (1275) cm^{-1}, respectivamente. En la tabla A2 se presentan la asignación de las vibraciones calculadas con el código VMARD [154].

7.2.6. Resonancia magnética nuclear (NMR)

Se realizó la búsqueda del confórmero de menor energía en cloroformo para los compuestos **7** y **9**, con el propósito de calcular los desplazamientos químicos en NMR, por lo que se construyó el gráfico de la superficie de potencial reducida a lo largo del ángulo diedro del átomo de oxígeno del grupo carbonilo hacia el sustituyente en la posición α, Figura 39. En el caso del compuesto **7**, Figura 39(a), se identificaron dos confórmeros de mínima energía (180 y 330°), dos confórmeros de máxima energía (110 y 280°) y un punto de silla (80°). La barrera energética entre el confórmero de mayor y el de menor energía, no supera las 4 *k*cal mol^{-1}, consistiendo solo en rotámeros [158]. Para el compuesto **9**, Figura 39(b), se identificaron dos confórmeros de mínima energía (10 y 180°), dos confórmeros de máxima energía (90 y 260°). La barrera energética entre el confórmero de mayor y el de menor energía, no supera las 1.5 *k*cal mol^{-1}. A partir de la

identificación del rotámero de menor energía, confórmero con ángulo diedro de 180°, se realizó la optimización de las estructuras y del tetrametilsilano (referencia) a un nivel de energía DSD–PBEP86–D3BJ/Def2–TZVPP/CPCM:$CHCl_3$, y así aplicar el método DFT-GIAO para verificar los desplazamientos químicos en NMR [159,160].

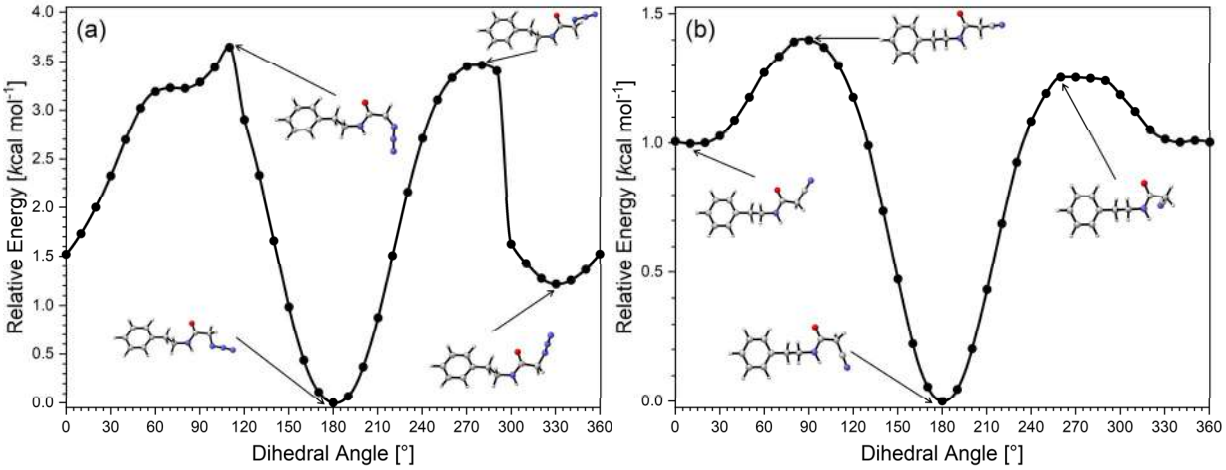


Figura 39. La curva de energía potencial del (a) **7** y (b) **9** a lo largo del ángulo diedro del átomo de oxígeno del grupo carbonilo hacia el sustituyente en la posición α, calculado a un nivel de teoría ωB97XD/Def2-TZVPP/CPCM:CH_3Cl.

Los espectros de NMR de ^1H para los compuestos **7** y **9** se muestran en la Figura 40. En el caso del compuesto **7**, las señales de los átomos de hidrógeno aromáticos se encuentran en el intervalo de δ 7.33 a 7.14 ppm, que corresponden a las posiciones *meta*, *orto* y *para*, respectivamente. El desplazamiento del átomo de hidrógeno de la amida se encontró como una señal ancha a δ 6.59 ppm, en el caso del desplazamiento de los átomos de hidrógeno del metileno de la posición α, se encontraron como una señal simple a δ 3.84 ppm. Los desplazamientos de los restantes metilenos unidos al átomo de nitrógeno y al anillo aromático, se encontraron como señales cuadruplete y triplete en δ 3.51 y 2.81 ppm, respectivamente. La desviación cuadrática media (RMSD) entre los valores de los desplazamientos químicos experimentales y calculados fue de 0.48 ppm, principalmente se debe por la sobreestimación en desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno aromáticos. Para el compuesto **9**, las señales de los átomos de hidrógeno aromáticos se encuentran en el intervalo de δ 7.34 a 7.15 ppm, que corresponden a las posiciones *meta*, *orto* y *para*, respectivamente. El desplazamiento del átomo de hidrógeno de la amida se encontró como una señal ancha a δ 6.57 ppm, en el caso del desplazamiento de los átomos de hidrógeno del metileno de la posición α, se encontraron como una señal simple a δ 3.28 ppm. Los desplazamientos de los restantes metilenos unidos al átomo de nitrógeno y al anillo aromático, se encontraron como señales cuadruplete y triplete en δ 3.51 y 2.83 ppm, respectivamente. La RMSD

entre los valores de los desplazamientos químicos experimentales y calculados fue de 0.57 ppm, se debió por el desplazamiento de los átomos de hidrógeno del metileno de la posición α, cual se encuentra sobreestimada por 0.92 ppm y también contribuyeron los desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno aromáticos. La tabla 7 muestra los desplazamientos químicos experimentales y calculados de RMN de ^{1}H para los compuestos **7** y **9**.

En el espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$, compuesto **7** que corresponde a la Figura 40(b), la presencia del átomo de carbono del grupo carbonilo se confirmó por la señal a δ 166.67 ppm, los desplazamientos de los átomos de carbono aromáticos se encontraron en δ 138.45, 128.64, 128.60 y 126.55 ppm, que corresponden a las posiciones *ipso*, *meta*, *orto* y *para*. El desplazamiento del átomo de carbono de la posición α se encontró en δ 52.45 ppm, mientras que los restantes átomo de carbono del tipo metileno se encontraron en δ 40.53 y 35.42 ppm. La RMSD entre los valores de los desplazamientos químicos experimentales y calculados fue de 3.55 ppm, donde la principal diferencia fue en el carbono *ipso* y en los dos primeros metilenos. En el caso del compuesto **9** que concierne a la Figura 40(d), el desplazamiento del átomo de carbono de la amida se encontró en δ 161.42 ppm, para los átomos de carbono aromáticos *ipso*, *meta*, *orto* y *para* se localizaron en δ 138.27, 128.80, 128.77 y 126.80 ppm. El desplazamiento del átomo de carbono del grupo ciano se localizó en 114.85 ppm, valor que coincide con lo esperado en la literatura [102]. Las señales de los átomos de carbono del tipo metileno se encontraron en δ 41.51, 35.30 y 25.91 ppm, que corresponden a los átomos de carbono α y β al átomo de nitrógeno, además del átomo de carbono de la posición α al carbonilo. La RMSD entre los valores de los desplazamientos químicos experimentales y calculados fue de 5.33 ppm, donde la principal diferencia se debe a las sobreestimaciones en el carbono *ipso* y sobre todo en los átomos de carbono α y del grupo ciano. La tabla 8 muestra los desplazamientos químicos experimentales y calculados de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ para los compuestos **7** y **9**.

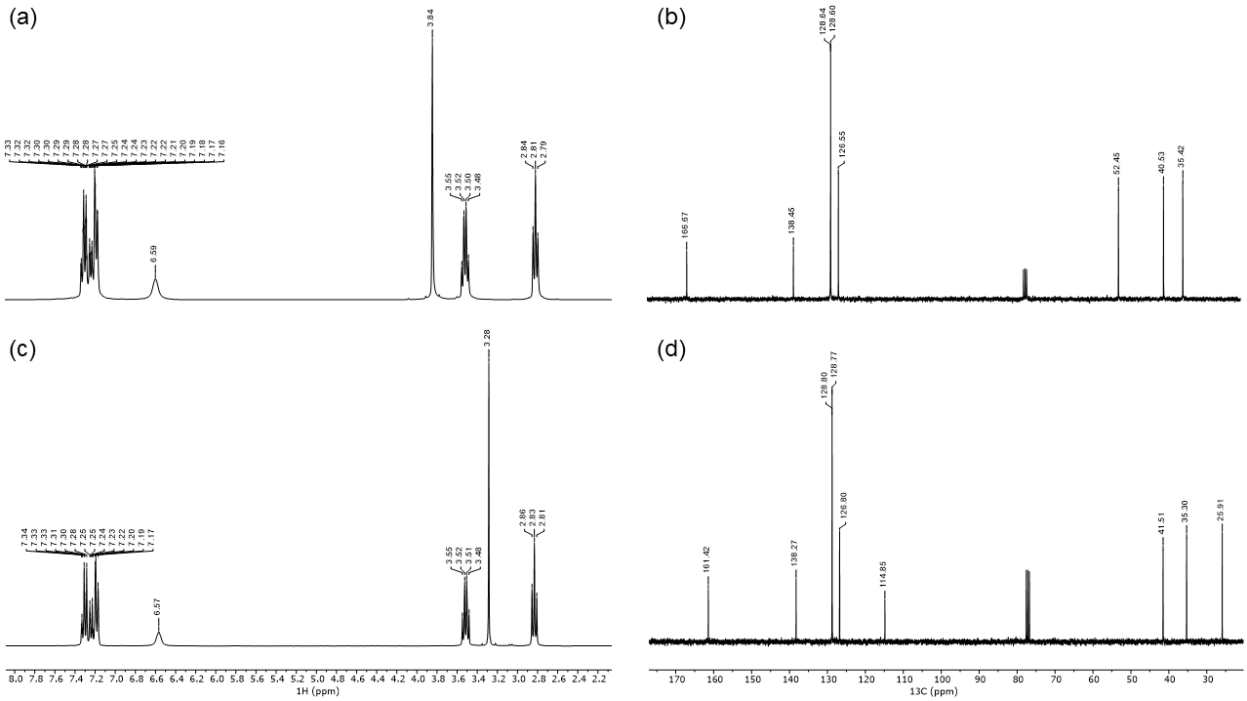


Figura 40. Espectros experimentales de RMN de ^{1}H (izquierdo) y de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ (derecho) para **7** y **9** en $CDCl_3$.

Tabla 7.

Valores experimentales y calculados de los desplazamientos químicos de RMN de ^{1}H para el compuesto **7** y **9** en el nivel de teoría DSD–PBEP86–D3BJ/Def2–TZVPP, utilizando cloroformo como disolvente.

7			**9**		
H #	Desplazamiento químico Experimental [ppm]	Desplazamiento químico calculado [ppm]	H #	Desplazamiento químico Experimental [ppm]	Desplazamiento químico calculado [ppm]
$H_{8\ \&\ 9}$	7.33–7.26	7.90	$H_{8\ \&\ 9}$	7.34–7.27	7.93
$H_{6\ \&\ 7}$	7.25–7.18	7.62	$H_{6\ \&\ 7}$	7.26–7.19	7.78
H_{10}	7.18–7.14	7.95	H_{10}	7.19–7.15	7.91
NH	6.59	6.54	NH	6.57	6.45
H_2	3.84	4.35	H_2	3.28	4.20
H_3	3.51	3.15	H_3	3.51	3.24
H_4	2.81	3.01	H_4	2.83	3.08

Tabla 8.

Valores experimentales y calculados de los desplazamientos químicos de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ para el compuesto **7** y **9** en el nivel de teoría DSD–PBEP86–D3BJ/Def2–TZVPP, utilizando cloroformo como disolvente.

7			**9**		
C #	Desplazamiento químico Experimental [ppm]	Desplazamiento químico calculado [ppm]	C #	Desplazamiento químico Experimental [ppm]	Desplazamiento químico calculado [ppm]
C_1	166.67	166.96	C_1	161.42	163.65
C_5	138.45	144.05	C_5	138.27	143.71
$C_{8\ \&\ 9}$	128.64	128.69	$C_{8\ \&\ 9}$	128.80	129.4
$C_{6\ \&\ 7}$	128.60	132.11	$C_{6\ \&\ 7}$	128.77	132.09
C_{10}	126.55	125.64	C_{10}	126.80	126.72
C_2	52.45	56.69	C_{11}	114.85	122.52
C_3	40.53	46.67	C_3	41.51	47.47
C_4	35.42	36.22	C_4	35.30	37.19
			C_2	25.91	36.49

7.3. 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas

En años recientes, los investigadores farmacéuticos han estudiado intensamente derivados heterocíclicos que contienen el núcleo 1,2,3-triazolilacetamida, Figura 41, encontrando una gran diversidad de actividades biológicas que incluyen el tratamiento del Alzheimer [161], antagonistas de los receptores opioides μ [162], inhibidores del receptor de rianodina tipo 2 [163], inhibidores de la polimerización de la tubulina [164], actividad antiinflamatoria [165], antidiabética [166,167], antipalúdica [168], antibacterial [169], antiandrógeno [170] antifúngica [171], anticáncer [172], inhibidores de la α-glucosidasa [173,174] e inhibidores de las isoenzimas de la neuraminidasa humana para la prevención o tratamiento de la aterosclerosis [175].

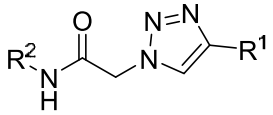


Figura 41. Núcleo de la 1,2,3-triazolilacetamida.

En respuesta a la emergencia sanitaria causada por COVID-19, los 1,2,3-triazoles han sido investigados como potenciales antivirales [176] y han tenido una muy activa participación como inhibidores de la proteína de la espícula [177], la proteasa principal ($3CL^{pro}$) [178–181], y sobresaliendo el ácido 1-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico como inhibidor de la helicasa [91], Figura 42.

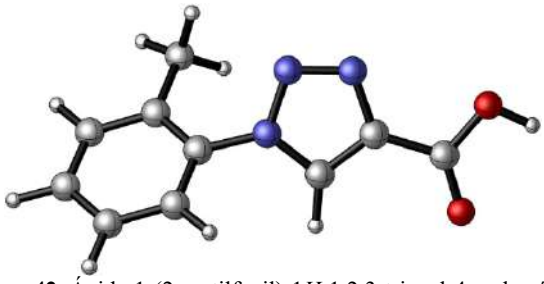


Figura 42. Ácido 1-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Por otra parte, el fragmento (*N*-(2-fenetil)carbamoil)metilo ha sido incorporado como sustituyente por su capacidad potencial de formar enlaces de hidrógeno tanto como donador así como aceptor, además de su capacidad de formar una interacción aromática (apilamiento π-π); algunos ejemplos de compuestos que han incorporado el fragmento son el iCRT3 [182,183] y el Cink4T-47 [184], ambos con actividad anticáncer, asimismo han sido reportados compuestos con actividad antibacterial [185] y antileucemia [186], Figura 43.

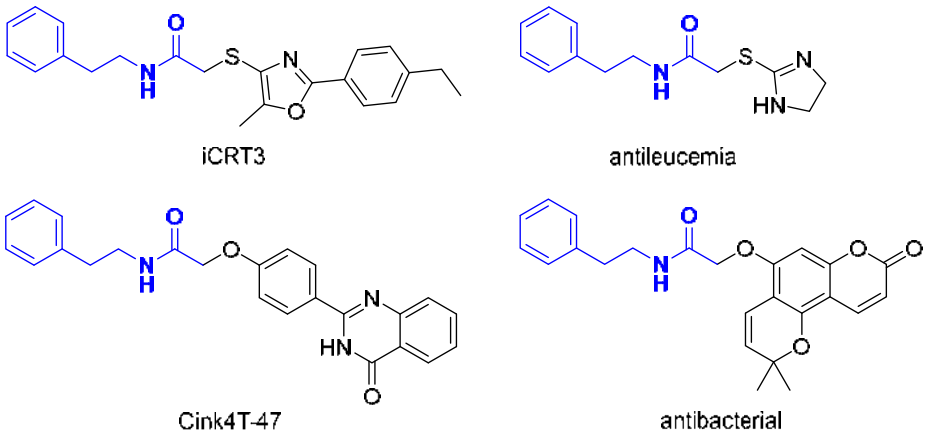
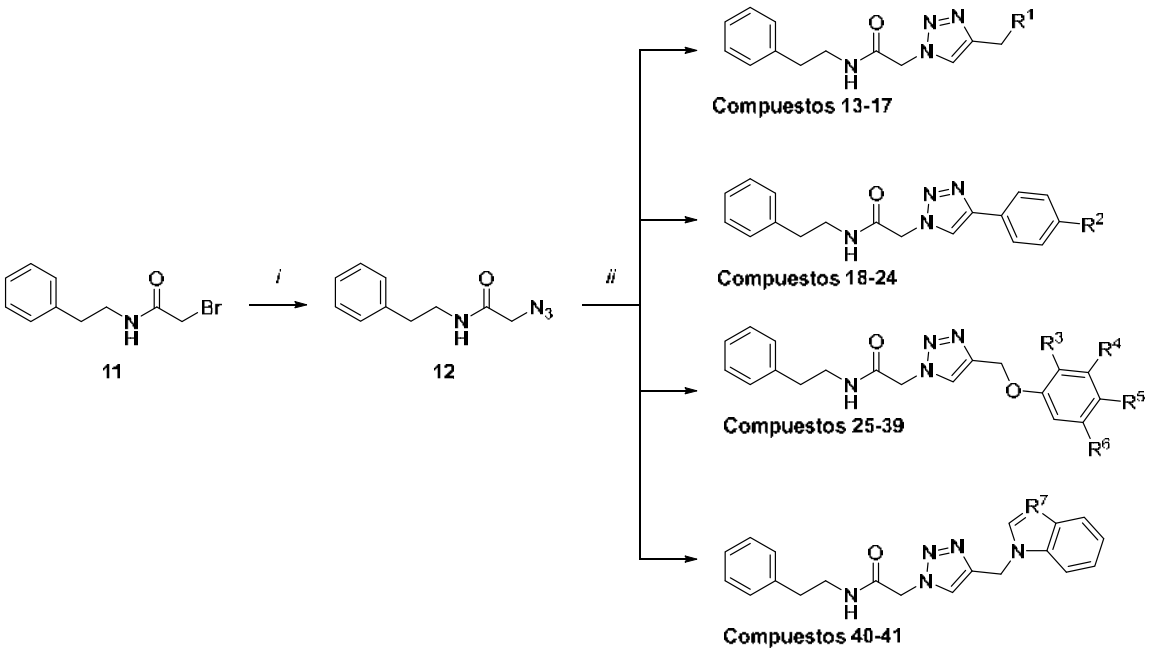


Figura 43. Compuestos con actividad biológica que presentan el fragmento *N*-fenetilacetamida.

Teniendo en mente el potencial de los triazoles así como también de gran la versatilidad de generar una librería a través del uso de la reacción CuAAC, proponemos una nueva familia de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas. En el presente estudio, las estructuras de los nuevos triazoles se esclarecieron a partir de datos espectrales (RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C {^{1}H}, FTIR y MS) y se confirmaron mediante un análisis de difracción de rayos X de monocristal. Las propiedades químicas de las moléculas se investigaron mediante cálculos por DFT a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d*,*p*) junto con investigaciones *in silico* de acoplamiento molecular, para pronosticar el potencial de actividad biológica contra el SARS-CoV-2, mediante las tres dianas terapéuticas: 3CL^{pro}, PL^{pro} y Helicasa.

7.3.1. Síntesis

La síntesis de los derivados *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamidas se partió de la 2-bromo-*N*-fenetilacetamida (**11**), la cual se formó mediante la reacción de Schotten–Baumann [187,188], donde el cloruro de bromoacetilo se condensó con la fenetilamina en presencia de bicarbonato de sodio en diclorometano a 4°C; posteriormente el compuesto **11** se hizo reaccionar con la azida de sodio en acetona/agua a reflujo durante tres días, para llevar a cabo la formación de la 2-azido-*N*-fenetilacetamida (**12**) con un rendimiento del 91%. A partir de la azida **12** y alquinos terminales se realizó la reacción CuAAC [27,56], donde se utilizó como catalizador del yoduro de cobre (I) al 20% mol, como base la *N*,*N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y disolvente el diclorometano, con rendimientos de buenos a excelente. El esquema 5 representa el proceso para la síntesis de las *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamidas. Si bien existen diferentes protocolos para la reacción CuAAC [27,54,55], las mejores condiciones son las reportadas para este tipo de familia de compuestos.



Esquema 5. Síntesis de derivados *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamidas: (*i*) NaN_3 en acetona y agua (2:1) a reflujo durante 3 días y (*ii*) alquino, CuI (20% mol) y DIPEA en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, 2-8 h.

En el caso de los compuestos del **25** al **39**, los éteres propargílicos (alquinos) se formaron a partir de la reacción de Williamson [189], donde se empleó el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 5% mol) como catalizador de transferencia de fase, un equivalente de K_2CO_3 como base en tetrahidrofurano y agua (1:1) . Un método rápido y específico para la confirmación del grupo alquino terminal consiste en su espectro al infrarrojo y en particular en la banda de la vibración de estiramiento de los átomos del carbono del enlace triple, νC≡C, que suele presentarse alrededor de 2120 cm^{-1}, además de la banda de la vibración de estiramiento del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono con un triple enlace, νC–H, que suele encontrarse en el intervalo de 3340 a 3250 cm^{-1}.

En la Figura 44, se muestran los espectro al infrarrojo de (a) 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído, (b) 2-azido-*N*-fenetilacetamida y (c) triazol **27**. El alquino presenta dos grupos funcionales importantes, el grupo aldehído y el grupo alquino terminal; la banda de la vibración de estiramiento νC–H (alquino terminal), se presentó a 3291 cm^{-1}, mientras que la νC–H (aldehído) se encontraron en 2824 y 2734 cm^{-1}, debido a la resonancia de Fermi. La vibración de estiramiento νC≡C se ubicó como una banda débil a un valor de 2120 cm^{-1}, en tanto que la banda de la vibración de estiramiento del grupo carbonilo, νC=O, se presentó a 1697 cm^{-1}, los resultados espectroscópicos se encuentran en concordancia con la información reportada [190,191]. La azida en la sección 7.2 (*vide supra*) fue discutida su asignación, sin embargo hay que tener en

mente la banda de la vibración de estiramiento asimétrica del grupo azida, νN=N=N, que se encontró a 2105 cm^{-1}. En el triazol **27**, se puede identificar la ausencia de bandas en la región de 2200 a 2100 cm^{-1}, atribuible a la ausencia tanto de la azida como del alquino precursor; la presencia de dos bandas características de grupos carbonilo en la región de 1700-1650 cm^{-1}, que corresponden al aldehído y a la amida, respectivamente [192,193], la vibración de estiramiento νC–H triazólico se presentó a 3151 cm^{-1}, la asignación se sustenta tanto por el cálculo de las frecuencias a un nivel de teoría B3LYP-D3(BJ)/Def2-TZVPP y con base en la literatura [194,195]. En el caso de las frecuencias del anillo triazólico, νC=C ó νN=N ó νN–N ó νC–N, son muy sutiles y se traslapan con frecuencias de mayor absorbancia.

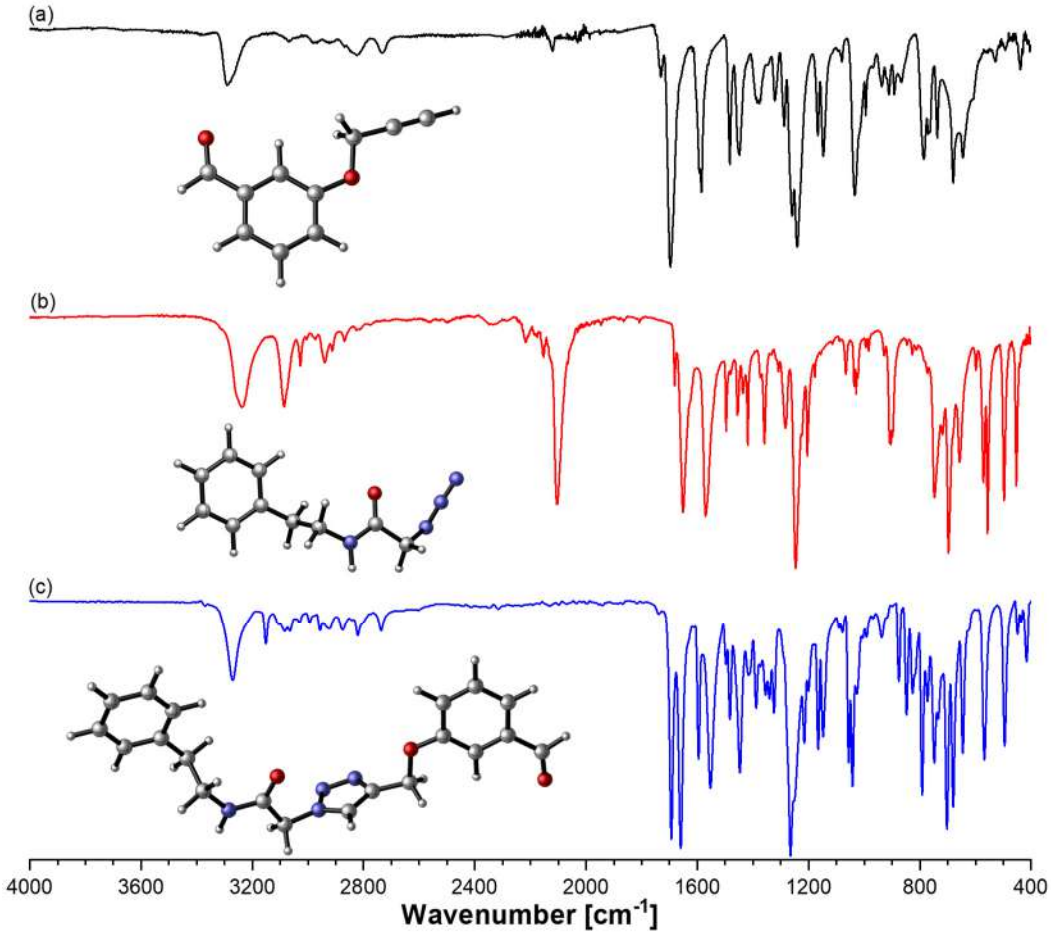


Figura 44. Espectro de IR (ATR) de (a) 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído, (b) azida **12** y (c) triazol **27**.

Un manera rápida e inequívoca para identificar el anillo del 1*H*-1,2,3-triazol sustituido en las posiciones 1 y 4 es mediante la RMN de ^{1}H, la señal del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono de la posición 5 suele encontrarse en δ 8.5 ± 0.5 ppm en DMSO-δ_6 [196]. La Figura 45 muestra los espectros de RMN de ^{1}H de los derivados triazólicos con precursor 4-

sustituidofenilacetileno, compuestos del **18** al **24**. La familia de estos compuestos tiene la capacidad de presentar una deslocalización de electrones, con un impacto directo sobre el desplazamiento químico de la señal del átomo de hidrógeno triazólico, en el caso del compuesto **18**, donde su precursor es el fenilacetileno, podemos establecer un efecto neutro al sistema, el cual presentó un desplazamiento de δ 8.50 ppm; en el caso del compuesto **21**, donde su precursor fue la 4-etinil-*N*,*N*-dimetilanilina, el valor del desplazamiento se encontró en δ 8.27 ppm, con una diferencia de Δδ –0.23 ppm, para el caso contrario, donde el sustituyente es uno de los más electroatractores, compuesto **22** con el precursor 4-nitrofenilacetileno, el desplazamiento se localizó en δ 8.79 ppm, con una diferencia de Δδ +0.29 ppm.

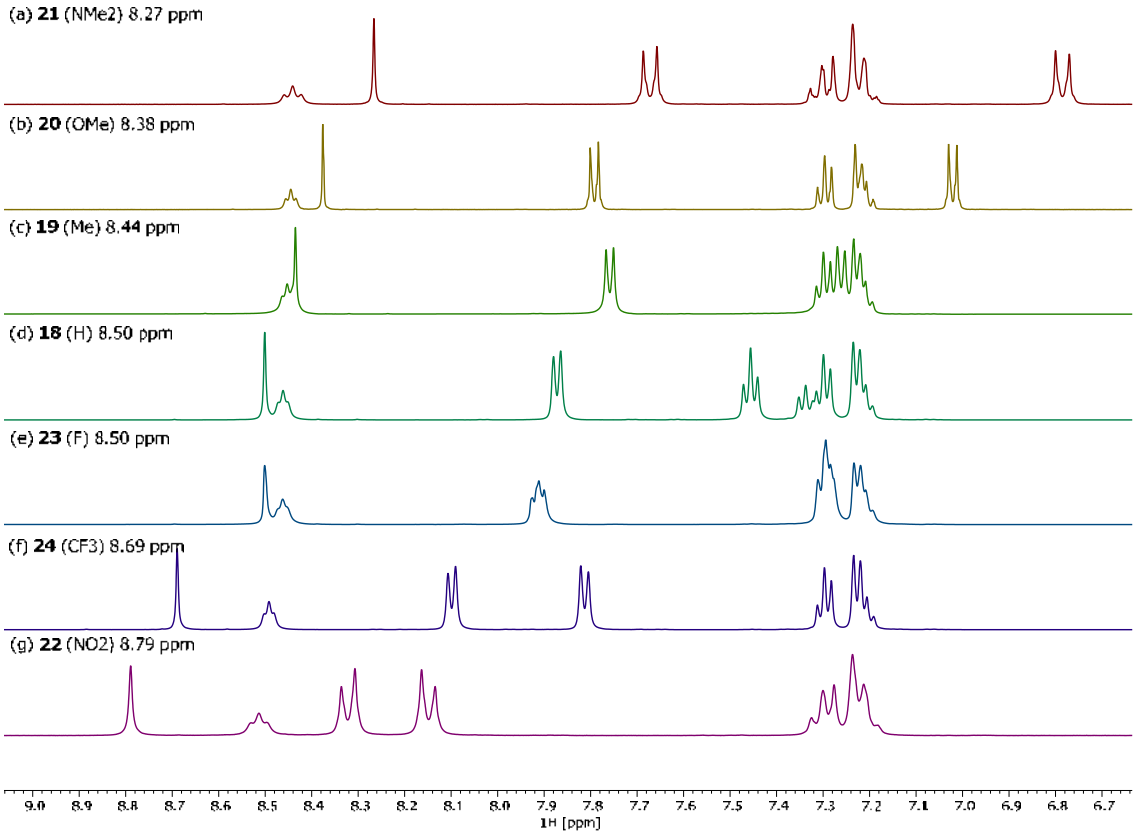


Figura 45. Espectros experimentales de RMN de ^{1}H para los compuestos del 18 al 24 en DMSO-δ_6.

En el caso de la RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$, Figura 46, los átomos de carbono triazólicos de las posiciones 4 y 5 también son susceptibles al sustituyente del anillo aromático en la posición *para*. En el caso del compuesto 18, los desplazamientos se encontraron en δ 146.17 y 122.89 ppm, no obstante en el caso del sustituyente más electroatractor (–NO_2), compuesto 22, los desplazamientos se localizaron en δ 144.26 y 125.04 ppm, con diferencias de Δδ -1.91 y +2.15 ppm, con respecto a

los átomos de carbono de las posiciones 4 y 5, respectivamente, por el contrario, en el caso del sustituyente más electrodonador (–NMe_2), compuesto **21**, los desplazamientos se presentaron en δ 146.76 y 120.95 ppm, si bien el desplazamiento del átomo de carbono de la posición 4 presentó una ligera diferencia, el contraste más evidente se encontró en el átomo de carbono de la posición 5 con una diferencia de Δδ -1.94 ppm, si bien los compuestos son nuevos, en la literatura hay ejemplos de derivados triazólicos que tienen un comportamiento semejante [197,198]. Estos nuevos compuestos y su comportamiento tanto con efecto inductivo como de campo pueden ser considerados para la formación de complejos metal-carbeno mesoiónicos y su aplicación en catálisis homogénea [199–202].

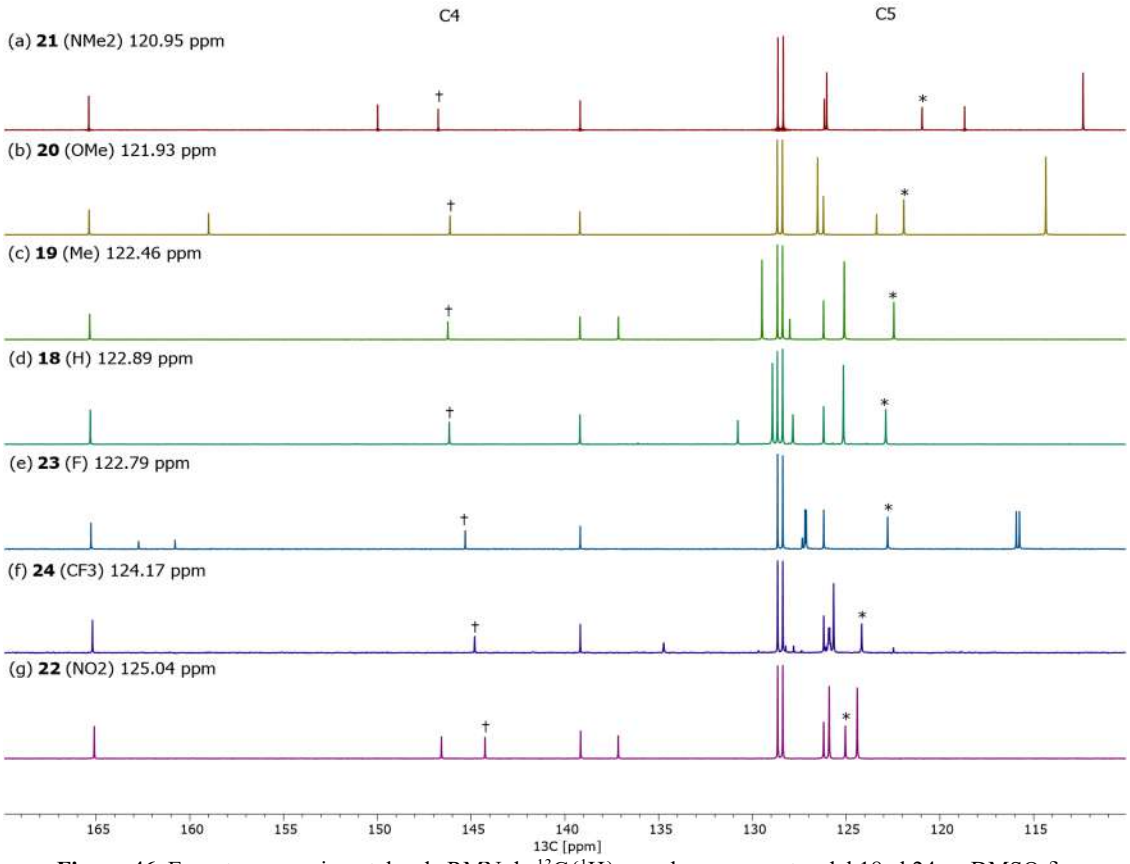
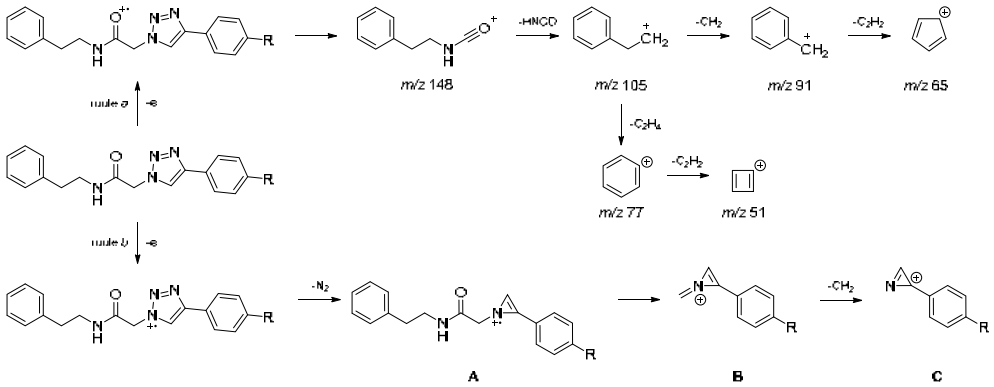


Figura 46. Espectros experimentales de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ para los compuestos del 18 al 24 en DMSO-$δ_6$.

Los nuevos triazoles también fueron caracterizados a través de la técnica analítica de espectrometría de masas con ionización mediante impacto electrónico. En todos los compuesto se observó el ion molecular y dos patrones de fragmentación, el primero para la familia de triazoles derivados del fenilacetileno y el segundo para la familia de los derivados del 3-fenoxiprop-1-ino, esquemas 6 y 7.

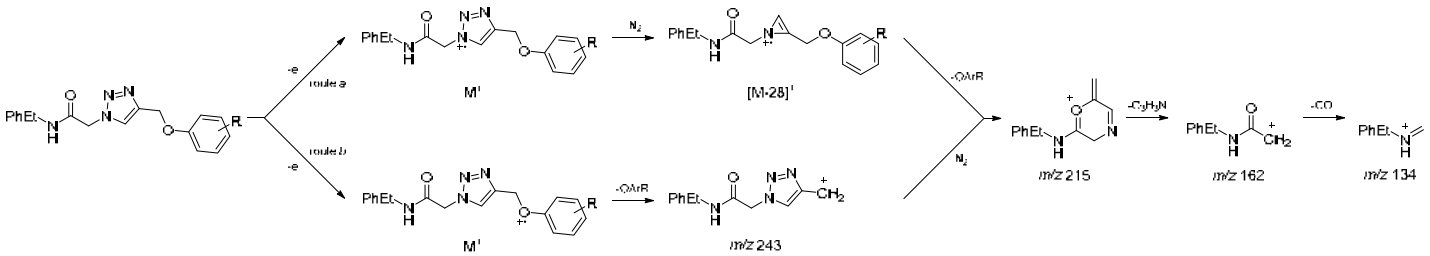
Para los compuestos del **18** al **24**, familia de los derivados del fenilacetileno, se observó la presencia del ion molecular y dos posibles patrones de fragmentación, el primero considera la formación del catión radical en el átomo de oxígeno con la ruptura homolítica entre el átomo de carbono del carbonilo y el de la posición α, posteriormente ocurre una escisión inductiva que libera al ácido isociánico [203–205] con la formación del catión fenetilo (*m*/*z* 105) y subsecuentemente los cationes bencilo (*m*/*z* 91)–ciclopentadienilo (*m*/*z* 65) y fenilo (*m*/*z* 77)–ciclobutadienilo (*m*/*z* 51) [206]; mientras que en la segunda se forma el catión radical en el átomo de nitrógeno de la posición α al grupo carbonilo, consecutivamente la formación del catión radical azirinilo (**A**) mediante la formación de N_2, indicio que ha sido estudiado [207–209], la ruptura homolítica entre el átomo de carbono de la posición α al grupo carbonilo y el átomo de nitrógeno, catión azirinilo (**B**) y la eliminación de un metileno para formar el catión bencilo **C**, el cual es el pico base de los compuestos 20 (*m*/*z* 146) y 21 (*m*/*z* 159), debido a que se estabilizan por un efecto resonante.



Esquema 6. Propuesta de mecanismo de fragmentación de la familia de triazoles derivados del fenilacetileno (compuestos del **18** al **24**).

Por otra parte, en el caso de los derivados del 3-fenoxiprop-1-ino, esquema 7, se describe un probable mecanismo de fragmentación que considera dos posibles vías de fragmentación que convergen en la formación del fragmento *m*/*z* 215, siendo el pico base de muchos derivados y por lo tanto un fragmento muy estable; varias propuestas estructurales se realizaron y se calculó la energía relativa entre ellas. En la Figura 47 se muestra el perfil energético, la estructura A es la más estable y en el caso de la estructura precursora presentó una diferencia energética de > 50 *k*cal mol^{-1}. En el esquema de fragmentación, el ion presenta una ruptura que libera acrilonitrilo (C_3H_3N) y da origen al fragmento *m*/*z* 162, posteriormente hay una disminución de *m*/*z* 28 que corresponde a la perdida de una molécula de monóxido de carbono, para dar origen al fragmento

m/z 134 que es susceptible a una escisión inductiva para formar la metanimina ($H_2C{=}NH$) [210] y el catión fenetilo con el patrón de fragmentación expuesto anteriormente, *vide supra*.



Esquema 7. Propuesta de mecanismo de fragmentación de la familia de triazoles derivados del 3-fenoxiprop-1-ino (fenil propargil éter, compuestos del **25** al **39**).

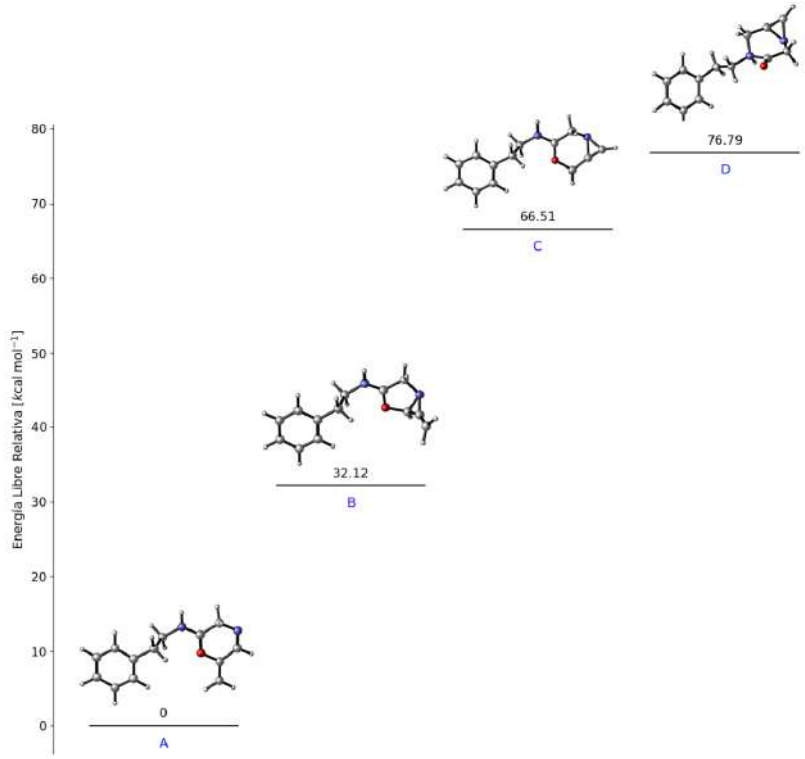
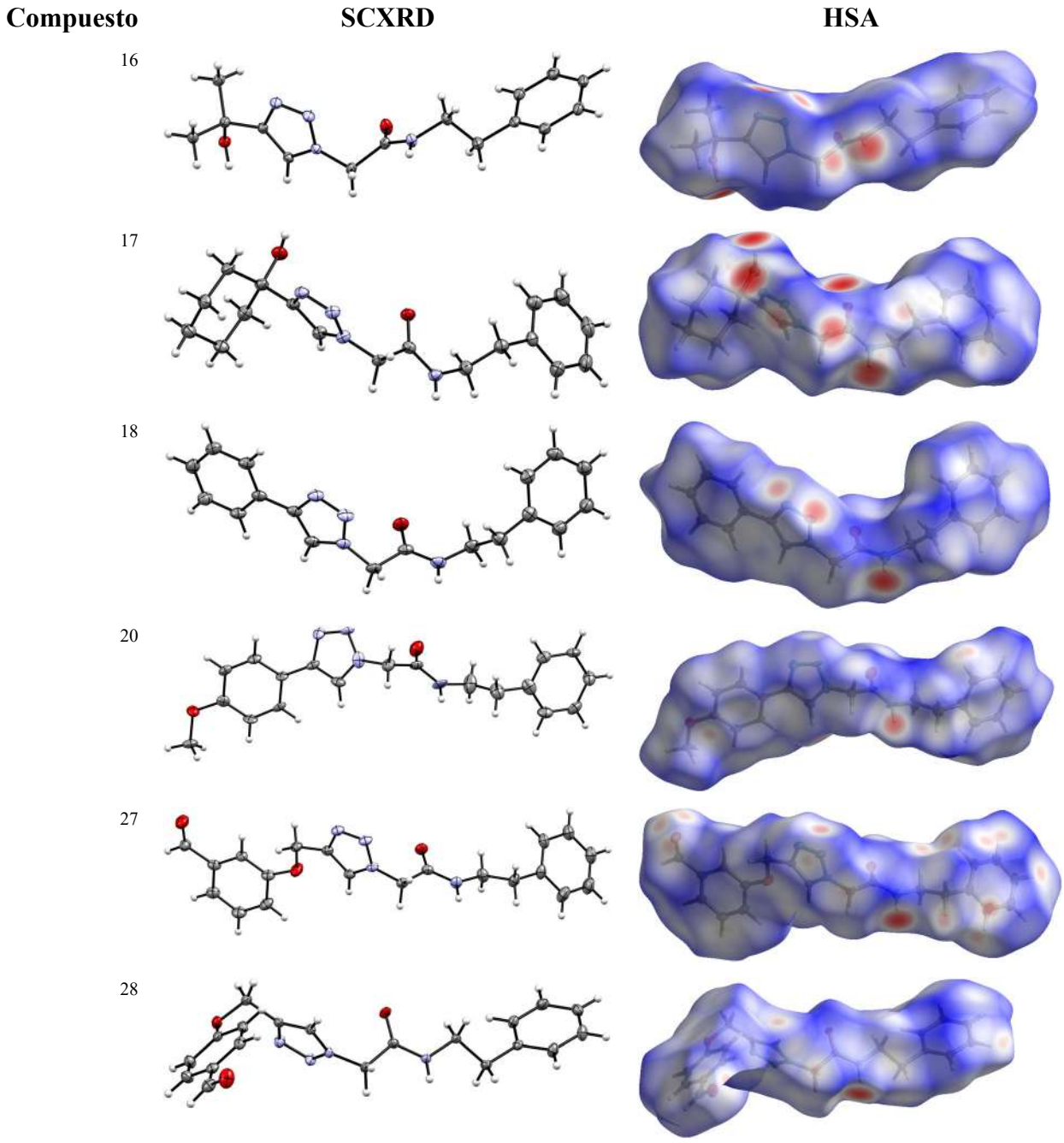


Figura 47. Energía relativa de los posibles iones para el fragmento *m/z* 215 $[C_{13}H_{15}N_2O]^+$ calculado a un nivel de teoría B3LYP-D3(BJ)/Def2-TZVPP.

7.3.2. Estructura cristalina

Las posiciones atómicas son importantes para el objetivo principal del trabajo y una forma inequívoca de obtenerlas es mediante la difracción de rayos X de monocristal (SCXRD), por lo que se realizaron diluciones de cada uno de los triazoles en acetato de etilo y se dejó evaporar a temperatura ambiente durante varios días. Se obtuvieron monocristales de los compuestos **16**, **17**, **18**, **20**, **27**, **28**, **30**, **33**, **34** y **39** apropiados para difractar. El anexo II muestra información de

la estructura cristalina y detalles del refinamiento, mientras que la Figura 48 muestra la proyección tipo Ortep con un nivel de probabilidad del 50% así como su superficie de Hirshfeld (HSA). Las distancias de enlace se encuentran dentro de lo establecido en la literatura [211].



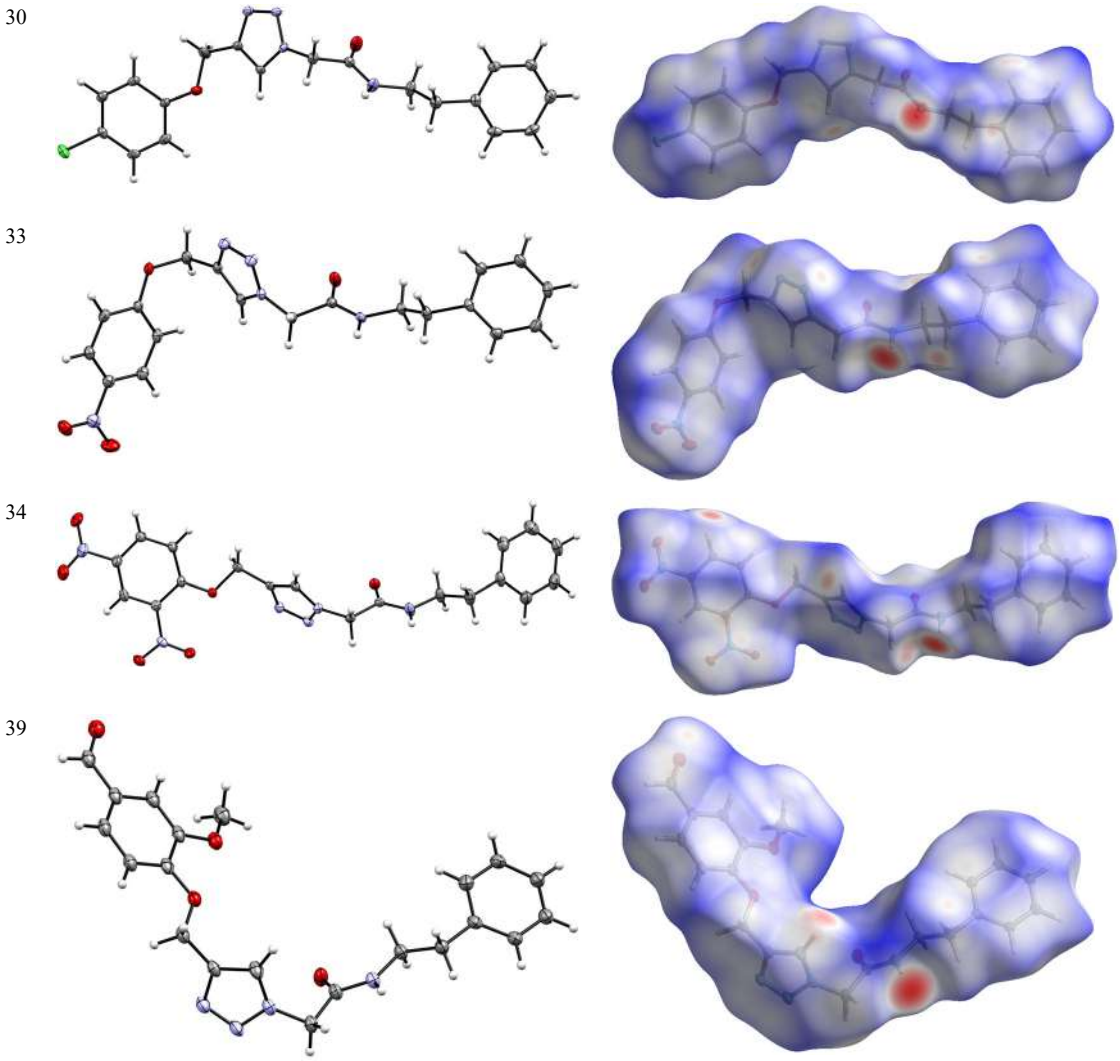


Figura 48. Estructuras geométricas obtenidas por difracción rayos X y superficie de Hirshfeld. Los elipsoides se representan con un nivel de probabilidad del 50%

En el caso del análisis superficie de Hirshfeld, debemos tener en mente que las superficies azules corresponden a valores d_{norm} positivos donde los contactos intermoleculares son más largos que las separaciones vdW, las superficies blancas corresponden a los contactos intermoleculares cercanos a las separaciones vdW y con valores d_{norm} cercanos a cero y las superficies rojas corresponden a valores d_{norm} negativos donde los contactos intermoleculares son más cortos que las separaciones vdW [80,82,140], de esta forma fácilmente podemos identificar los sitios de los potenciales enlaces de hidrógeno y por la intensidad de la superficie roja, tener en cuenta que son de mayor energía.

Los compuestos cristalizaron en tres diferentes sistemas, Triclínico (*P*1 y *P*-1), Monoclínico ($P2_1$, *P*n, *C*c, $P2_1$/c, *C*2/c) y Ortorrómbico (*P*bca), donde ningún compuesto presentó los mismos

parámetros de red [212], las estructuras absolutas de los compuestos **16**, **18**, **28**, **30**, **33** y **34** se confirmaron debido a que son no centrosimétricos, mientras que los compuestos **17**, **20**, **27** y **39** son centrosimétricos (presentan la operación de simetría *-x*, *-y*, *-z*).

El fragmento consistente en todos los compuestos es la *N*-fenetil-2-(1,2,3-triazolil)acetamida, al realizar una comparación de las diferentes estructuras, en particular el sustituyente *N*-fenetilo es en el cual se presentó la mayor diferencia, donde siete compuestos presentan desorden, ya sea dentro de la misma unidad asimétrica o la presencia de dos unidades en que difiere el sustituyente en cuestión y la otra es la posición del anillo triazólico. Se utilizó como modelo el compuesto **18** para calcular la superficie de energía potencial al cambiar el ángulo diedro a partir del átomo de nitrógeno hacia el sustituyente fenetilo (N-C-C-C), Figura 49a, y también a partir del átomo de carbono del grupo carbonilo hacia los átomos de carbono del anillo triazólico (C-C-C-C), Figura 49b. En el primer caso, podemos atribuir que el desorden que presenta el sustituyente *N*-fenetilo se debe a que la energía necesaria para superar la barrera energética dentro del intervalo del ángulo diedro $90° \leq \varphi \leq 280°$ es menor a 1.05 *k*cal mol^{-1}, mientras que en el segundo caso, los valores del ángulo diedro se sitúan alrededor de los mínimos energéticos, 90 y 260°, y la barrera energética es de 4.40 *k*cal mol^{-1}, consistiendo en rotámeros interconvertibles [158].

Un fragmento que también es interesante para evaluar su ángulo diedro, para los derivados del 3-fenoxiprop-1-ino, es el ángulo formado a partir del metino del triazol hacia el átomo de oxígeno tipo éter (C-C-C-O). En los compuestos **27**, **28**, **30**, **33**, **34** y **39** el ángulo diedro suele situarse de 258° a 96°, en la Figura 49c podemos apreciar que en ese intervalo, la barrera energética es menor a 0.66 *k*cal mol^{-1}.

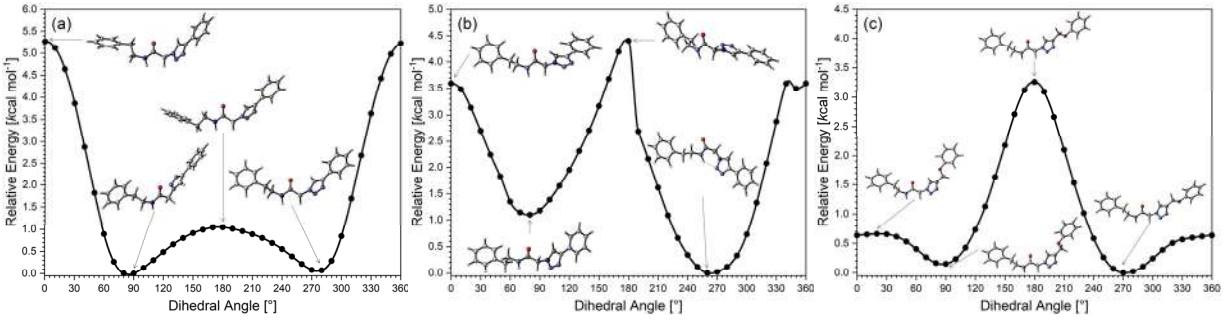


Figura 49. Curvas de energía potencial (a) y (b) del compuesto **18** a lo largo del ángulo diedro del átomo de nitrógeno de la amida hacia el sustituyen fenetilo y a lo largo del ángulo diedro del átomo de carbono del grupo carbonilo hacia el grupo metino triazólico, respectivamente, y (c) del compuesto **25** a lo largo del ángulo diedro del átomo de carbono del grupo metino hacia el átomo de oxígeno, calculado a un nivel de teoría B3LYP-D3BJ/6-311++G(*d*,*p*)/CPCM:AcOEt.

Los cristales de los triazoles sintetizados tienen la característica de presentar una conectividad mediante el enlace de hidrógeno donde el donador es la amida y el aceptor es el átomo de oxígeno del grupo carbonilo (N─H···O), formando una cadena unidimensional que en algunos casos puede prolongarse a lo largo de un eje, Figura 50a, no obstante en los compuestos **16** y **17** el grupo funcional alcohol compite como donador del enlace de hidrógeno (O─H···O) y promueve que el átomo de nitrógeno de la posición 3 del triazol sea quien acepté la formación del enlace de hidrógeno con la amida secundaria (N─H···O), Figura 50, también podemos apreciar que el átomo de oxígeno del carbonilo es aceptor de un enlace de hidrógeno no clásico con el metino triazólico (C─H···O), no obstante en el caso de la Figura 50, al encontrarse disponible el donador metino del triazol su aceptor consiste en los átomos de nitrógeno triazólicos (C─H···N).

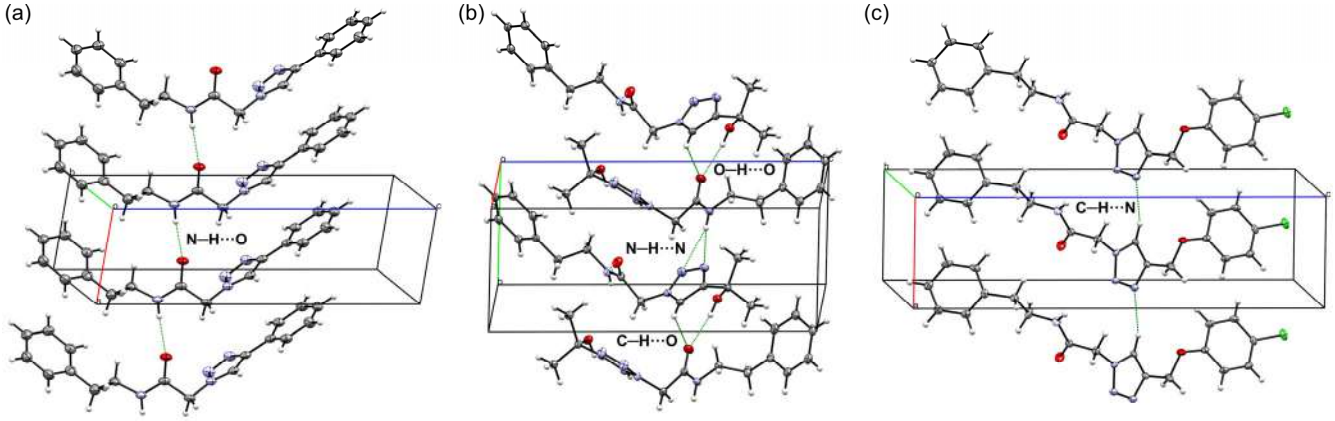


Figura 50. Enlaces de hidrógeno en los compuestos (a) **18**, (b) **16** y (c) **30**.

Es bien conocido que los átomo de hidrógeno unidos a átomos de carbono que se encuentran en posición α al grupo carbonilo suelen ser ácidos [130,131], por lo que pueden ser apropiados donadores de enlace de hidrógeno, en la Figura 51 se aprecia una diversidad de enlaces de hidrógeno no clásicos como C─H···N, C─H···O y C─H···π, este último tanto en un anillo fenilo así como en el anillo triazólico.

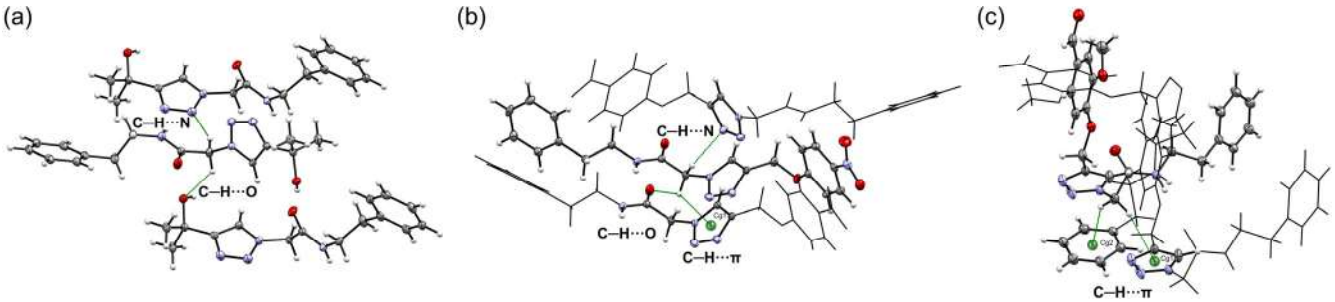


Figura 51. Enlaces de hidrógeno no clásicos en los compuestos (a) **16**, (b) **33** y (c) **39**.

7.3.3. Estudios de acoplamiento molecular

3CLpro es una cisteína proteasa y tiene una díada catalítica formada por histidina (His41) y cisteína (Cys145), His41 forma un par de iones tiolato-imidazolio con Cys145 y le sustrae un protón. La Cys145 desprotonada inicia entonces un ataque nucleofílico sobre el átomo de carbono carbonilo de un enlace peptídico sésil en el sustrato diana [213–215]. Por tanto, la $3CL^{pro}$ se considera una diana atractiva para el descubrimiento de fármacos contra el SARS-CoV-2.

El acoplamiento molecular entre $3CL^{pro}$ (PDB ID: 6LU7) y los derivados de triazol mostró energías de unión de -7.07 a -9.59 *k*cal mol^{-1}, mientras que el resultado para **N3** fue de -9.55 *k*cal mol^{-1}. Los resultados de los 5 mejores compuestos de triazol obtenidos por acoplamiento molecular son 29, 41, 40, 32 y 28. La Tabla 9 muestra los 5 mejores resultados en términos de energía de enlace e interacciones. En la Figura 52 se muestran las interacciones moleculares entre el 3CLpro y cada uno de los 5 triazoles principales. Se predijo que el compuesto 29 tenía la mayor afinidad de unión a la enzima diana con una interacción deseable con residuos como His163, Gly143, Gln189 y principalmente Cys145 átomo de nitrógeno de la posición 3 del triazol, Figura 53. Esta investigación puede utilizarse como una vía prometedora para el descubrimiento de nuevos inhibidores de la $3CL^{pro}$ del SARS-CoV-2 a partir de la reacción click CuAAC.

Tabla 9.

Resultados del acoplamiento molecular para $3CL^{pro}$ (6LU7): Energías de enlace e interacciones.

Compuesto	Energía de enlace [kcal/mol]	Constante de inhibición [nM]	Residuos interactuantes	Enlaces de hidrógeno	
				Distancia de enlace [Å]	Residuo
N3	-9.55	99.35	Thr24, Thr25, Thr26, His41, Leu141, Asn142, Cys145*, His164, Met165, Pro168, Ala191, Gln192	3.13 2.80 2.52 2.98(N), 2.83(O) 2.93 2.85	Phe140 Gly143 His163 Glu166 Gln189 Thr190
29	-9.59	93.77	His41, Phe140, Leu141, Asn142, Ser144, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, His172, Arg188, Thr190, Gln192	2.96 3.17 2.76 3.05	Gly143 Cys145 His163 Gln189
41	-9.35	139.34	His41, Met49, Tyr54, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, Cys145, Met165, Glu166, Asp187, Arg188, Gln189	2.87	His163
40	-9.19	182.96	His41, Met49, Tyr54, His164, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.66	Glu166
32	-9.14	198.26	His41, Phe140, Leu141, Asn142, Ser144, His163, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, His172, Arg188, Thr190	3.10 3.02 3.29	Gly143 Cys145 Gln189
28	-9.08	221.59	His41, Met49, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, Cys145, His164, Met165, His172, Asp187, Arg188	2.98 3.04 3.10	His163 Glu166 Gln189

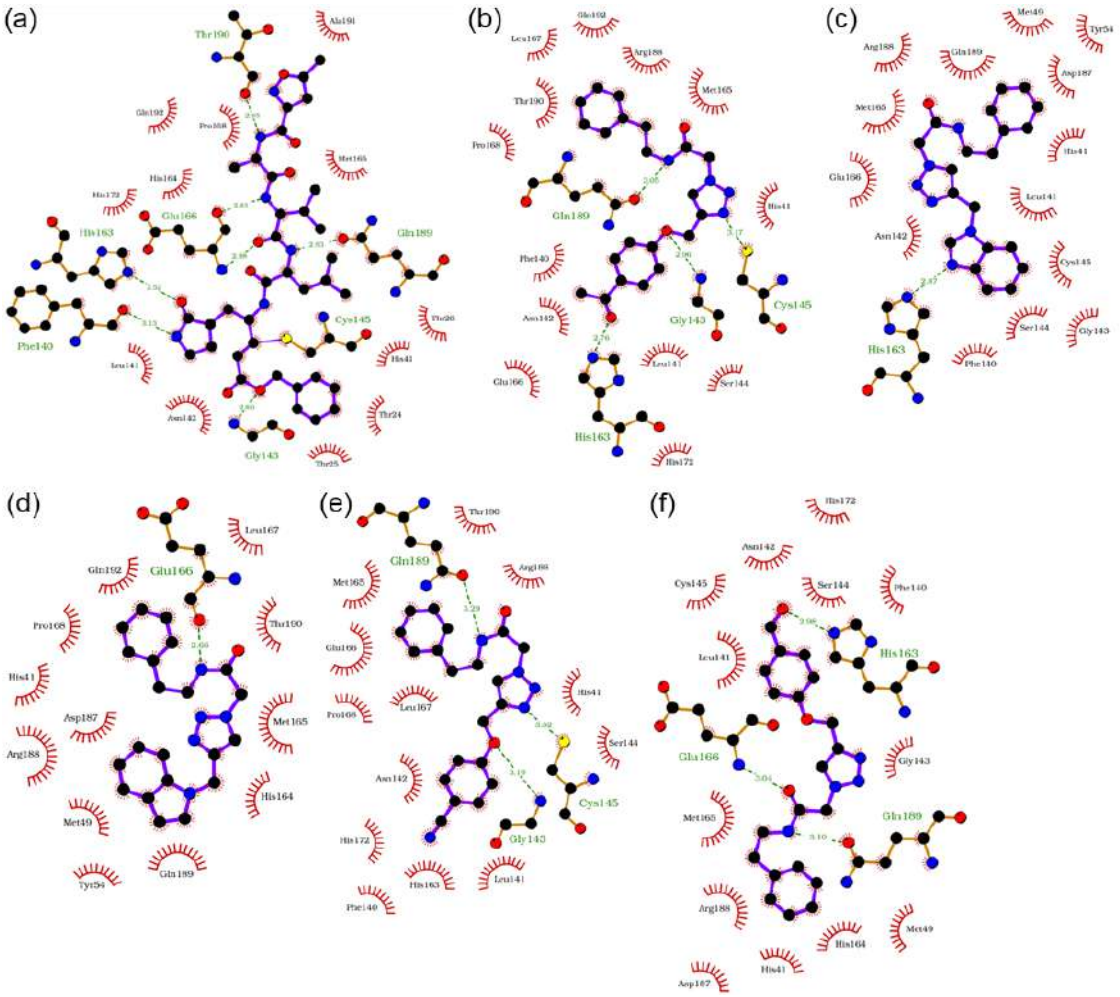


Figura 52. Interacciones moleculares para el $3CL^{pro}$ (6LU7) determinadas por acoplamiento molecular. a) ligante cocristalizado, **N3**, (b) **29**, (c) **41**, (d) **40**, (e) **32** y (f) **28**. Las interacciones más importantes se resaltan en líneas punteadas.

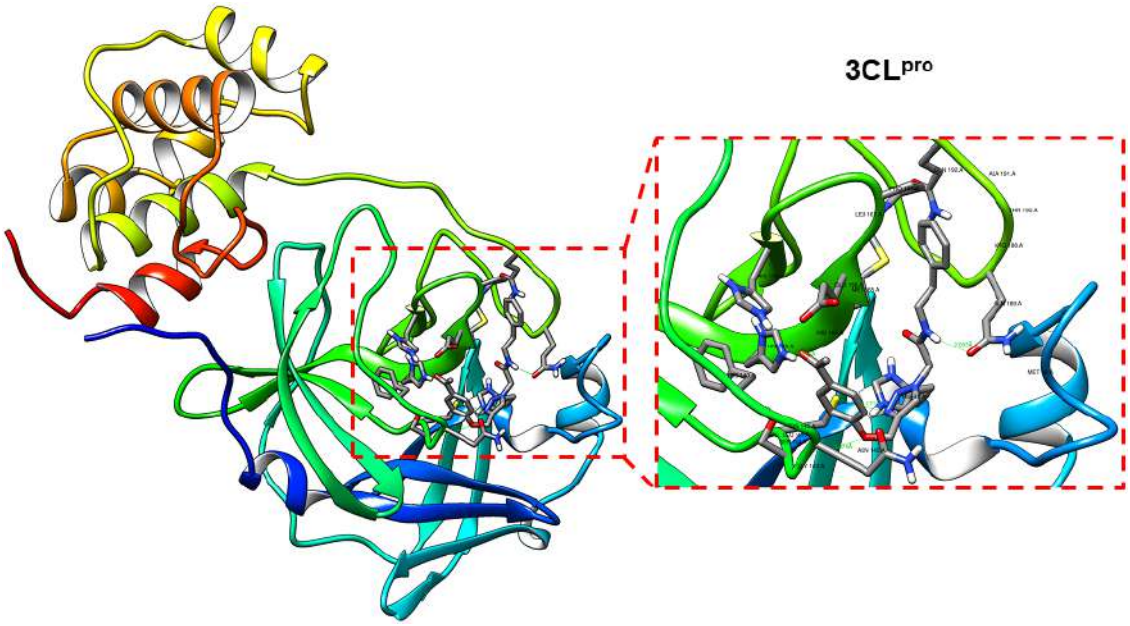


Figura 53. Conformación para el acoplamiento molecular de **29** con 3CL^{pro} (7CMD).

La proteasa similar a la papaína (PL^{pro}) es una proteína codificada por el gen de marco de lectura abierto ORF1ab cuyas estructuras primarias consisten en segmentos similares a ubiquitina, pulgar, palma y dedo; PLpro está implicada en la replicación viral y el control de la respuesta inmune innata; por lo tanto, la inhibición de PL^{pro} con un fármaco antiviral puede proporcionar ventajas no sólo para prevenir el crecimiento de un nuevo virus, sino también para terminar la regulación de la coordinación de señalización en una célula infectada [216,217]. El acoplamiento molecular entre PL^{pro} (PDB ID: 7CMD) y derivados de triazol mostró energías de unión de -7.37 a -9.45 *k*cal mol^{-1}, el número de residuos de interacción predichos en el PLpro osciló entre 6 y 15, con un número máximo de enlaces de hidrógeno de 4; donde el resultado para TTT fue de -9.12 *k*cal mol^{-1}. Los resultados de los 5 primeros compuestos triazólicos obtenidos por acoplamiento molecular son 36, 31, 40, 25 y 19. La Tabla 10 muestra los 5 mejores resultados en términos de energía de enlace e interacciones. En la Figura 54 se muestran las interacciones moleculares entre PLpro y cada uno de los 5 triazoles principales. Se predijo que el compuesto 36 tenía la mayor afinidad de unión a la enzima diana con una interacción deseable con residuos como Val165, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Thr301 y Asp302, además, la predicción muestra tres enlaces de hidrógeno con los residuos Asp164, Arg166 y Tyr273, Figura 55.

Tabla 10.

Resultados del acoplamiento molecular para PL^{pro} (7CMD): Energías de enlace e interacciones.

Compuesto	Energía de enlace [*kcal/mol*]	Constante de inhibición [nM]	Residuos interactuantes	Enlaces de hidrógeno	
				Distancia de enlace [Å]	Residuo
TTT	-9.12	205.93	Leu162, Gly163, Pro247, Pro248, Tyr264, Gly266, Tyr273, Thr301	3.09 2.84 2.81	Asp164 Tyr268 Gln269
36	-9.45	118.02	Val165, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Thr301, Asp302	2.65 2.89 3.08	Asp164 Arg166 Tyr273
31	-9.35	139.05	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-
40	-9.04	235.35	Gly163, Asp164, Arg166, Glu167, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	2.93 2.86	Leu162 Gln269
25	-9.04	237.84	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-
19	-9.02	242.85	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Glu167, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-

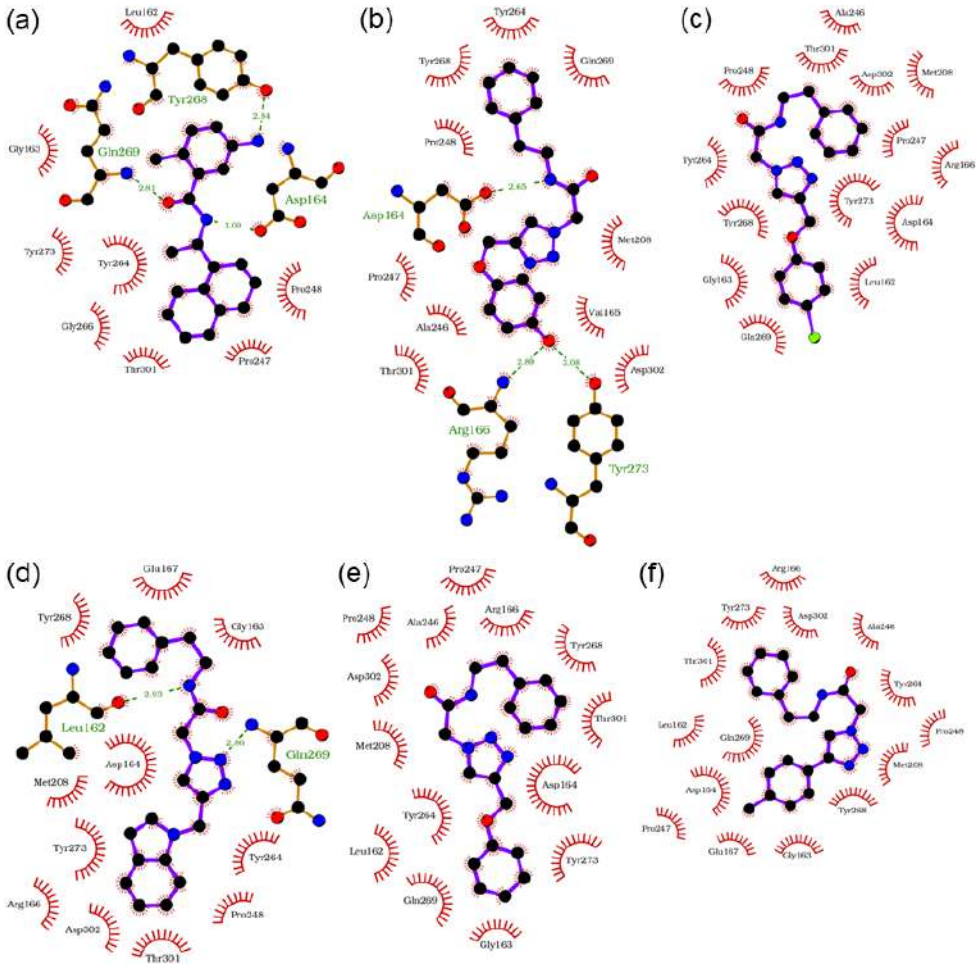


Figura 54. Interacciones moleculares para el PL^{pro} (7CMD) determinadas por acoplamiento molecular. a) ligante cocristalizado, **TTT**, (b) **36**, (c) **31**, (d) **40**, (e) **25** y (f) **19**. Las interacciones más importantes se resaltan en líneas punteadas.

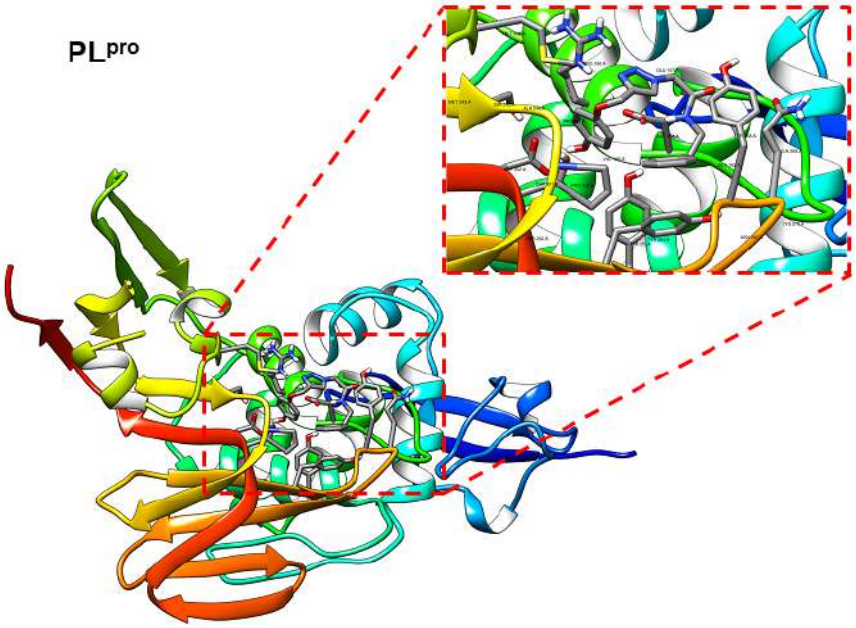


Figura 55. Conformación para el acoplamiento molecular de **36** con PL^{pro} (7CMD).

La NSP13 es un miembro de la superfamilia de las helicasas 1B (SF1B) y posee una actividad de desenrollamiento de ADN o ARN de doble cadena de 5' a 3' dependiente del nucleótido trifosfato (NTP) in vitro, aunque funciona principalmente como una ARN helicasa *in vivo* [218–220]. La helicasa se considera una diana prometedora para el desarrollo de fármacos antivirales [221]. El Docking Molecular entre la Helicasa (PDB ID: 7NNG) y los derivados de triazol mostró energías de unión de -4.84 a -9.01 *k*cal mol^{-1}, el número de residuos de interacción predichos en la Helicasa osciló entre 4 y 11, con un número máximo de enlaces de hidrógeno de 6; mientras que el resultado para la UJK fue de -5.85 *k*cal mol^{-1}. Los resultados de los 5 primeros compuestos triazólicos obtenidos mediante docking molecular son **22**, **34**, **33**, **39** y **29**. La Tabla 11 muestra los 5 mejores resultados en términos de energía de enlace e interacciones. En la Figura 56 se muestran las interacciones moleculares entre la helicasa y cada uno de los 5 triazoles principales. Se predijo que el compuesto **22** era 205 veces más potente que el ligando co-cristalizado, con la mayor afinidad de unión a la enzima diana con una interacción óptima con residuos como Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Lys320, Leu438 y Arg442, Figura 57.

Tabla 11.

Resultados del acoplamiento molecular para Helicasa (7NNG): Energías de enlace e interacciones.

Compuesto	Energía de enlace [*k*cal/mol]	Constante de inhibición [nM]	Residuos interactuantes	Enlace de hidrógeno	
				Distancia de enlace [Å]	Residuo
UJK	-5.85	51.15	Thr286, Gly287, His290, Tyr324, Arg442	2.79(N), 2.94(O) 2.71	Lys320 Lys323
22	-9.01	0.25	Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Lys320, Leu438, Arg442	2.86 3.18 2.80 2.47	His290 Lys323 Tyr324 Thr440
34	-8.49	0.59	Glu261, Ser264, Gly285, Gly287, Lys288, Lys320, Arg442	2.93 3.11 2.85 3.30	Asn265 Thr286 Ser289 His290
33	-8.21	0.95	Glu261, Ser264, Gly285, Thr286, Gly287, Lys320, Thr440, Arg442	2.80 3.09 2.78 3.01	Asn265 His290 Lys323 Tyr324
39	-6.96	7.93	Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Phe291, Leu438, Arg442	2.95 3.20 2.92 2.98	Lys320 Tyr324 Gly439 Thr440
29	-6.69	12.46	Glu261, Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290, Phe291, Leu438, Arg442, Arg443	3.05 2.92 3.09	Asn265 Lys320 Tyr324

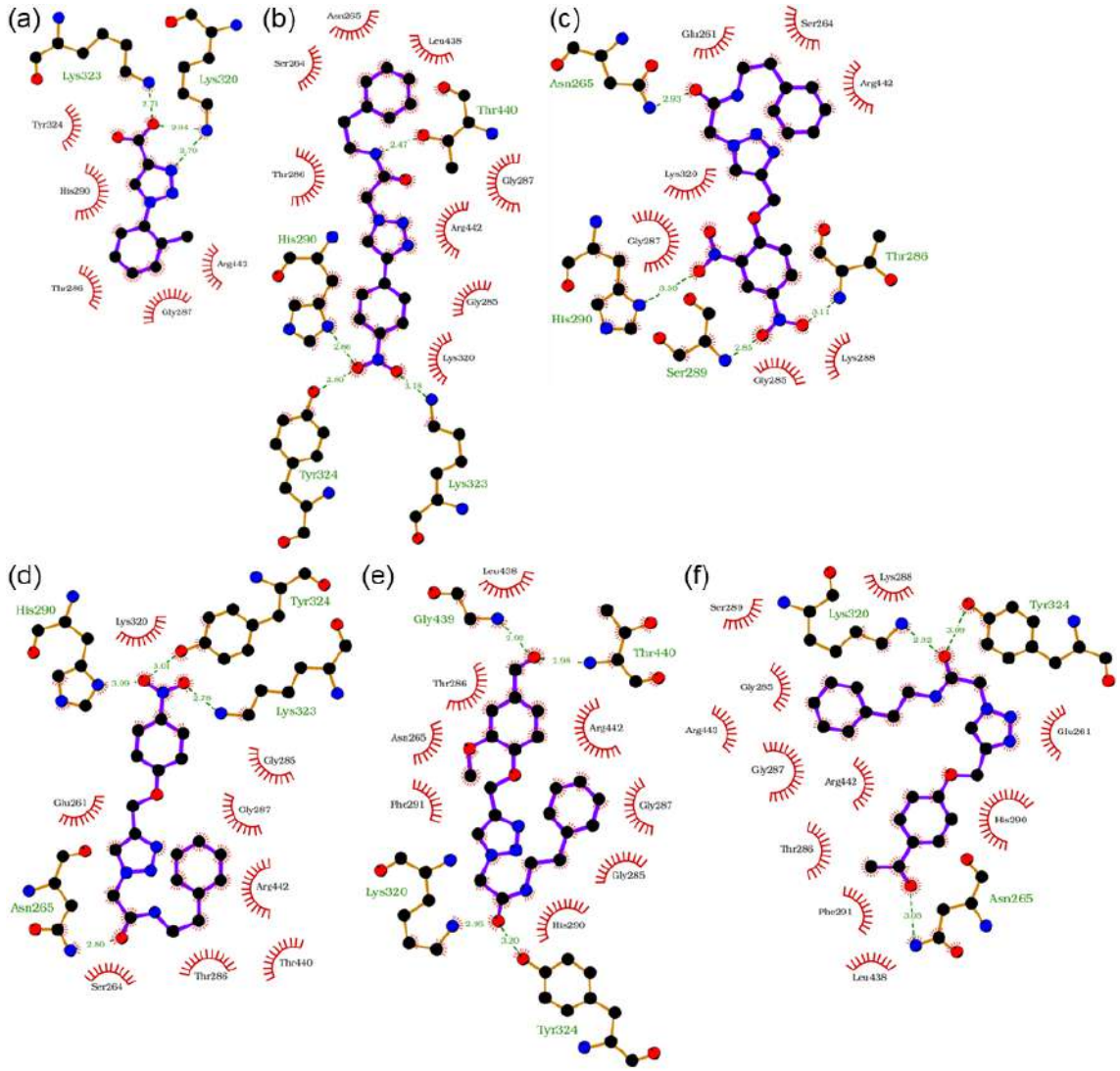


Figura 56. Interacciones moleculares para el Helicasa (7NNG) determinadas por acoplamiento molecular. a) ligante cocristalizado, **UJK**, (b) **22**, (c) **34**, (d) **33**, (e) **39** y (f) **29**. Las interacciones más importantes se resaltan en líneas punteadas.

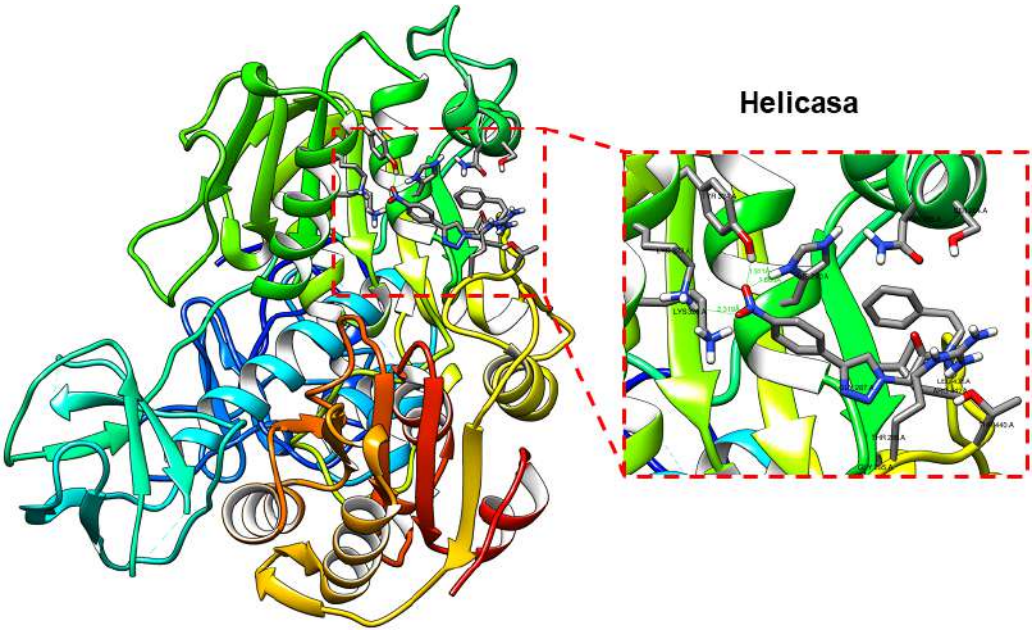


Figura 57. Conformación para el acoplamiento molecular de **22** con Helicasa (7NNG).

8. Conclusiones

Por primera vez, se da a conocer la estructura cristalina de la α-(1,2,3-triazolil)-acetofenona **2**, que revela unas interacciones C−H···N y C−H···π con dos ángulos de torsión característicos O1-O1−C7−C8−N1 y O2−C23−C24−N4 con 23.4(3) y 16.1(3)° respectivamente debidos al núcleo de 1,2,3-triazólico. Este compuesto es coformador y material de partida en la síntesis de un nuevo cocristal junto con la DNPH. El cocristal del empaquetamiento cristalino **3** se asocia con una interacción N−H···O, C−H···π y π–π entre moléculas conformadoras que también construyen una cadena infinita 1D a lo largo del eje *b*. Los cálculos de las propiedades moleculares sugieren que el cocristal **3** es una estructura estable que regula algunas propiedades de ambas moléculas coformadoras, lo que abre posibilidades para aplicaciones prometedoras. Estos elementos demuestran que el anillo de 1,2,3-triazol puede utilizarse como un sintetizador supramolecular cocristalino estable y fácilmente disponible, impulsando la realización de más estudios sobre este tema.

En la segunda parte se sintetizaron los compuestos 2-azido-*N*-fenetilacetamida (7) y 2-ciano-*N*-fenetilacetamida (9) y se caracterizaron mediante difracción de rayos X monocristalina y técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Hemos investigado los mecanismos de reacción mediante el algoritmo de optimización de Berny y los hemos confirmado mediante IRC. La estructura de

transición para la reacción SN_2 en el compuesto 4 presentó una frecuencia imaginaria en 588.73 cm-1, con una barrera energética de 22.84 *k*cal mol^{-1}, la diferencia entre productos y precursores es de -15.04 *k*cal mol^{-1}, mientras que la estructura de transición para el mecanismo de sustitución acil concertada del compuesto 7 mostró una frecuencia imaginaria en 527.70 cm^{-1}, con una barrera energética de 29.45 *k*cal mol^{-1}, mientras que la diferencia entre productos y precursores es de -1.37 *k*cal mol^{-1}. El análisis de difracción de rayos X mostró que los compuestos 7 y 9 cristalizaban como sistemas monoclínicos, en el grupo espacial $P2_1/c$ y $P2_1/n$, respectivamente. El análisis de superficie de Hirshfeld reveló que las principales contribuciones en el empaquetamiento cristalino tienen interacciones H···H, H···N/N···H, H···C/C···H y H···O/O···H. Se calcularon las energías orbitales moleculares de frontera y la brecha energética HOMO-LUMO de 7 y 9 fue de 10.011 y 10.278 eV, respectivamente. Se calcularon los valores teóricos de las transiciones electrónicas, las frecuencias vibracionales y los desplazamientos químicos NMR y se compararon con los resultados experimentales, mostrando todos ellos buenos resultados.

En la tercera parte, una nueva familia de 1,2,3-triazolil-*N*-fenetilacetamidas fue sintetizada y se dilucidaron las estructuras a partir de datos espectrales (^{1}H NMR, ^{13}C {^{1}H} NMR, FTIR y MS) y se confirmaron mediante análisis de difracción de rayos X de cristal único. Los estudios de acoplamiento molecular realizados para los triazoles sintetizados revelaron una interacción eficiente con importantes dianas proteicas del SARS-CoV-2 y dieron lugar a buenas actividades. Los compuestos 29, 36 y 22 mostraron una prometedora actividad inhibidora frente a las proteasas $3CL^{pro}$ y PL^{pro} y la helicasa del SARS-CoV-2, respectivamente, en comparación con el ligando cocristalizado.

9. Referencias

[1] W.S. Horne, C.D. Stout, M.R. Ghadiri, A Heterocyclic Peptide Nanotube, J Am Chem Soc 125 (2003) 9372–9376. https://doi.org/10.1021/ja034358h.

[2] W.S. Horne, M.K. Yadav, C.D. Stout, M.R. Ghadiri, Heterocyclic Peptide Backbone Modifications in an α-Helical Coiled Coil, J Am Chem Soc 126 (2004) 15366–15367. https://doi.org/10.1021/ja0450408.

[3] W.P. Purcell, J.A. Singer, Electronic and molecular structure of selected unsubstituted and dimethyl amides from measurements of electric moments and nuclear magnetic resonance, J Phys Chem 71 (1967) 4316–4319. https://doi.org/10.1021/j100872a024.

[4] M.H. Palmer, R.H. Findlay, A.J. Gaskell, Electronic charge distribution and moments of five- and six-membered heterocycles, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 (1974) 420–428. https://doi.org/10.1039/P29740000420.

[5] N. Lebouvier, F. Pagniez, M. Duflos, P. Le Pape, Y.M. Na, G. Le Baut, M. Le Borgne, Synthesis and antifungal activities of new fluconazole analogues with azaheterocycle moiety, Bioorg Med Chem Lett 17 (2007) 3686–3689. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.038.

[6] V.S. Pore, M.A. Jagtap, S.G. Agalave, A.K. Pandey, M.I. Siddiqi, V. Kumar, P.K. Shukla, Synthesis and antifungal activity of 1,5-disubstituted-1,2,3-triazole containing fluconazole analogues, Medchemcomm 3 (2012) 484–488. https://doi.org/10.1039/C2MD00205A.

[7] Y. Zou, Q. Zhao, J. Liao, H. Hu, S. Yu, X. Chai, M. Xu, Q. Wu, New triazole derivatives as antifungal agents: Synthesis via click reaction, in vitro evaluation and molecular docking studies, Bioorg Med Chem Lett 22 (2012) 2959–2962. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.042.

[8] M.M. Heravi, R. Motamedi, Synthesis of Some New Propanol Derivatives Analogous to Fluconazole, Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem 179 (2004) 2329–2334. https://doi.org/10.1080/10426500490485066.

[9] R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M.J. Camarasa, 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-.beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity, J Med Chem 37 (1994) 4185–4194. https://doi.org/10.1021/jm00050a015.

[10] S. Velázquez, R. Alvarez, C. Pérez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, M.-J. Camarasa, Regiospecific Synthesis and Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity of Novel 5-Substituted N-Alkylcarbamoyl and N,N-Dialkyl Carbamoyl 1,2,3-Triazole-TSAO Analogues, Antivir Chem Chemother 9 (1998) 481–489. https://doi.org/10.1177/095632029800900604.

[11] A.K. Prasad, H. Himanshu, A. Bhattacharya, C.E. Olsen, V.S. Parmar, Novel Lipase-Catalysed Highly Selective Acetylation Studies on d-Arabino- and d-Threo-polyhydroxyalkyltriazoles, Bioorg Med Chem 10 (2002) 947–951. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00350-9.

[12] Himanshu, R. Tyagi, C.E. Olsen, W. Errington, V.S. Parmar, A.K. Prasad, Synthesis and antiviral activity evaluation of novel 2-phenyl-4-(d-arabino-4′-cycloaminobutyl)triazoles: acyclonucleosides containing unnatural bases, Bioorg Med Chem 10 (2002) 963–968. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00349-2.

[13] L.L. Brockunier, E.R. Parmee, H.O. Ok, M.R. Candelore, M.A. Cascieri, L.F. Colwell, L. Deng, W.P. Feeney, M.J. Forrest, G.J. Hom, D.E. MacIntyre, L. Tota, M.J. Wyvratt, M.H. Fisher, A.E. Weber, Human β3-adrenergic receptor agonists containing 1,2,3-triazole-substituted benzenesulfonamides, Bioorg Med Chem Lett 10 (2000) 2111–2114. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00422-4.

[14] M.J. Genin, D.A. Allwine, D.J. Anderson, M.R. Barbachyn, D.E. Emmert, S.A. Garmon, D.R. Graber, K.C. Grega, J.B. Hester, D.K. Hutchinson, J. Morris, R.J. Reischer, C.W. Ford, G.E. Zurenko, J.C. Hamel, R.D. Schaadt, D. Stapert, B.H. Yagi, Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen−Carbon-Linked (Azolylphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis, J Med Chem 43 (2000) 953–970. https://doi.org/10.1021/jm990373e.

[15] D.R. Buckle, C.J.M. Rockell, Studies on v-triazoles. Part 4. The 4-methoxybenzyl group, a versatile N-protecting group for the synthesis of N-unsubstituted v-triazoles, J Chem Soc Perkin 1 (1982) 627–630. https://doi.org/10.1039/P19820000627.

[16] D.R. Buckle, D.J. Outred, C.J.M. Rockell, H. Smith, B.A. Spicer, Studies on v-triazoles. 7. Antiallergic 9-oxo-1H,9H-benzopyrano[2,3-d]-v-triazoles, J Med Chem 26 (1983) 251–254. https://doi.org/10.1021/jm00356a025.

[17] D.R. Buckle, C.J.M. Rockell, H. Smith, B.A. Spicer, Studies on 1,2,3-triazoles. 13. (Piperazinylalkoxy)-[1]benzopyrano[2,3-d]-1,2,3-triazol-9(1H)-ones with combined H1-

antihistamine and mast cell stabilizing properties, J Med Chem 29 (1986) 2262–2267. https://doi.org/10.1021/jm00161a022.

[18] R.T. Buckler, H.E. Hartzler, E. Kurchacova, G. Nichols, B.M. Phillips, Synthesis and antiinflammatory activity of some 1,2,3- and 1,2,4-triazolepropionic acids, J Med Chem 21 (1978) 1254–1260. https://doi.org/10.1021/jm00210a015.

[19] J.S. Tullis, J.C. VanRens, M.G. Natchus, M.P. Clark, B. De, L.C. Hsieh, M.J. Janusz, The development of new triazole based inhibitors of tumor necrosis factor-α (TNF-α) production, Bioorg Med Chem Lett 13 (2003) 1665–1668. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00238-5.

[20] D.-K. Kim, J. Kim, H.-J. Park, Synthesis and biological evaluation of novel 2-pyridinyl-[1,2,3]triazoles as inhibitors of transforming growth factor β1 type 1 receptor, Bioorg Med Chem Lett 14 (2004) 2401–2405. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.03.024.

[21] A.C. Cunha, J.M. Figueiredo, J.L.M. Tributino, A.L.P. Miranda, H.C. Castro, R.B. Zingali, C.A.M. Fraga, M.C.B. V de Souza, V.F. Ferreira, E.J. Barreiro, Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives, Bioorg Med Chem 11 (2003) 2051–2059. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00055-5.

[22] K. Dabak, Ö. Sezer, A. Akar, O. Anaç, Synthesis and investigation of tuberculosis inhibition activities of some 1,2,3-triazole derivatives, Eur J Med Chem 38 (2003) 215–218. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01445-9.

[23] C.W. Tornøe, S.J. Sanderson, J.C. Mottram, G.H. Coombs, M. Meldal, Combinatorial Library of Peptidotriazoles: Identification of [1,2,3]-Triazole Inhibitors against a Recombinant Leishmania mexicana Cysteine Protease, J Comb Chem 6 (2004) 312–324. https://doi.org/10.1021/cc020085v.

[24] M. Yoshimoto, H. Miyazawa, H. Nakao, K. Shinkai, M. Arakawa, Quantitative structure-activity relationships in 2,5-bis(1-aziridinyl)-p-benzoquinone derivatives against leukemia L-1210, J Med Chem 22 (1979) 491–496. https://doi.org/10.1021/jm00191a006.

[25] R.J. Bochis, J.C. Chabala, E. Harris, L.H. Peterson, L. Barash, T. Beattie, J.E. Brown, D.W. Graham, F.S. Waksmunski, Benzylated 1,2,3-triazoles as anticoccidiostats, J Med Chem 34 (1991) 2843–2852. https://doi.org/10.1021/jm00113a024.

[26] S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore, Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores, Chem Asian J 6 (2011) 2696–2718. https://doi.org/10.1002/asia.201100432.

[27] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, Angewandte Chemie International Edition 40 (2001) 2004–2021. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.

[28] M. Breugst, H.-U. Reissig, The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition, Angewandte Chemie International Edition 59 (2020) 12293–12307. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.202003115.

[29] K.A. Jørgensen, Catalytic Asymmetric Hetero-Diels–Alder Reactions of Carbonyl Compounds and Imines, Angewandte Chemie International Edition 39 (2000) 3558–3588. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001016)39:20<3558::AID-ANIE3558>3.0.CO;2-I.

[30] L.F. Tietze, G. Kettschau, Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry, in: P. Metz (Ed.), Stereoselective Heterocyclic Synthesis I, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1997: pp. 1–120. https://doi.org/10.1007/BFb0119240.

[31] H. Adolfsson, A. Converso, K.B. Sharpless, Comparison of amine additives most effective in the new methyltrioxorhenium-catalyzed epoxidation process, Tetrahedron Lett 40 (1999) 3991–3994. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00661-9.

[32] H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenhze, K.B. Sharpless, Catalytic Asymmetric Dihydroxylation, Chem Rev 94 (1994) 2483–2547. https://doi.org/10.1021/cr00032a009.

[33] A. V Gontcharov, H. Liu, K.B. Sharpless, tert-Butylsulfonamide. A New Nitrogen Source for Catalytic Aminohydroxylation and Aziridination of Olefins, Org Lett 1 (1999) 783–786. https://doi.org/10.1021/ol990761a.

[34] E. Kühle, One Hundred Years of Sulfenic Acid Chemistry II a. Oxidation, Reduction, and Addition Reactions of Sulfenyl Halides1, Synthesis (Stuttg) 1971 (1971) 563–586. https://doi.org/10.1055/s-1971-21774.

[35] N.G. Aher, V.S. Pore, N.N. Mishra, A. Kumar, P.K. Shukla, A. Sharma, M.K. Bhat, Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues, Bioorg Med Chem Lett 19 (2009) 759–763. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026.

[36] V.S. Pore, N.G. Aher, M. Kumar, P.K. Shukla, Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction, Tetrahedron 62 (2006) 11178–11186. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.021.

[37] F. Saldívar-González, F.D. Prieto-Martínez, J.L. Medina-Franco, Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional, Educación Química 28 (2017) 51–58. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002.

[38] D.B. Kitchen, H. Decornez, J.R. Furr, J. Bajorath, Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications, Nat Rev Drug Discov 3 (2004) 935–949. https://doi.org/10.1038/nrd1549.

[39] F. Wu, S. Zhao, B. Yu, Y.-M. Chen, W. Wang, Z.-G. Song, Y. Hu, Z.-W. Tao, J.-H. Tian, Y.-Y. Pei, M.-L. Yuan, Y.-L. Zhang, F.-H. Dai, Y. Liu, Q.-M. Wang, J.-J. Zheng, L. Xu, E.C. Holmes, Y.-Z. Zhang, A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, Nature 579 (2020) 265–269. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.

[40] D.S. Chauhan, R. Prasad, R. Srivastava, M. Jaggi, S.C. Chauhan, M.M. Yallapu, Comprehensive Review on Current Interventions, Diagnostics, and Nanotechnology Perspectives against SARS-CoV-2, Bioconjug Chem 31 (2020) 2021–2045. https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00323.

[41] J. García-Alegría, R. Gómez-Huelgas, Enfermedad COVID-19: el hospital del futuro ya está aquí, Rev Clin Esp 220 (2020) 439–441. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.010.

[42] D. Kuldeep, K. Sharun, T. Ruchi, S. Shubhankar, B. Sudipta, M.Y. Singh, S.K. Pal, C. Wanpen, B.-A.D. Katterine, R.-M.A. J, Coronavirus Disease 2019–COVID-19, Clin Microbiol Rev 33 (2020) e00028-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20.

[43] J. Xu, S. Zhao, T. Teng, A.E. Abdalla, W. Zhu, L. Xie, Y. Wang, X. Guo, Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV, Viruses 12 (2020). https://doi.org/10.3390/v12020244.

[44] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | CDC, (n.d.). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/ (accessed November 6, 2023).

[45] W. Yin, C. Mao, X. Luan, D.-D. Shen, Q. Shen, H. Su, X. Wang, F. Zhou, W. Zhao, M. Gao, S. Chang, Y.-C. Xie, G. Tian, H.-W. Jiang, S.-C. Tao, J. Shen, Y. Jiang, H. Jiang, Y. Xu, S. Zhang, Y. Zhang, H.E. Xu, Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir, Science (1979) 368 (2020) 1499–1504. https://doi.org/10.1126/science.abc1560.

[46] J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson,

L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, H.C. Lane, Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report, New England Journal of Medicine 383 (2020) 1813–1826. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764.

[47] G.R. Revankar, R.K. Robins, Synthesis and biological activity of some nucleosides resembling guanosine: imidazo(1,2-α)pyrimidine nucleosides, Ann N Y Acad Sci 255 (1975) 166–176. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29221.x.

[48] R.W. Sidwell, J.H. Huffman, L. Khare G. P., B. Allen, R. Witkowski J. T., K. Robins, Broad-Spectrum Antiviral Activity of Virazole: 1-β-D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide, Science (1979) 177 (1972) 705–706. https://doi.org/10.1126/science.177.4050.705.

[49] I. Celik, M. Erol, Z. Duzgun, In silico evaluation of potential inhibitory activity of remdesivir, favipiravir, ribavirin and galidesivir active forms on SARS-CoV-2 RNA polymerase, Mol Divers 26 (2022) 279–292. https://doi.org/10.1007/s11030-021-10215-5.

[50] A. Michael, Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester, Journal Für Praktische Chemie 48 (1893) 94–95. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prac.18930480114.

[51] R. Huisgen, Kinetics and reaction mechanisms: selected examples from the experience of forty years, Pure and Applied Chemistry 61 (1989) 613–628. https://doi.org/doi:10.1351/pac198961040613.

[52] T. Hashimoto, K. Maruoka, Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions, Chem Rev 115 (2015) 5366–5412. https://doi.org/10.1021/cr5007182.

[53] S.E. Beutick, P. Vermeeren, T.A. Hamlin, The 1,3-Dipolar Cycloaddition: From Conception to Quantum Chemical Design, Chem Asian J 17 (2022) e202200553. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/asia.202200553.

[54] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V. V Fokin, Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates, J Am Chem Soc 127 (2005) 210–216. https://doi.org/10.1021/ja0471525.

[55] V. V Rostovtsev, L.G. Green, V. V Fokin, K.B. Sharpless, A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes,

Angewandte Chemie International Edition 41 (2002) 2596–2599. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.

[56] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides, J Org Chem 67 (2002) 3057–3064. https://doi.org/10.1021/jo011148j.

[57] R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future, Angewandte Chemie International Edition in English 2 (1963) 565–598. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.196305651.

[58] W. Chodkiewicz, P. Cadiot, A. Willemart, Diethynyl-arenes, C R Hebd Seances Acad Sci 245 (1957) 2061–2062.

[59] D.J. Berrisford, C. Bolm, K.B. Sharpless, Ligand-Accelerated Catalysis, Angewandte Chemie International Edition in English 34 (1995) 1059–1070. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.199510591.

[60] Victor P Krivopalov, Oleg P Shkurko, 1,2,3-Triazole and its derivatives. Development of methods for the formation of the triazole ring, Russian Chemical Reviews 74 (2005) 339. https://doi.org/10.1070/RC2005v074n04ABEH000893.

[61] A.C. Tomé, Product Class 13: 1,2,3-Triazoles, in: R.C. Storr (Ed.), Science of Synthesis, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2004: pp. 415–601.

[62] M.I. Hussain, Y. Feng, L. Hu, Q. Deng, X. Zhang, Y. Xiong, Copper-Catalyzed Oxidative Difunctionalization of Terminal Unactivated Alkenes, Journal of Organic Chemistry 83 (2018) 7852–7859. https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00729.

[63] SAINT and SADABS, (2007).

[64] CrysAlis PRO and CrysAlis RED, (2012).

[65] R.C. Clark, J.S. Reid, The Analytical Calculation of Absorption in Multifaceted Crystals, Acta Crystallographica Section A 51 (1995) 887–897. https://doi.org/10.1107/s0108767395007367.

[66] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, Acta Crystallogr A 64 (2008) 112–122. https://doi.org/10.1107/s0108767307043930.

[67] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, Acta Crystallogr C Struct Chem 71 (2015) 3–8. https://doi.org/10.1107/s2053229614024218.

[68] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for Windows: an update, J Appl Crystallogr 45 (2012) 849–854. https://doi.org/10.1107/s0021889812029111.

[69] C.B. Hübschle, G.M. Sheldrick, B. Dittrich, ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL, J Appl Crystallogr 44 (2011) 1281–1284. https://doi.org/10.1107/S0021889811043202.

[70] C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. Mccabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood, Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction, J Appl Crystallogr 53 (2020) 226–235. https://doi.org/10.1107/s1600576719014092.

[71] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, (2013).

[72] F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger, The ORCA quantum chemistry program package, J Chem Phys 152 (2020) 224108. https://doi.org/10.1063/5.0004608.

[73] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, Phys Rev B 37 (1988) 785–789. https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785.

[74] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals, J Chem Phys 128 (2008) 84106. https://doi.org/10.1063/1.2834918.

[75] N. Mardirossian, M. Head-Gordon, ωB97M-V: A combinatorially optimized, range-separated hybrid, meta-GGA density functional with VV10 nonlocal correlation, J Chem Phys 144 (2016) 214110. https://doi.org/10.1063/1.4952647.

[76] S. Kozuch, J.M.L. Martin, DSD-PBEP86: in search of the best double-hybrid DFT with spin-component scaled MP2 and dispersion corrections, Physical Chemistry Chemical Physics 13 (2011) 20104–20107. https://doi.org/10.1039/c1cp22592h.

[77] R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions, J Chem Phys 72 (1980) 650–654. https://doi.org/10.1063/1.438955.

[78] F. Weigend, R. Ahlrichs, Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy, Physical Chemistry Chemical Physics 7 (2005) 3297. https://doi.org/10.1039/b508541a.

[79] F. Weigend, Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn, Physical Chemistry Chemical Physics 8 (2006) 1057. https://doi.org/10.1039/b515623h.

[80] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, Electrostatic potentials mapped on Hirshfeld surfaces provide direct insight into intermolecular interactions in crystals, CrystEngComm 10 (2008) 377–388. https://doi.org/10.1039/B715227B.

[81] D.J. Carter, P. Raiteri, K.R. Barnard, R. Gielink, M. Mocerino, B.W. Skelton, J.G. Vaughan, M.I. Ogden, A.L. Rohl, Difference Hirshfeld fingerprint plots: a tool for studying polymorphs, CrystEngComm 19 (2017) 2207–2215. https://doi.org/10.1039/C6CE02535H.

[82] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, Chemical Communications (2007) 3814–3816. https://doi.org/10.1039/B704980C.

[83] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. Mckinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, J Appl Crystallogr 54 (2021) 1006–1011. https://doi.org/10.1107/s1600576721002910.

[84] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer, J Comput Chem 33 (2012) 580–592. https://doi.org/10.1002/jcc.22885.

[85] R.F.W. Bader, A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications, Chem Rev 91 (1991) 893–928. https://doi.org/10.1021/cr00005a013.

[86] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing Noncovalent Interactions, J Am Chem Soc 132 (2010) 6498–6506. https://doi.org/10.1021/ja100936w.

[87] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics, J Mol Graph 14 (1996) 33–38. https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5.

[88] C. Bersch, H.-B. Bröker, J. Campbell, R. Cunningham, D. Denholm, G. Elber, R. Fearick, C. Grammes, L. Hart, L. Hecking, P. Juhász, T. Koenig, D. Kotz, E. Kubaitis, R. Lang, T. Lecomte, A. Lehmann, J. Lodewyck, A. Mai, B. Märkisch, E.A. Merritt, P. Mikulík, D. Sebald, C. Steger, S. Takeno, T. Tkacik, J. Van der Woude, J.R. Van Zandt, A. Woo, J. Zellner, GNUplot, (2021).

[89] Z. Jin, X. Du, Y. Xu, Y. Deng, M. Liu, Y. Zhao, B. Zhang, X. Li, L. Zhang, C. Peng, Y. Duan, J. Yu, L. Wang, K. Yang, F. Liu, R. Jiang, X. Yang, T. You, X. Liu, X. Yang, F. Bai, H. Liu, X. Liu, L.W. Guddat, W. Xu, G. Xiao, C. Qin, Z. Shi, H. Jiang, Z. Rao, H. Yang, Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors, Nature 582 (2020) 289–293. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y.

[90] X. Gao, B. Qin, P. Chen, K. Zhu, P. Hou, J.A. Wojdyla, M. Wang, S. Cui, Crystal structure of SARS-CoV-2 papain-like protease, Acta Pharm Sin B 11 (2021) 237–245. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.08.014.

[91] J.A. Newman, A. Douangamath, S. Yadzani, Y. Yosaatmadja, A. Aimon, J. Brandão-Neto, L. Dunnett, T. Gorrie-stone, R. Skyner, D. Fearon, M. Schapira, F. von Delft, O. Gileadi, Structure, mechanism and crystallographic fragment screening of the SARS-CoV-2 NSP13 helicase, Nat Commun 12 (2021) 4848. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25166-6.

[92] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, J Comput Chem 30 (2009) 2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256.

[93] S. Forli, R. Huey, M.E. Pique, M.F. Sanner, D.S. Goodsell, A.J. Olson, Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite, Nat Protoc 11 (2016) 905–919. https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051.

[94] R.A. Laskowski, M.B. Swindells, LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery, J Chem Inf Model 51 (2011) 2778–2786. https://doi.org/10.1021/ci200227u.

[95] R. Tornero-Velez, S. Waidyanatha, D. Echeverria, S.M. Rappaport, Measurement of styrene-7,8-oxide and other oxidation products of styrene in air, Journal of Environmental Monitoring 2 (2000) 111–117. https://doi.org/10.1039/A908976D.

[96] Z.G. Ríos-Malváez, M.A. Cano-Herrera, J.C. Dávila-Becerril, G. Mondragón-Solórzano, M.T. Ramírez-Apan, D. Morales-Morales, J. Barroso-Flores, J.G. Santillán-Benítez, M.V.B. Unnamatla, M.A. García-Eleno, N. González-Rivas, E. Cuevas-Yañez, Synthesis, characterization

and cytotoxic activity evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl) salicylic acid derivatives, J Mol Struct 1225 (2021) 129149. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129149.

[97] N. Noroozi-Pesyan, Unexpected cyclotrimerization of phenyl cyanate; does Chapman rearrangement occurred in the mass spectrometric ionization of 2,4,6-triphenoxy-1,3,5-S-triazine?, Heterocycl Comm 12 (2006) 329–336. https://doi.org/10.1515/HC.2006.12.5.329.

[98] V.K. Vyas, B.M. Bhanage, Catalytic asymmetric synthesis of β-triazolyl amino alcohols by asymmetric transfer hydrogenation of α-triazolyl amino alkanones, Tetrahedron Asymmetry 28 (2017) 974–982. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.05.012.

[99] S. Saha, G.R. Desiraju, Acid···Amide Supramolecular Synthon in Cocrystals: From Spectroscopic Detection to Property Engineering, J Am Chem Soc 140 (2018) 6361–6373. https://doi.org/10.1021/jacs.8b02435.

[100] V. Chiş, S. Filip, V. Miclăuş, A. Pîrnău, C. Tănăselia, V. Almăşan, M. Vasilescu, Vibrational spectroscopy and theoretical studies on 2,4-dinitrophenylhydrazine, J Mol Struct 744–747 (2005) 363–368. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.11.097.

[101] N. Sundaraganesan, S. Ayyappan, H. Umamaheswari, B. Dominic Joshua, FTIR, FT-Raman spectra and ab initio, DFT vibrational analysis of 2,4-dinitrophenylhydrazine, Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 66 (2007) 17–27. https://doi.org/10.1016/J.SAA.2006.02.015.

[102] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, ^{13}C NMR Spectroscopy, in: Structure Determination of Organic Compounds, Springer Berlin Heidelberg, 2020: pp. 75–165. https://doi.org/10.1007/978-3-662-62439-5_4.

[103] X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles, J Org Chem 77 (2012) 8756–8761. https://doi.org/10.1021/jo301265t.

[104] J.L. Wardell, J.N. Low, C. Glidewell, 2,4-Dinitrophenylhydrazine, redetermined at 120 K: a three-dimensional framework built from N—H···O, N—H···(O)2, N—H···π(arene) and C—H···O hydrogen bonds, Acta Crystallogr C 62 (2006) o318–o320. https://doi.org/10.1107/s0108270106013114.

[105] R. Kruszynski, Intermolecular interactions in 2,4-dinitrophenylhydrazine hydrochloride hydrate: X-ray structural and quantum mechanical study, Central European Journal of Chemistry 6 (2008) 542–548. https://doi.org/10.2478/s11532-008-0067-7.

[106] K. Shivakumar, A. Vidyasagar, A. Naidu, R.G. Gonnade, K.M. Sureshan, Strength from weakness: The role of CH···N hydrogen bond in the formation of wave-like topology in crystals of aza-heterocycles, CrystEngComm 14 (2011) 519–524. https://doi.org/10.1039/C1CE05997A.

[107] T. Steiner, C-H···O hydrogen bonding in crystals, Crystallogr Rev 9 (2003) 177–228. https://doi.org/10.1080/08893110310001621772.

[108] D.J. Carter, P. Raiteri, K.R. Barnard, R. Gielink, M. Mocerino, B.W. Skelton, J.G. Vaughan, M.I. Ogden, A.L. Rohl, Difference Hirshfeld fingerprint plots: a tool for studying polymorphs, CrystEngComm 19 (2017) 2207–2215. https://doi.org/10.1039/C6CE02535H.

[109] B.S. Chethan, N.K. Lokanath, Study of the crystal structure, H-bonding and noncovalent interactions of novel cocrystal by systematic computational search approach, J Mol Struct 1251 (2022) 131936. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131936.

[110] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual Density Functional Theory, Chem Rev 103 (2003) 1793–1874. https://doi.org/10.1021/cr990029p.

[111] P. Geerlings, E. Chamorro, P.K. Chattaraj, F. De Proft, J.L. Gázquez, S. Liu, C. Morell, A. Toro-Labbé, A. Vela, P. Ayers, Conceptual density functional theory: status, prospects, issues, Theoretical Chemistry Accounts 2020 139:2 139 (2020) 1–18. https://doi.org/10.1007/S00214-020-2546-7.

[112] D. Chakraborty, P.K. Chattaraj, Conceptual density functional theory based electronic structure principles, Chem Sci 12 (2021) 6264–6279. https://doi.org/10.1039/D0SC07017C.

[113] R.K. Hussein, M. Abou-Krisha, T.A. Yousef, Theoretical and Experimental Studies of Different Amine Compounds as Corrosion Inhibitors for Aluminum in Hydrochloric Acid, Biointerface Res Appl Chem 11 (2021) 9772–9785. https://doi.org/10.33263/BRIAC112.97729785.

[114] P. Politzer, S.J. Landry, T. Wärnheim, Proposed procedure for using electrostatic potentials to predict and interpret nucleophilic processes, Journal of Physical Chemistry 86 (1982) 4767–4771. https://doi.org/10.1021/j100221a024.

[115] J.S. Murray, P. Politzer, The electrostatic potential: an overview, Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci 1 (2011) 153–163. https://doi.org/10.1002/wcms.19.

[116] P. Politzer, J.S. Murray, Molecular Electrostatic Potentials: Significance and Applications, in: Chemical Reactivity in Confined Systems, John Wiley & Sons, Ltd, 2021: pp. 113–134. https://doi.org/10.1002/9781119683353.ch7.

[117] R.F.W. Bader, Atoms in Molecules, Acc Chem Res 18 (1985) 9–15. https://doi.org/10.1021/ar00109a003.

[118] R.F.W. Bader, M.T. Carroll, J.R. Cheeseman, C. Chang, Properties of atoms in molecules: atomic volumes, Adv. Quantum Chem 109 (1987) 1142. https://doi.org/10.1021/ja00260a006.

[119] R.F.W. Bader, Everyman's Derivation of the Theory of Atoms in Molecules, J Phys Chem A 111 (2007) 7966–7972. https://doi.org/10.1021/jp073213k.

[120] J. Echeverría, G. Aullón, S. Alvarez, Intermolecular interactions in group 14 hydrides: Beyond C−H···H−C contacts, Int J Quantum Chem 117 (2017) e25432. https://doi.org/10.1002/qua.25432.

[121] J. Echeverría, The silane–methane dimer revisited: more than a dispersion-bound system?, Physical Chemistry Chemical Physics 19 (2017) 32663–32669. https://doi.org/10.1039/C7CP07241D.

[122] J. Contreras-García, E.R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.P. Piquemal, D.N. Beratan, W. Yang, NCIPLOT: A program for plotting noncovalent interaction regions, J Chem Theory Comput 7 (2011) 625–632. https://doi.org/10.1021/ct100641a.

[123] S. Schmatz, Quantum Dynamics of Gas-Phase SN2 Reactions, ChemPhysChem 5 (2004) 600–617. https://doi.org/10.1002/cphc.200301043.

[124] H. Bernhard Schlegel, Optimization of equilibrium geometries and transition structures, J Comput Chem 3 (1982) 214–218. https://doi.org/10.1002/jcc.540030212.

[125] H. Bernhard Schlegel, Estimating the hessian for gradient-type geometry optimizations, Theor Chim Acta 66 (1984) 333–340. https://doi.org/10.1007/BF00554788.

[126] G.S. Hammond, A Correlation of Reaction Rates, J Am Chem Soc 77 (1955) 334–338. https://doi.org/10.1021/ja01607a027.

[127] C. Xiao, S.-L. Zhang, Mechanism for acetic acid-catalyzed ester aminolysis, Chinese Chemical Letters 29 (2018) 1233–1236. https://doi.org/10.1016/j.cclet.2018.01.003.

[128] M.C. Madhusudhanan, H. Balan, D.B. Werz, K.M. Sureshan, Azide···Oxygen Interaction: A Crystal Engineering Tool for Conformational Locking, Angewandte Chemie International Edition 60 (2021) 22797–22803. https://doi.org/10.1002/anie.202106614.

[129] E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, Definition

of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011), Pure and Applied Chemistry 83 (2011) 1637–1641. https://doi.org/10.1351/PAC-REC-10-01-02.

[130] T. Steiner, C-H···O hydrogen bonding in crystals, Crystallogr Rev 9 (2003) 177–228. https://doi.org/10.1080/08893110310001621772.

[131] M. Nishio, CH/π hydrogen bonds in crystals, CrystEngComm 6 (2004) 130. https://doi.org/10.1039/b313104a.

[132] O. Takahashi, CH···π Interaction in Organic Molecules, in: S. Scheiner (Ed.), Noncovalent Forces, Springer International Publishing, Cham, 2015: pp. 47–68. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14163-3_3.

[133] S. Bhandary, A. Pathigoolla, M.C. Madhusudhanan, K.M. Sureshan, Azide–Alkyne Interactions: A Crucial Attractive Force for Their Preorganization for Topochemical Cycloaddition Reaction, Chemistry – A European Journal 28 (2022) e202200820. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.202200820.

[134] R. Kubiak, J. Janczak, M. Śledź, Crystal structures of 2- and 3-cyanopyridine, J Mol Struct 610 (2002) 59–64. https://doi.org/10.1016/S0022-2860(02)00012-1.

[135] Y. V Torubaev, I. V Skabitsky, The energy frameworks of aufbau synthon modules in 4-cyanopyridine co-crystals, CrystEngComm 21 (2019) 7057–7068. https://doi.org/10.1039/C9CE01174A.

[136] H.-J. Schneider, Binding Mechanisms in Supramolecular Complexes, Angewandte Chemie International Edition 48 (2009) 3924–3977. https://doi.org/10.1002/anie.200802947.

[137] R. Huisgen, Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions, Angewandte Chemie International Edition in English 2 (1963) 633–645. https://doi.org/10.1002/anie.196306331.

[138] M. Breugst, H.-U. Reissig, The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition, Angewandte Chemie International Edition 59 (2020) 12293–12307. https://doi.org/10.1002/anie.202003115.

[139] K. Hema, K.M. Sureshan, Topochemical Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction, Acc Chem Res 52 (2019) 3149–3163. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00398.

[140] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals, CrystEngComm 4 (2002) 378–392. https://doi.org/10.1039/B203191B.

[141] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, J Chem Phys 20 (1952) 722–725. https://doi.org/10.1063/1.1700523.

[142] R.G. Parr, W. Yang, Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity, J Am Chem Soc 106 (1984) 4049–4050. https://doi.org/10.1021/ja00326a036.

[143] I. Fleming, Molecular Orbitals and the Structures of Organic Molecules, in: Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, 2010: pp. 69–125. https://doi.org/10.1002/9780470689493.ch2.

[144] J. Yu, N.Q. Su, W. Yang, Describing Chemical Reactivity with Frontier Molecular Orbitalets, JACS Au 2 (2022) 1383–1394. https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00085.

[145] K.-I. Oh, J.-H. Lee, C. Joo, H. Han, M. Cho, β-Azidoalanine as an IR Probe: Application to Amyloid Aβ(16-22) Aggregation, J Phys Chem B 112 (2008) 10352–10357. https://doi.org/10.1021/jp801558k.

[146] S. Ye, T. Huber, R. Vogel, T.P. Sakmar, FTIR analysis of GPCR activation using azido probes, Nat Chem Biol 5 (2009) 397–399. https://doi.org/10.1038/nchembio.167.

[147] X.S. Gai, B.A. Coutifaris, S.H. Brewer, E.E. Fenlon, A direct comparison of azide and nitrile vibrational probes, Physical Chemistry Chemical Physics 13 (2011) 5926–5930. https://doi.org/10.1039/C0CP02774J.

[148] A.J. Schmitz, D.G. Hogle, X.S. Gai, E.E. Fenlon, S.H. Brewer, M.J. Tucker, Two-Dimensional Infrared Study of Vibrational Coupling between Azide and Nitrile Reporters in a RNA Nucleoside, J Phys Chem B 120 (2016) 9387–9394. https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.6b07212.

[149] N.P.G. Roeges, A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectral of Organic Structures, Wiley, 1994.

[150] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, IR Spectroscopy, in: Structure Determination of Organic Compounds, Springer Berlin Heidelberg, 2020: pp. 307–373. https://doi.org/10.1007/978-3-662-62439-5_7.

[151] P. Klaeboe, C.J. Nielsen, H. Priebe, S.H. Schei, C.E. Sjøgren, The vibrational spectra, molecular structure and conformations of organic azides. I. A survey, J Mol Struct 141 (1986) 161–172. https://doi.org/10.1016/0022-2860(86)80320-9.

[152] M. Rozenberg, F. Tibika-Apfelbaum, On the structure and the antisymmetric ν3 IR mode of covalent azide group, J Mol Struct 1035 (2013) 267–270. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.10.056.

[153] A. Gatial, S. Biskupic, P. Klaeboe, C.J. Nielsen, Ab initio Calculated Energies and Vibrational Frequencies of 3-Azidopropene (Allylazide)*, Zeitschrift Für Physikalische Chemie 191 (1995) 145–157. https://doi.org/10.1524/zpch.1995.191.Part_2.145.

[154] F. Teixeira, M.N.D.S. Cordeiro, Improving Vibrational Mode Interpretation Using Bayesian Regression, J Chem Theory Comput 15 (2019) 456–470. https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00439.

[155] R.E. Kitson, N.E. Griffith, Infrared Absorption Band Due to Nitrile Stretching Vibration, Anal Chem 24 (1952) 334–337. https://doi.org/10.1021/ac60062a019.

[156] S. Besnaïnou, B. Thomas, S. Bratož, A theoretical study of the characteristic CN infrared band, J Mol Spectrosc 21 (1966) 113–124. https://doi.org/10.1016/0022-2852(66)90130-5.

[157] M.P. Bernstein, S.A. Sandford, L.J. Allamandola, The Infrared Spectra of Nitriles and Related Compounds Frozen in Ar and H2O, Astrophys J 476 (1997) 932. https://doi.org/10.1086/303651.

[158] M. Ōki, Recent Advances in Atropisomerism, in: Top Stereochem, 1983: pp. 1–81. https://doi.org/10.1002/9780470147238.ch1.

[159] M.A. Iron, Evaluation of the Factors Impacting the Accuracy of ^{13}C NMR Chemical Shift Predictions using Density Functional Theory - The Advantage of Long-Range Corrected Functionals, J Chem Theory Comput 13 (2017) 5798–5819. https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00772.

[160] M.T. De Oliveira, J.M.A. Alves, A.A.C. Braga, D.J.D. Wilson, C.A. Barboza, Do Double-Hybrid Exchange-Correlation Functionals Provide Accurate Chemical Shifts? A Benchmark Assessment for Proton NMR, J Chem Theory Comput 17 (2021) 6876–6885. https://doi.org/10.1021/ACS.JCTC.1C00604.

[161] C. Fischer, B. Munoz, S. Zultanski, J. Methot, H. Zhou, W.C. Brown, Triazole Derivatives For Treating Alzheimer's Disease And Related Conditions, WO2008156580A1, 2008.

[162] D.R. Saito, D.D. Long, J.R. Jacobsen, Disubstituted arylalkyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane compounds as mu opioid receptor antagonists, WO2009029257A1, 2009.

[163] N.K. Kunihiro, T. Murayama, H. Kagechika, S. Mori, M. Yuasa, H. Iinuma, Type 2 Ryanodine Receptor Activity Inhibitor, US2023150952A1, 2023.

[164] D.-J. Fu, P. Li, B.-W. Wu, X.-X. Cui, C.-B. Zhao, S.-Y. Zhang, Molecular diversity of trimethoxyphenyl-1,2,3-triazole hybrids as novel colchicine site tubulin polymerization inhibitors, Eur J Med Chem 165 (2019) 309–322. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.033.

[165] M. Poupot, R. Poupot, J.-J. Fournie, D. Portevin, S. Fruchon, J.-L. Davignon, C.-O. Davignon, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, O. Rolland, Phosphorylated Dendrimers as Antiinflammatory Drugs, US2010173871A1, 2010.

[166] L. Deswal, V. Verma, D. Kumar, C.P. Kaushik, A. Kumar, Y. Deswal, S. Punia, Synthesis and antidiabetic evaluation of benzimidazole-tethered 1,2,3-triazoles, Arch Pharm (Weinheim) 353 (2020) 2000090. https://doi.org/10.1002/ardp.202000090.

[167] L. Guo, D.L. Parker, Y. Zang, R.F. Sweis, W. Liu, E.C. Sherer, N. Buist, J. Terebetski, T. Kelly, R. Bugianesi, B.T. Priest, K.H. Dingley, X. Li, S. Mitelman, G. Salituro, M.E. Trujillo, M. Pachanski, M. Kirkland, M.A. Powles, G.J. Eiermann, Y. Feng, J. Shang, A.D. Howard, F. Ujjainwalla, C.J. Sinz, J.S. Debenham, S.D. Edmondson, R.P. Nargund, W.K. Hagmann, D. Li, Discovery and Optimization of a Novel Triazole Series of GPR142 Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes, ACS Med Chem Lett 7 (2016) 1107–1111. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00314.

[168] M.C. Joshi, K.J. Wicht, D. Taylor, R. Hunter, P.J. Smith, T.J. Egan, In vitro antimalarial activity, β-haematin inhibition and structure–activity relationships in a series of quinoline triazoles, Eur J Med Chem 69 (2013) 338–347. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.046.

[169] C. Bunders, J. Cavanagh, C. Melander, Flustramine inspired synthesis and biological evaluation of pyrroloindoline triazole amides as novel inhibitors of bacterial biofilms, Org Biomol Chem 9 (2011) 5476–5481. https://doi.org/10.1039/C1OB05605K.

[170] C. Ferroni, A. Pepe, Y.S. Kim, S. Lee, A. Guerrini, M.D. Parenti, A. Tesei, A. Zamagni, M. Cortesi, N. Zaffaroni, M. De Cesare, G.L. Beretta, J.B. Trepel, S. V Malhotra, G. Varchi, 1,4-Substituted Triazoles as Nonsteroidal Anti-Androgens for Prostate Cancer Treatment, J Med Chem 60 (2017) 3082–3093. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00105.

[171] S. V Akolkar, A.A. Nagargoje, V.S. Krishna, D. Sriram, J.N. Sangshetti, M. Damale, B.B. Shingate, New N-phenylacetamide-incorporated 1,2,3-triazoles: [Et3NH][OAc]-mediated efficient synthesis and biological evaluation, RSC Adv 9 (2019) 22080–22091. https://doi.org/10.1039/C9RA03425K.

[172] C.P. Kaushik, J. Sangwan, R. Luxmi, D. Kumar, D. Kumar, A. Das, A. Kumar, D. Singh, Design, synthesis, anticancer and antioxidant activities of amide linked 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, J Mol Struct 1226 (2021) 129255. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129255.

[173] N. Asemanipoor, M. Mohammadi-Khanaposhtani, S. Moradi, M. Vahidi, M. Asadi, M.A. Faramarzi, M. Mahdavi, M. Biglar, B. Larijani, H. Hamedifar, M.H. Hajimiri, Synthesis and biological evaluation of new benzimidazole-1,2,3-triazole hybrids as potential α-glucosidase inhibitors, Bioorg Chem 95 (2020) 103482. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103482.

[174] M. Emadi, F. Mosavizadeh-Marvest, A. Asadipour, Y. Pourshojaei, S. Hosseini, S. Mojtabavi, M.A. Faramarzi, B. Larijani, M. Mohammadi-Khanaposhtani, M. Mahdavi, Indole-carbohydrazide linked phenoxy-1,2,3-triazole-N-phenylacetamide derivatives as potent α-glucosidase inhibitors: design, synthesis, in vitro α-glucosidase inhibition, and computational studies, BMC Chem 17 (2023) 56. https://doi.org/10.1186/s13065-023-00971-w.

[175] C. Cairo, A. Pchejetski, T. Guo, Methods of Preventing or Treating Atherosclerosis with Inhibitors of Specific Isoenzymes of Human Neuraminidase, US2020239512A1, 2020.

[176] J.H. Cho, D.L. Bernard, R.W. Sidwell, E.R. Kern, C.K. Chu, Synthesis of Cyclopentenyl Carbocyclic Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Orthopoxviruses and SARS, J Med Chem 49 (2006) 1140–1148. https://doi.org/10.1021/jm0509750.

[177] J.Y. Al-Humaidi, M.M. Shaaban, N. Rezki, M.R. Aouad, M. Zakaria, M. Jaremko, M. Hagar, B.H. Elwakil, 1,2,3-Triazole-Benzofused Molecular Conjugates as Potential Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Virus Variants, Life 12 (2022). https://doi.org/10.3390/life12091341.

[178] M.R. Aouad, D.J.O. Khan, M.A. Said, N.S. Al-Kaff, N. Rezki, A.A. Ali, N. Bouqellah, M. Hagar, Novel 1,2,3-Triazole Derivatives as Potential Inhibitors against Covid-19 Main Protease: Synthesis, Characterization, Molecular Docking and DFT Studies, ChemistrySelect 6 (2021) 3468–3486. https://doi.org/10.1002/slct.202100522.

[179] T. Sudheer Reddy, K. Raja, K.N. Teja reddy, S.B. Manubolu Surya, Synthesis, DFT, ADME and docking studies of Homoegonol and Egonol as potential inhibitors of COVID-19 main protease (6LU7), Results Chem 6 (2023) 101084. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101084.

[180] A. Musa, H.S. Abulkhair, A. Aljuhani, N. Rezki, M.A. Abdelgawad, K. Shalaby, A.H. El-Ghorab, M.R. Aouad, Phenylpyrazolone-1,2,3-triazole Hybrids as Potent Antiviral Agents with Promising SARS-CoV-2 Main Protease Inhibition Potential, Pharmaceuticals 16 (2023) 463. https://doi.org/10.3390/ph16030463.

[181] X. Jiang, J. Li, A. Viayna, F.J. Luque, M. Woodson, L. Jing, S. Gao, F. Zhao, M. Xie, K. Toth, J. Tavis, A.E. Tollefson, X. Liu, P. Zhan, Identification of novel 1,2,3-triazole isatin derivatives as potent SARS-CoV-2 3CLpro inhibitors via click-chemistry-based rapid screening, RSC Med Chem (2023). https://doi.org/10.1039/D3MD00306J.

[182] F.C. Gonsalves, K. Klein, B.B. Carson, S. Katz, L.A. Ekas, S. Evans, R. Nagourney, T. Cardozo, A.M.C. Brown, R. DasGupta, An RNAi-based chemical genetic screen identifies three small-

molecule inhibitors of the Wnt/wingless signaling pathway, Proceedings of the National Academy of Sciences 108 (2011) 5954–5963. https://doi.org/10.1073/pnas.1017496108.

[183] E. Lee, A. Madar, G. David, M.J. Garabedian, R. DasGupta, S.K. Logan, Inhibition of androgen receptor and β-catenin activity in prostate cancer, Proceedings of the National Academy of Sciences 110 (2013) 15710–15715. https://doi.org/10.1073/pnas.1218168110.

[184] V. Sonawane, M.U. Mohd Siddique, S.S. Jadav, B.N. Sinha, V. Jayaprakash, B. Chaudhuri, Cink4T, a quinazolinone-based dual inhibitor of Cdk4 and tubulin polymerization, identified via ligand-based virtual screening, for efficient anticancer therapy, Eur J Med Chem 165 (2019) 115–132. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.011.

[185] P. Zheng, S. Somersan-Karakaya, S. Lu, J. Roberts, M. Pingle, T. Warrier, D. Little, X. Guo, S.J. Brickner, C.F. Nathan, B. Gold, G. Liu, Synthetic Calanolides with Bactericidal Activity against Replicating and Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis, J Med Chem 57 (2014) 3755–3772. https://doi.org/10.1021/jm4019228.

[186] C.E. Toscan, M. Rahimi, M. Bhadbhade, R. Pickford, S.R. McAlpine, R.B. Lock, Thioimidazoline based compounds reverse glucocorticoid resistance in human acute lymphoblastic leukemia xenografts, Org Biomol Chem 13 (2015) 6299–6312. https://doi.org/10.1039/C5OB00779H.

[187] C. Schotten, Ueber die Oxydation des Piperidins, Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft 17 (1884) 2544–2547. https://doi.org/10.1002/cber.188401702178.

[188] E. Baumann, Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern, Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft 19 (1886) 3218–3222. https://doi.org/10.1002/cber.188601902348.

[189] A. Williamson, XLV. Theory of ætherification, The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science 37 (1850) 350–356. https://doi.org/10.1080/14786445008646627.

[190] S.A. Bateman, D.P. Kelly, J.M. White, R.F. Martin, DNA Binding Compounds. VII. Synthesis, Characterization and DNA Binding Capacity of 1,2-Dicarba-closo-dodecaborane Bibenzimidazoles Related to the DNA Minor Groove Binder Hoechst 33258, Aust J Chem 52 (1999) 291. https://doi.org/10.1071/C98148.

[191] R.H. Hans, E.M. Guantai, C. Lategan, P.J. Smith, B. Wan, S.G. Franzblau, J. Gut, P.J. Rosenthal, K. Chibale, Synthesis, antimalarial and antitubercular activity of acetylenic chalcones, Bioorg Med Chem Lett 20 (2010) 942–944. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.12.062.

[192] N. Mobaraki, B. Hemmateenejad, Structural characterization of carbonyl compounds by IR spectroscopy and chemometrics data analysis, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 109 (2011) 171–177. https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2011.08.011.

[193] T. Threlfall, The infrared spectra of amides. Part 1. The stretching vibrations of primary carboxamides, Vib Spectrosc 121 (2022) 103386. https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2022.103386.

[194] R. Balasubramanian, K. Kumutha, M. Sarojadevi, Mechanical, thermal and electrical properties of polyimides containing 1, 2, 3-triazole ring prepared by click reaction, Polymer Bulletin 73 (2016) 309–330. https://doi.org/10.1007/s00289-015-1488-z.

[195] R. Balasubramanian, S.S. Kim, J. Lee, Studies on naphthalene and 1,2,3-triazole ring containing polyimides/zinc oxide nanocomposites, High Perform Polym 31 (2019) 1043–1053. https://doi.org/10.1177/0954008318819739.

[196] A. Cedillo-Cruz, D. Martínez-Otero, J. Barroso-Flores, E. Cuevas-Yañez, α-(1,2,3-Triazolyl)-acetophenone: Synthesis and theoretical studies of crystal and 2,4-dinitrophenylhydrazine cocrystal structures, J Mol Struct 1264 (2022) 133225. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133225.

[197] E. Kleinpeter, H. Wilde, S. Hauptmann, ^{13}C substituent-induced chemical shifts in 1-amino-4-phenyl- and 4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazoles, Magnetic Resonance in Chemistry 24 (1986) 53–54. https://doi.org/10.1002/mrc.1260240111.

[198] A. Bolje, D. Urankar, J. Košmrlj, Synthesis and NMR Analysis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Tethered to Pyridine, Pyrimidine, and Pyrazine Rings, European J Org Chem 2014 (2014) 8167–8181. https://doi.org/10.1002/ejoc.201403100.

[199] R. Heath, H. Müller-Bunz, M. Albrecht, Silver(I) NHC mediated C–C bond activation of alkyl nitriles and catalytic efficiency in oxazoline synthesis, Chemical Communications 51 (2015) 8699–8701. https://doi.org/10.1039/C5CC02558C.

[200] L. Hettmanczyk, D. Schulze, L. Suntrup, B. Sarkar, Mono- and Digold(I) Complexes with Mesoionic Carbenes: Structural Characterization and Use in Catalytic Silver-Free Oxazoline Formation, Organometallics 35 (2016) 3828–3836. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00675.

[201] L. Hettmanczyk, S.J.P. Spall, S. Klenk, M. van der Meer, S. Hohloch, J.A. Weinstein, B. Sarkar, Structural, Electrochemical, and Photochemical Properties of Mono- and Digold(I) Complexes

Containing Mesoionic Carbenes, Eur J Inorg Chem 2017 (2017) 2112–2121. https://doi.org/10.1002/ejic.201700056.

[202] J. Lorkowski, P. Żak, M. Kubicki, C. Pietraszuk, D. Jędrzkiewicz, J. Ejfler, Dimeric palladium 1,2,3-triazol-5-ylidene complexes – synthesis, structure, reactivity and catalytic properties in Suzuki coupling, New Journal of Chemistry 42 (2018) 10134–10141. https://doi.org/10.1039/C8NJ00981C.

[203] Y. El Bakri, E.H. Anouar, K. Subramani, A. Ben-Yahya, E.M. Essassi, Synthesis, spectroscopic characterizations, DFT, molecular docking and molecular dynamics simulations of a novel 2-methyl-3H-benzimidazolo[1,2-b][1,2,4]triazepin-4(5H)-one, J Mol Struct 1202 (2020) 127317. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127317.

[204] W.M.A. Niessen, Tandem mass spectrometry of small-molecule antiviral drugs: 3. antiviral agents against herpes, influenza and other viral infections, Int J Mass Spectrom 455 (2020) 116377. https://doi.org/10.1016/j.ijms.2020.116377.

[205] C. Zu, N.X. Wang, C.J. Brown, Q. Yang, J.R. Gilbert, Investigation of fragmentation pathways of protonated 2-methoxypyrimidine derivatives, Journal of Mass Spectrometry 57 (2022). https://doi.org/10.1002/jms.4883.

[206] M. Reichenbächer, J. Popp, Mass Spectrometry, in: Challenges in Molecular Structure Determination, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012: pp. 1–61. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24390-5_1.

[207] A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke, R. Flammang, J. Elguero, Fragmentation de Triazoles Sous L'Impact Electronique—II 1,2,3-Triazole, Organic Mass Spectrometry 7 (1973) 271–276. https://doi.org/10.1002/oms.1210070304.

[208] H. Suhr, U. Schöch, Organische Synthesen im Plasma von Glimmentladungen, XVI. Ring-Ketten-Isomerisierungen an Stickstoffheterocyclen, Chem Ber 108 (1975) 3469–3474. https://doi.org/10.1002/cber.19751081106.

[209] A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, M. Willame, M. Begtrup, Fragmentation des 4- et 5-hydroxy-1,2,3-triazoles sous l'impact électronique, Bulletin Des Sociétés Chimiques Belges 85 (1976) 795–800. https://doi.org/10.1002/bscb.19760851009.

[210] F. Dal Bello, C. Medana, M. Zorzi, B. Kuck, D. Fabbri, P. Calza, Liquid chromatography/mass spectrometry analytical determination of gabapentin transformation products by heterogeneous

photocatalysis and environmental evaluation, Rapid Communications in Mass Spectrometry 34 (2020). https://doi.org/10.1002/rcm.8925.

[211] F.H. Allen, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, Typical interatomic distances: organic compounds, in: International Tables for Crystallography, International Union of Crystallography, Chester, England, 2006: pp. 790–811. https://doi.org/10.1107/97809553602060000621.

[212] S. Aitipamula, Polymorphism in Molecular Crystals and Cocrystals, in: Advances in Organic Crystal Chemistry, Springer Japan, Tokyo, 2015: pp. 265–298. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55555-1_14.

[213] H. Wang, S. He, W. Deng, Y. Zhang, G. Li, J. Sun, W. Zhao, Y. Guo, Z. Yin, D. Li, L. Shang, Comprehensive Insights into the Catalytic Mechanism of Middle East Respiratory Syndrome 3C-Like Protease and Severe Acute Respiratory Syndrome 3C-Like Protease, ACS Catal 10 (2020) 5871–5890. https://doi.org/10.1021/acscatal.0c00110.

[214] K. Świderek, V. Moliner, Revealing the molecular mechanisms of proteolysis of SARS-CoV-2 M^{pro} by QM/MM computational methods, Chem Sci 11 (2020) 10626–10630. https://doi.org/10.1039/D0SC02823A.

[215] T.-H. Shi, Y.-L. Huang, C.-C. Chen, W.-C. Pi, Y.-L. Hsu, L.-C. Lo, W.-Y. Chen, S.-L. Fu, C.-H. Lin, Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage, Biochem Biophys Res Commun 533 (2020) 467–473. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.086.

[216] Y.M. Báez-Santos, S.E. St. John, A.D. Mesecar, The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds, Antiviral Res 115 (2015) 21–38. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.015.

[217] W. Yan, Y. Zheng, X. Zeng, B. He, W. Cheng, Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies, Signal Transduct Target Ther 7 (2022) 26. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00884-5.

[218] E. Pitsillou, J. Liang, A. Hung, T.C. Karagiannis, The SARS-CoV-2 helicase as a target for antiviral therapy: Identification of potential small molecule inhibitors by in silico modelling, J Mol Graph Model 114 (2022) 108193. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2022.108193.

[219] L. Lu, Y. Peng, H. Yao, Y. Wang, J. Li, Y. Yang, Z. Lin, Punicalagin as an allosteric NSP13 helicase inhibitor potently suppresses SARS-CoV-2 replication in vitro, Antiviral Res 206 (2022) 105389. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105389.

[220] H.R. Knany, S.A. Elsabbagh, M.A. Shehata, W.M. Eldehna, A.A. Bekhit, T.M. Ibrahim, In silico screening of SARS-CoV2 helicase using African natural products: Docking and molecular dynamics approaches, Virology 587 (2023) 109863. https://doi.org/10.1016/j.virol.2023.109863.

[221] S. Habtemariam, S.F. Nabavi, M. Banach, I. Berindan-Neagoe, K. Sarkar, P.C. Sil, S.M. Nabavi, Should We Try SARS-CoV-2 Helicase Inhibitors for COVID-19 Therapy?, Arch Med Res 51 (2020) 733–735. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.024.

10. Anexos

Anexo I. Análisis espectral vibracional

Tabla A1.

Números de onda (ν, in cm^{-1}) e intensidades IR absolutas (A^{th}, in km mol^{-1}) calculadas a un nivel de teoría ωB97X–D/Def2–TZVPP/CPCM:EtOH y asignación vibracional aproximada.

Modo	Frecuencia observada	Frecuencia calculada	Frecuencia escalada	A^{th}	Asignación (%)
1	3235	3677.61	3456.95	78.88	ν N12 H16 (93.6)
2	3081	3228.41	3034.71	19.97	ν C10 H27 (29.1), ν C8 H25 (20.3), ν C9 H26 (19.0), ν C6 H23 (6.4), ν C7 H24, (6.2)
3	3024	3215.49	3022.56	41.03	ν_a C8 H25 (28.2), ν C9 H26 (27.8), ν_a C6 H23 (11.2), ν C7 H24 (10.7)
4		3207.37	3014.93	5.84	ν_a C10 H27 (19.5), ν C9 H26, (13.1), ν C8 H25 (12.5), ν C7 H24 (11.8), ν C6 H23 (10.0)
5		3193.43	3001.83	8.10	ν_a C7 H24 (32.1), ν C6 H23 (31.6), ν C9 H26 (13.0), ν_a C8 H25 (12.0)
6		3192.64	3001.08	12.23	ν C6 H23 (25.4), ν C7 H24 (23.8), ν_a C9 H26 (14.6), ν_a C8 H25 (14.0), ν C10 H27 (9.4)
7		3161.05	2971.39	10.30	ν C2 H18 (68.8), ν_a C2 H17 (19.3)
8		3146.84	2958.03	28.18	ν_a C3 H19 (34.3), ν C3 H20 (30.8), ν C4 H22 (16.1), ν_a C4 H21 (14.5)
9		3119.84	2932.65	6.85	ν C4 H22 (37.0), ν_a C4 H21 (29.1), ν_a C3 H20 (16.1), ν C3 H19 (15.4)
10	2936	3088.83	2903.50	50.20	ν C3 H20 (37.6), ν C3 H19 (34.5), ν_a C4 H21 (11.8), ν_a C4 H22 (8.0)
11	2865	3072.52	2888.17	21.49	ν C4 H21 (39.8), ν C4 H22 (31.2), ν C3 H20 (10.1), ν C3 H19 (9.5)
12		3061.44	2877.75	25.34	ν_a C2 H17 (72.7), ν_a C2 H18 (22.0)
13	2102	2278.58	2141.87	1143.35	ν N14 N15, (69.3), ν_a N13 N14 (21.8)
14	1651	1748.77	1643.84	403.95	ν C1 O11 (60.3), ν_a C1 N12 (11.2)
15		1679.62	1578.84	9.45	ν_a C7 C9 (15.7), ν_a C6 C8 (15.5), ν C9 C10 (9.7), δ_a C6 C5 C7 (9.2), ν C8 C10 (8.5), ν C5 C6 (8.1), ν C5 C7 (6.9)
16		1654.50	1555.23	1.45	ν_a C9 C10 (16.8), ν C8 C10 (16.7), ν C5 C7 (16.4), ν_a C5 C6 (14.8)
17	1569	1580.93	1486.08	394.50	ν C1 N12 (25.4), δ_a C1 N12 H16 (13.2), δ C3 N12 H16 (9.1), ν_a C3 N12 (8.1), ν_a C1 C2 (7.1), δ_a N12 C3 H19 (6.4)
18		1551.16	1458.09	30.47	ν C8 C10 (10.9), ν_a C5 C7 (10.3), ν C9 C10 (10.1), ν_a C5 C6 (9.7), δ C6 C8 H25 (8.9), δ C7 C9 H26 (8.8), δ C5 C6 H23 (6.5), δ_a C8 C10 C9 (6.1), δ C5 C7 H24 (6.0)
19		1499.64	1409.67	7.89	δ_a C5 C7 C9 (15.1), δ_a C7 C9 C10 (11.7), δ C8 C10 H27 (8.5), δ C5 C6 C8 (6.0), δ_a C10 C8 H25 (5.6)
20		1494.42	1404.75	14.19	δ H21 C4 H22 (27.9), δ_a H19 C3 H20 (14.6)
21		1490.02	1400.62	14.37	δ H17 C2 H18 (29.9), δ_a N13 C2 H18 (12.8), ν N14 N15 (11.0), ν N13 N14 (10.9), δ_a N13 C2 H17 (8.9), ν_a C2 N13 (7.4)
22		1475.21	1386.70	11.74	δ H19 C3 H20 (26.4), δ H21 C4 H22 (15.6), ν C1 O11 (10.9), δ_a N12 C3 H19 (6.7)
23		1415.95	1330.99	0.52	ν_a C1 N12 (7.5), ν_a N13 N14 (7.2), ν_a C1 O11 (7.0), δ_a C4 C3 H20 (6.1), δ_a C4 C3 H19 (5.9)
24		1404.78	1320.49	67.47	ν_a N13 N14 (12.4), ν_a N14 N15 (8.8), δ N13 C2 H18 (7.7), ν_a C1 O11 (6.4), δ_a C1 C2 H18 (5.9), ν_a C1 N12 (5.5)

Modo	Frecuencia observada	Frecuencia calculada	Frecuencia escalada	A^{th}	Asignación (%)
25		1378.99	1296.25	0.40	δ_a C5 C6 H23 (13.5), δ C7 C9 H26 (9.4), δ_a C6 C8 H25 (8.8), δ C5 C7 H24 (8.2), δ_a C4 C5 C7 (6.5), ν_a C9 C10 (6.0)
26	1357	1370.25	1288.04	198.33	ν N13 N14 (30.9), ν N14 N15 (21.8), ν_a C2 N13 (12.1)
27		1351.19	1270.12	21.34	δ C4 C3 H19 (6.5)
28		1336.03	1255.87	21.69	ν C5 C7 (9.2), ν_a C8 C10 (8.5), ν_a C5 C6 (8.2), ν C9 C10 (7.0), ν_a C7 C9 (6.9), ν C6 C8 (6.0)
29		1330.02	1250.22	1.32	ν_a C4 C5 (7.6), δ_a C3 C4 H21 (7.4), δ_a C3 C4 H22 (6.9), ν C6 C8 (6.1), ν C5 C7 (6.0), δ C5 C4 H22 (5.7)
30	1245	1286.27	1209.09	179.35	ν C1 N12 (17.3), ν C1 O11 (8.3), δ N13 C2 H17 (8.0), ν_a C3 N12 (7.8), δ_a C1 C2 H17 (6.1)
31		1267.55	1191.50	44.77	ν C1 N12 (10.7), ν N13 N14 (10.3), ν N14 N15 (7.4), δ N13 C2 H18 (7.0)
32		1241.80	1167.29	8.55	ν C4 C5 (16.4), ν_a C5 C7 (10.5), ν_a C7 C9 (8.2), ν_a C5 C6 (7.9), ν_a C6 C8 (7.5)
33		1233.35	1159.35	2.47	ν C1 O11 (8.6), ν C1 N12 (8.4), ν C5 C6 (6.1), δ C3 C4 H21 (5.5)
34		1217.66	1144.60	0.21	ν_a C7 C9 (15.6), ν_a C6 C8 (11.1), δ C10 C9 H26 (9.6), δ_a C6 C8 H25 (9.4), δ C5 C7 H24 (9.1), δ_a C8 C6 H23 (8.4), ν C8 C10 (7.2), ν C5 C6 (6.6)
35		1182.09	1111.17	0.44	ν C8 C10 (14.3), ν_a C9 C10 (14.2), δ C8 C10 H27 (7.8), δ_a C6 C8 H25 (7.7), δ C7 C9 H26 (7.6), ν C7 C9 (7.1), ν_a C6 C8 (7.1), δ_a C9 C10 H27 (6.8)
36		1124.92	1057.43	7.99	ν_a C6 C8 (10.1), ν C7 C9 (9.7), ν C9 C10 (6.5), ν_a C8 C10 (6.3)
37		1103.53	1037.31	6.14	ν C3 N12 (19.4), ν_a C1 C2 (7.5)
38		1064.84	1000.95	9.97	ν C8 C10 (13.9), ν C9 C10 (12.2), δ C5 C6 C8 (10.3), δ C6 C5 C7 (10.1), ν C6 C8 (8.0), δ C5 C7 C9 (7.4)
39		1058.30	994.80	16.22	ν C6 C8 (5.9), ν C5 C6 (5.9), ν_a C1 O11 (5.9), ν_a C7 C9 (5.8)
40		1053.97	990.73	9.17	ν_a C3 C4 (16.7), δ C4 C3 N12 (6.4), τ C5 C7 C9 C10 (6.0)
41		1046.14	983.37	2.98	ν C3 C4 (11.5), τ C5 C7 C9 C10 (9.7), τ C6 C8 C10 C9 (8.1), τ C7 C5 C6 C8 (7.4), γ C4 C5 C6 C7 (5.8), τ_a C5 C7 C9 H26 (5.7)
42		1030.77	968.92	0.59	τ C7 C9 C10 H27 (13.8), τ C6 C8 C10 H27 (12.7), τ C4 C5 C6 C8 (8.8), τ H23 C6 C8 H25 (6.6), τ C4 C5 C7 C9 (5.7)
43		1030.15	968.34	15.68	ν_a C2 N13 (9.2), τ C1 N12 C3 C4 (5.8), δ_a N13 C2 H17 (5.6), δ_a C1 C2 H17 (5.6)
44		1026.89	965.28	0.07	δ C6 C5 C7 (17.0), δ_a C8 C10 C9 (16.7), ν C5 C7 (16.1), ν C5 C6 (15.8), ν C6 C8 (9.0), ν C7 C9 (8.7)
45		973.79	915.37	17.38	ν C2 N13 (17.4), ν N13 N14 (15.6), ν N14 N15 (9.8), ν_a C3 N12 (5.7), ν_a C1 N12 (5.6)
46	904	959.20	901.65	11.51	ν C2 N13 (9.0), ν N13 N14 (7.4), γ C4 C5 C6 C7 (6.1)
47		922.31	866.97	12.45	ν_a C1 O11 (16.3), ν_a C1 C2 (11.7), ν_a C1 N12 (9.7), δ C2 C1 N12 (7.3)
48		893.25	839.65	0.15	τ_a C7 C5 C6 C8 (14.0), τ_a C6 C5 C7 H24 (12.5), τ H25 C8 C10 C9 (11.1), τ_a C7 C5 C6 H23 (10.6), τ C6 C8 C10 C9 (9.3), τ C8 C10 C9 H26 (9.0)
49		850.33	799.31	6.00	ν_a C4 C5 (10.9), δ_a C8 C10 C9 (9.2), ν_a C5 C7 (9.0), ν_a C5 C6 (8.6)
50		793.80	746.17	10.42	δ C3 C4 H21 (5.8)
51		789.38	742.02	48.22	τ_a C5 C7 C9 C10 (12.6), τ_a C3 C4 C5 C6 (8.7), ν_a C4 C5 (8.6), τ C3 C4 C5 C7 (7.6), δ_a C8 C10 C9 (7.2), ν_a C5 C6 (6.5), ν_a C5 C7 (6.1)

Modo	Frecuencia observada	Frecuencia calculada	Frecuencia escalada	A^{th}	Asignación (%)
52		747.80	702.93	22.53	ν_a C1 N12 (8.1), δ C2 N13 N14 (8.1), δ N13 N14 N15 (7.3), δ_a O11 C1 N12 (6.5), δ_a C4 C3 H19 (6.1)
53		735.90	691.75	70.11	τ_a C8 C10 C9 H26 (15.9), γ_a C7 C9 C10 H26 (13.5), γ_a C4 C5 C6 C7 (10.9), τ_a C5 C6 C8 C10 (7.9), τ H25 C8 C10 C9 (7.7), γ C6 C8 C10 H25 (7.0), τ C5 C7 C9 C10 (6.3)
54		673.76	633.34	7.64	δ O11 C1 N12 (12.3), ν_a C1 C2 (9.7), δ N13 N14 N15 (9.1), δ C2 N13 N14 (5.7)
55		640.90	602.45	2.08	δ C8 C10 C9 (6.0)
56		637.57	599.32	0.22	δ_a C5 C7 C9 (16.7), δ_a C6 C8 C10 (15.3), ν_a C5 C7 (11.4), δ C7 C9 C10 (10.9), ν C9 C10 (10.7), δ C4 C5 C6 (6.7), δ_a C6 C5 C7 (6.6)
57		609.66	573.08	13.17	τ_a C1 C2 N13 N14 (7.3), δ C1 C2 N13 (6.4), τ_a C1 N12 C3 C4 (6.1)
58		597.79	561.92	9.61	τ_a C1 N12 C3 C4 (9.2), δ_a C5 C4 H22 (7.3)
59		524.77	493.29	34.77	τ H23 C6 C8 C10 (9.7), δ_a C6 C5 C7 (8.6), γ C5 C6 C8 H23 (8.5), ν C4 C5 (7.9)
60		481.22	452.34	112.35	ν C4 C5 (6.8), δ_a C6 C5 C7 (6.1), δ C4 C3 N12 (5.8), ν_a C2 N13 (5.8)
61		446.58	419.78	28.29	δ_a C2 C1 O11 (10.4), ν C1 N12 (7.4), ν C2 N13 (6.2)
62		424.97	399.47	0.00	τ_a C7 C9 C10 H27 (23.1), τ_a C6 C8 C10 H27 (23.1), τ_a C4 C5 C7 C9 (18.5), τ_a C4 C5 C6 C8 (18.3)
63		360.02	338.42	12.62	δ O11 C1 N12 (9.9), δ C4 C5 C7 (8.0), ν_a C1 C2 (5.7), δ_a C1 C2 N13 (5.5)
64		352.38	331.24	14.95	δ_a O11 C1 N12 (9.8), δ C1 C2 N13 (8.1), ν C1 C2 (6.7)
65		310.79	292.14	6.20	δ C1 N12 C3 (6.9), δ C4 C3 N12 (6.3)
66		266.17	250.20	2.97	ν C4 C5 (6.4), δ C1 N12 C3 (6.1), ν C1 N12 (5.9), ν C3 N12 (5.8)
67		234.60	220.53	8.41	δ C2 C1 N12 (15.8), δ_a C1 C2 N13 (9.3), δ_a C1 N12 C3 (8.0)
68		232.14	218.21	4.50	δ_a C2 N13 N14 (16.2), δ N13 N14 N15 (10.2), ν_a C2 N13 (8.7), ν_a N13 N14 (7.2)
69		109.98	103.38	0.38	δ_a C3 C4 C5 (10.5), δ_a C2 N13 N14 (6.6), τ C4 C5 C7 C9 (6.4), τ C5 C6 C8 C10 (5.6)
70		94.44	88.78	10.07	δ C2 N13 N14 (8.0), γ_a C2 C1 O11 N12 (7.3), δ_a H17 C2 H18 (6.4)
71		71.42	67.14	0.63	δ_a C2 N13 N14 (8.5), δ N13 C2 H18 (6.9), δ C1 C2 H18 (6.2), δ C2 C1 N12 (5.6)
72		57.31	53.87	6.02	δ_a C2 N13 N14 (7.9), δ_a C1 C2 H17 (6.4), δ H17 C2 H18 (6.1), τ_a N12 C1 C2 H18 (5.8), τ_a H17 C2 N13 N14 (5.6)
73		38.65	36.33	3.35	γ_a C2 C1 O11 N12 (11.7), τ_a O11 C1 C2 N13 (11.5), δ C1 N12 C3 (7.1), δ C2 N13 N14 (6.7), δ_a C2 C1 N12 (5.7)
74		32.78	30.82	2.51	τ O11 C1 C2 N13 (15.2), δ_a C2 N13 N14 (12.8), δ N13 N14 N15 (6.2), γ C2 C1 O11 N12 (5.7)
75		24.56	23.08	1.62	τ H25 C8 C10 H27 (7.6), τ C6 C8 C10 H27 (6.5), δ_a C10 C8 H25 (5.6)

ν, δ, γ, τ representan el estiramiento del enlace, la flexión del ángulo de enlace, la flexión del ángulo fuera del plano y la torsión del ángulo diedro, respectivamente.

Tabla A2.

Números de onda (ν, in cm^{-1}) e intensidades IR absolutas (A^{th}, in km mol^{-1}) calculadas a un nivel de teoría ωB97X–D/Def2–TZVPP/CPCM:EtOH y asignación vibracional aproximada.

Modo	Frecuencia observada	Frecuencia calculada	Frecuencia escalada	A^{th}	Asignación (%)
1	3235	3674.86	3454.37	85.13	ν N13 H15 (92.7)
2	3084	3225.10	3031.59	16.02	ν C10 H26 (20.4), ν C9 H25 (18.8), ν C8 H24 (18.3), ν C6 H22 (7.2), ν C7 H23 (6.6)
3	3028	3215.62	3022.68	40.05	ν C9 H25 (28.8), ν_a C8 H24 (27.1), ν C7 H23 (10.9), ν_a C6 H22 (10.8)
4		3203.19	3011.00	11.74	ν C10 H26 (28.3), ν_a C7 H23 (14.2), ν_a C6 H22 (13.7), ν_a C9 H25 (9.9), ν_a C8 H24 (9.8)
5		3193.16	3001.57	8.52	ν C6 H22 (32.7), ν_a C7 H23 (24.9), ν_a C8 H24 (14.9), ν C9 H25 (7.4)
6		3191.80	3000.29	8.84	ν C7 H23 (23.0), ν_a C9 H25 (13.1), ν C6 H22 (11.9), ν C10 H26 (10.2), ν_a C8 H24 (10.2)
7		3148.73	2959.81	24.99	ν C3 H18 (37.9), ν_a C3 H19 (33.7), ν_a C4 H21 (13.2), ν C4 H20 (12.5)
8		3142.63	2954.07	2.80	ν C2 H16 (52.8), ν_a C2 H17 (45.9)
9		3116.98	2929.96	9.34	ν C4 H21 (34.5), ν_a C4 H20 (30.9), ν C3 H18 (12.7), ν_a C3 H19 (11.2)
10	2954	3094.85	2909.16	1.37	ν C2 H17 (43.6), ν C2 H16 (39.3)
11	2866	3091.18	2905.71	45.77	ν C3 H19 (37.1), ν C3 H18 (32.8), ν_a C4 H21 (7.2), ν_a C4 H20 (6.7)
12		3069.57	2885.40	24.35	ν C4 H20 (40.1), ν C4 H21 (36.0), ν C3 H19 (8.4), ν C3 H18 (7.0)
13	2256	2402.20	2258.07	43.65	ν C11 N14 (86.9), ν_a C2 C11 (13.1)
14	1646	1757.73	1652.27	495.60	ν C1 O12 (59.9), ν_a C1 N13 (12.1)
15		1679.34	1578.58	8.98	ν C6 C8 (16.2), ν C7 C9 (16.1), ν_a C5 C6 (10.5), ν_a C5 C7 (10.3), ν_a C9 C10 (8.4), ν_a C8 C10 (8.1)
16		1655.67	1556.33	1.55	ν_a C9 C10 (18.4), ν C5 C7 (17.6), ν C8 C10 (16.2), ν_a C5 C6 (16.0), δ C9 C10 H26 (5.4)
17	1559	1584.07	1489.03	419.75	ν C1 N13 (25.3), C3 N13 H15 (18.8), δ C1 N13 C3 (8.6), ν_a C3 N13 (7.1), δ_a N13 C3 H18 (6.4)
18		1550.41	1457.38	29.69	ν C9 C10 (9.4), δ_a C8 C10 C9 (9.2), δ C6 C8 H24 (9.1), δ_a C9 C7 H23 (8.2), δ C7 C9 H25 (8.1), ν C8 C10 (8.0), δ C6 C5 C7 (7.9), ν_a C5 C6 (7.2), δ_a C8 C6 H22 (6.6), ν C4 C5 (6.3), ν_a C5 C7 (6.2)
19		1502.03	1411.91	7.49	δ_a C10 C8 H24 (19.1), 1δ_a C6 C8 H24 (14.2), δ_a C9 C10 H26 (6.9), δ_a C6 C8 C10 (6.3)
20		1495.84	1406.09	13.89	δ H20 C4 H21 (29.6), δ_a H18 C3 H19 (11.9)
21		1475.41	1386.88	15.58	δ H18 C3 H19 (25.2), δ H20 C4 H21 (12.1), ν C1 O12 (10.0), δ_a N13 C3 H18 (8.0), δ_a N13 C3 H19 (6.9)
22		1445.58	1358.85	15.31	δ H16 C2 H17 (26.7), δ_a C11 C2 H17 (11.3), δ_a C11 C2 H16 (10.4), ν_a C1 C2 (7.6), ν C2 C11 (5.9)
23		1407.90	1323.43	9.58	δ C4 C3 H18 (17.3), δ C4 C3 H19 (16.5), δ C3 C4 H21 (8.7), δ C3 C4 H20 (7.7), ν C1 O12 (7.4), ν C1 N13 (6.6), ν C4 C5 (5.5)
24		1379.39	1296.63	0.23	δ_a C5 C6 H22 (10.7), δ_a C6 C8 H24 (9.2), δ C7 C9 H25 (8.5), δ C5 C7 H23 (7.6), ν C5 C7 (5.6)
25	1341	1369.18	1287.03	110.06	ν_a C1 N13 (14.8), ν_a C1 O12 (11.9), δ_a C1 C2 H16 (8.1), δ_a C1 C2 H17 (7.8), ν C1 C2 (7.7), δ C3 N13 H15 (6.9), ν_a C2 C11 (5.4)
26		1348.38	1267.47	3.83	ν C9 C10 (6.3), ν_a C7 C9 (6.2), ν_a C5 C6 (5.9), ν C6 C8 (5.9), ν_a C8 C10 (5.8), δ_a C4 C3 H18 (5.4)

Modo	Frecuencia observada	Frecuencia calculada	Frecuencia escalada	A^{th}	Asignación (%)
27		1334.96	1254.87	7.90	ν_a C5 C6 (9.3), ν C5 C7 (7.8), ν C9 C10 (7.3), ν_a C8 C10 (7.2), ν_a C7 C9 (6.4), ν C6 C8 (5.5)
28		1326.72	1247.12	0.28	ν C4 C5 (10.7), δ C3 C4 H21 (8.5), δ C3 C4 H20 (8.4)
29	1243	1274.74	1198.25	153.29	ν C1 N13 (20.3), ν_a C3 N13 (10.6), δ_a C3 N13 H15 (6.9), ν C1 O12 (6.8)
30		1251.99	1176.87	0.15	δ C11 C2 H17 (14.3), δ_a C11 C2 H16 (13.9), δ_a C1 C2 H17 (10.4), δ C1 C2 H16 (10.1), τ O12 C1 N13 H15 (7.9), τ C4 C3 N13 H15 (7.1)
31	1200	1241.19	1166.72	8.60	ν_a C4 C5 (16.4), ν C5 C7 (11.1), ν C6 C8 (7.5), ν C5 C6 (6.2), ν C7 C9 (6.1), δ_a C9 C7 H23 (5.7)
32		1233.07	1159.09	1.17	ν_a C1 O12 (8.5), ν_a C1 N13 (8.4), ν_a C5 C6 (7.4), ν C4 C5 (6.2), δ_a C3 C4 H20 (6.2), δ_a C1 N13 H15 (5.4)
33		1216.81	1143.80	0.22	ν C6 C8 (16.0), ν C7 C9 (11.8), δ_a C10 C8 H24 (10.0), δ_a C5 C6 H22 (9.8), ν_a C5 C7 (7.5), ν_a C5 C6 (7.0), ν_a C8 C10 (6.1), ν_a C9 C10 (6.0)
34		1185.84	1114.69	0.22	δ_a C10 C8 H24 (17.0), δ_a C6 C8 C10 (12.9), δ_a C6 C8 H24 (12.0), ν_a C8 C10 (9.4), ν C9 C10 (8.9), δ C9 C10 H26 (5.8), ν_a C7 C9 (5.7)
35		1126.97	1059.35	10.13	ν_a C7 C9 (12.2), ν C6 C8 (11.1), ν_a C9 C10 (8.1), ν C8 C10 (5.8), δ_a C9 C7 H23 (5.5)
36		1099.26	1033.31	4.79	ν_a C3 N13 (18.4), ν C1 C2 (8.6)
37		1064.63	1000.75	8.37	ν C9 C10 (19.7), ν C8 C10 (17.9), ν C7 C9 (8.1), ν_a C5 C6 (6.8)
38	1028	1059.29	995.73	13.92	ν_a C6 C8 (6.6), ν C5 C7 (6.2), ν_a C8 C10 (6.0), ν_a C5 C6 (5.6), δ C5 C4 H20 (5.5)
39		1054.49	991.22	8.12	ν C3 C4 (21.9), τ_a C5 C7 C9 C10 (6.9), δ_a C4 C3 N13 (6.6), τ_a C6 C8 C10 C9 (6.3), τ_a C7 C5 C6 C8 (5.4)
40		1046.57	983.77	2.01	τ_a C5 C7 C9 C10 (14.3), γ_a C4 C5 C6 C7 (11.8), τ_a C7 C5 C6 C8 (9.8), ν_a C3 C4 (9.4), τ C4 C5 C7 C9 (7.1), τ_a C6 C8 C10 C9 (5.6)
41		1029.25	967.49	0.02	τ_a C4 C5 C6 C8 (12.4), τ C8 C10 C9 H25 (11.5), τ_a C7 C9 C10 H26 (10.8), τ_a C4 C5 C7 C9 (9.8), τ_a C6 C8 C10 H26 (9.7), τ H24 C8 C10 C9 (9.1), τ C7 C5 C6 H22 (8.6), τ_a C6 C5 C7 C9 (6.1)
42		1027.81	966.14	0.06	δ_a C8 C10 C9 (17.5), δ C6 C5 C7 (17.4), ν C5 C7 (16.6), ν C5 C6 (16.2), ν C7 C9 (9.8), ν C6 C8 (9.7)
43		976.49	917.90	3.25	ν C2 C11 (25.0), ν C11 N14 (16.4), ν_a C1 N13 (6.7), ν_a C3 N13 (6.0)
44		959.36	901.80	4.46	ν_a C2 C11 (11.0), ν_a C11 N14 (7.0), τ_a C5 C6 C8 C10 (6.4)
45		956.57	899.17	6.43	τ_a H19 C3 N13 H15 (7.4), τ C1 N13 C3 H19 (6.5), γ_a C1 N13 C3 H15 (6.0), δ_a C11 C2 H16 (5.8), δ_a C1 C2 H16 (5.5), δ C11 C2 H17 (5.4)
46		921.75	866.45	14.76	ν_a C1 O12 (17.0), ν_a C1 C2 (13.1), ν_a C1 N13 (10.2)
47		891.42	837.94	0.09	τ_a C6 C8 C10 C9 (13.4), τ C7 C5 C6 C8 (13.2), τ_a H24 C8 C10 C9 (9.7), τ C7 C5 C6 H22 (9.7), τ_a C8 C10 C9 H25 (9.4), τ C6 C5 C7 H23 (6.5)
48		849.05	798.11	4.76	ν C5 C7 (10.7), ν C4 C5 (9.8), ν C5 C6 (8.7), δ C8 C10 C9 (7.4)
49	753	790.44	743.01	45.91	γ_a C4 C5 C6 C7 (9.6), δ C8 C10 C9 (8.7), τ C5 C6 C8 C10 (6.4), ν C5 C6 (6.1), ν C5 C7 (5.8), ν C4 C5 (5.7)
50	730	782.27	735.34	2.96	ν_a C1 C2 (9.6), δ_a C3 C4 H20 (5.7)
51	694	736.63	692.43	70.73	τ_a C5 C7 C9 C10 (12.1), τ_a C7 C5 C6 C8 (11.1), τ_a C6 C8 C10 C9 (10.5), τ C8 C10 C9 H25 (8.2), γ C7 C9 C10 H25 (7.7), γ_a C6 C8 C10 H24 (6.1), τ_a H24 C8 C10 C9 (6.1)
52		714.29	671.43	6.85	δ O12 C1 N13 (14.3), ν C1 N13 (10.2), δ C1 C2 C11 (7.5), ν_a C1 C2 (6.2), ν C2 C11 (5.7)

Modo	Frecuencia observada	Frecuencia calculada	Frecuencia escalada	A^{th}	Asignación (%)
53		640.05	601.65	0.14	δ_a C7 C9 C10 (16.3), δ C6 C8 C10 (13.2), ν C5 C7 (10.1), ν_a C9 C10 (8.5), 7ν C8 C10 (7.6), δ C5 C7 C9 (7.4), δ_a C5 C6 C8 (7.2), ν_a C5 C6 (7.2)
54		633.01	595.03	2.09	δ_a C6 C5 C7 (7.8), τ C1 N13 C3 C4 (6.9), τ_a C4 C3 N13 H15 (6.0)
55		610.81	574.16	1.31	τ_a C4 C3 N13 H15 (12.1), τ C1 N13 C3 C4 (10.8), τ_a O12 C1 N13 H15 (8.3)
56	498	525.85	494.30	43.42	τ_a H22 C6 C8 C10 (9.9), γ_a C5 C6 C8 H22 (8.6), γ C4 C5 C6 C7 (8.6), δ C6 C5 C7 (7.5)
57	409	489.83	460.44	94.89	τ_a N13 C1 C2 C11 (8.3), ν C1 C2 (7.6), δ C6 C5 C7 (6.4), ν C2 C11 (5.4), ν_a C4 C5 (5.3)
58		483.11	454.13	16.43	ν C1 C2 (12.5), ν C2 C11 (9.1), ν C1 N13 (7.1), δ C1 C2 C11 (6.1)
59		425.94	400.38	0.31	τ C7 C9 C10 H26 (19.5), τ C6 C8 C10 H26 (19.5), τ C4 C5 C7 C9 (17.1), τ C4 C5 C6 C8 (17.1)
60		421.00	395.74	25.64	δ C2 C1 O12 (15.2), δ C2 C11 N14 (7.2), ν_a C1 N13 (6.8), δ C4 C3 N13 (6.4), ν C1 C2 (6.2)
61		379.11	356.37	7.71	τ O12 C1 C2 C11 (21.9), γ C2 C1 O12 N13 (20.0), τ H16 C2 C11 N14 (7.5)
62		361.80	340.09	1.41	δ_a C4 C5 C6 (12.7), δ C4 C5 C7 (8.4), ν C5 C7 (8.3), δ C5 C6 C8 (8.1), ν_a C5 C6 (5.4)
63		317.94	298.86	2.03	δ_a C4 C3 N13 (7.1),δ_a C2 C1 N13 (6.8), ν_a C3 N13 (6.0)
64		280.93	264.07	7.32	δ C1 N13 C3 (13.9), δ O12 C1 N13 (11.0), δ_a C2 C1 N13 (5.9)
65		255.45	240.12	1.59	ν_a C3 N13 (9.1), ν_a C4 C5 (7.5), 8δ_a C2 C1 N13 (6.8), ν_a C1 N13 (6.4), δ_a C3 C4 C5 (6.1), ν_a C3 C4 (5.4)
66		150.10	141.09	2.13	δ_a C1 C2 C11 (22.1), δ C2 C1 N13 (13.7), δ C2 C11 N14 (13.3), δ_a C1 N13 C3 (8.1), δ_a C2 C1 O12 (7.0), τ_a O12 C1 C2 C11 (6.4), ν_a C1 C2 (5.9)
67		110.83	104.18	1.04	ν C3 N13 (8.1), τ_a C5 C7 C9 C10 (7.6), δ C3 C4 C5 (7.5), ν C4 C5 (5.5)
68		59.80	56.21	3.37	τ O12 C1 N13 C3 (8.1), τ O12 C1 C2 C11 (5.8), δ_a C3 C4 H21 (5.8), δ C1 N13 C3 (5.6)
69		56.25	52.88	16.80	τ C4 C3 N13 H15 (8.7), τ_a C3 C4 C5 C6 (5.9), τ C2 C1 N13 H15 (5.8), δ C4 C5 C6 (5.5), δ C1 N13 C3 (5.4)
70		37.15	34.92	5.84	δ_a C1 N13 C3 (10.9), τ C3 C4 C5 C7 (10.9), τ C7 C9 C10 C8 (10.5), δ_a C1 C2 C11 (9.2), δ C2 C1 N13 (7.4), ν_a C1 N13 (6.1)
71		36.59	34.39	13.10	τ_a C7 C9 C10 C8 (9.3), γ C2 C1 O12 N13 (8.9), δ_a C3 C4 H20 (7.2), τ_a C4 C5 C6 C8 (5.9), τ O12 C1 C2 H16 (5.7), τ_a C4 C5 C7 C9 (5.6), τ H20 C4 C5 C6 (5.5)
72		26.00	24.44	3.86	τ_a C4 C3 N13 H15 (16.8), γ_a C1 N13 C3 H15 (10.5), τ C1 C2 C11 N14 (8.3), δ_a C4 C5 C6 (6.0)

ν, δ, γ, τ representan el estiramiento del enlace, la flexión del ángulo de enlace, la flexión del ángulo fuera del plano y la torsión del ángulo diedro, respectivamente.

Anexo II: Datos de difracción de rayos X de monocristal de derivados *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamidas.

Tabla A3.

Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **16**, **17**, **18**, **20** y **27**.

Código de Identificación	**16**	**17**	**18**	**20**	**27**
Formula empírica	$C_{15}H_{20}N_4O_2$	$C_{18}H_{24}N_4O_2$	$C_{18}H_{18}N_4O$	$C_{19}H_{20}N_4O_2$	$C_{20}H_{20}N_4O_3$
Masa molecular [g mol^{-1}]	288.35	328.41	306.36	336.39	364.40
Tamaño del cristal [mm^3]	0.198 · 0.208 · 0.371	0.180 · 0.341 · 0.379	0.042 · 0.205 · 0.542	0.176 · 0.270 · 0.466	0.196 · 0.304 · 0.443
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$	*P*bca	$P2_1$	*P*-1	$P2_1/c$
***a* [Å]**	7.9476(1)	11.4580(2)	4.7975(3)	5.5514(3)	18.8023(7)
***b* [Å]**	6.1771(1)	9.4770(1)	9.9771(6)	7.7957(4)	10.6609(4)
c [Å]	15.7861(2)	32.2473(4)	16.2813(12)	37.9116(19)	9.2895(3)
***α* [°]**	90	90	90	84.185(3)	90
***β* [°]**	97.736(1)	90	97.924(4)	88.262(4)	101.1425(7)
***γ* [°]**	90	90	90	89.446(3)	90
Volumen [Å^3]	767.935(19)	3501.65(8)	771.87(9)	1631.47(15)	1826.97(11)
Z	2	8	2	4	4
Temperatura [K]	100(2)	100(2)	101(2)	100(2)	100(2)
Tipo de radiación	CuKα	CuKα	CuKα	CuKα	MoKα
Densidad [Mgm^{-3}]	1.247	1.246	1.318	1.370	1.325
Coeficiente absorción [mm^{-1}]	0.693	0.670	0.680	0.741	0.092
F(000)	308	1408	324	712	768
Θ [°]	5.618–71.753	4.734–71.731	7.061–66.579	5.705–68.229	2.206–27.441
	–9≤h≤9	–13≤h≤14	–5≤h≤5	–6≤h≤6	–24≤h≤24
Intervalos *hkl*	–7≤k≤7	–11≤k≤11	–11≤k≤11	–8≤k≤9	–13≤k≤13
	–19≤l≤19	–39≤l≤39	–19≤l≤19	–43≤l≤45	–12≤l≤12
Reflexiones colectas	12822	58095	8859	21835	26709
Reflexiones únicas	2674/2671	3420/3319	2491/2413	5750/5389	4163/3661
R_{int}	0.0257	0.0274	0.0474	0.0537	0.0192
Datos/restricciones/parámetros	2674 / 3 / 198	3420 / 665 / 335	2491 / 2 / 211	5750 / 2 / 429	4163 / 961 / 393
Índice de correlación final *R* [*I*>2σ(*I*)]	*R*1 = 0.0249, *wR*2 = 0.0644	*R*1 = 0.0348, *wR*2 = 0.0879	*R*1 = 0.0587, *wR*2 = 0.1522	*R*1 = 0.1542, *wR*2 = 0.3425	*R*1 = 0.0328, *wR*2 = 0.0885
Índice R (Todos los datos)	*R*1 = 0.0249, *wR*2 = 0.0644	*R*1 = 0.0355, *wR*2 = 0.0885	*R*1 = 0.0604, *wR*2 = 0.1534	*R*1 = 0.1580, *wR*2 = 0.3442	*R*1 = 0.0378, *wR*2 = 0.0925
Bondad de ajuste en F^2	1.042	1.060	1.085	1.088	1.068
Corrección de la absorción	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Mayor diferencia pico y hueco [e Å^{-3}]	0.183/–0.124	0.274/–0.196	0.258/–0.226	0.595/–0.593	0.332/–0.185
CCDC	2324756	2324757	2324758	2324759	2324760

Tabla A3 (cont.).

Datos de la estructura cristalina y detalles del refinamiento de los compuestos **28**, **30**, **33**, **34** y **39**.

Código de Identificación	28	30	33	34	39
Formula empírica	$C_{20}H_{20}N_4O_3$	$C_{19}H_{19}ClN_4O_2$	$C_{19}H_{19}N_5O_4$	$C_{19}H_{18}N_6O_6$	$C_{21}H_{22}N_4O_4$
Masa molecular [g mol^{-1}]	364.40	370.83	381.39	426.39	394.42
Tamaño del cristal [mm^3]	0.100 · 0.357 · 0.530	0.119 · 0.131 · 0.267	0.068 · 0.226 · 0.423	0.078 · 0.227 · 0.361	0.228 · 0.508 · 0.893
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	*P*n	*P*1	*C*c	$P2_1$	*C*2/c
***a* [Å]**	9.39632(10)	5.5628(4)	9.47030(10)	4.61959(6)	28.4237(8)
***b* [Å]**	19.5670(2)	7.6580(6)	39.0383(4)	9.14188(12)	4.92080(10)
c [Å]	10.27109(11)	20.7378(15)	10.37320(10)	23.1249(3)	31.0129(9)
***α* [°]**	90	87.751(1)	90	90	90
***β* [°]**	109.9329(4)	88.242(1)	111.0659(5)	95.2960(5)	116.1049(5)
***γ* [°]**	90	89.674(1)	90	90	90
Volumen [Å^3]	1775.29(3)	882.32(11)	3578.71(6)	972.44(2)	3895.20(18)
Z	4	2	8	2	8
Temperatura [K]	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Tipo de radiación	CuKα	MoKα	CuKα	CuKα	MoKα
Densidad [Mgm^{-3}]	1.363	1.396	1.416	1.456	1.345
Coeficiente absorción [mm^{-1}]	0.769	0.238	0.850	0.942	0.095
F(000)	768	388	1600	444	1664
Θ [°]	2.258–71.834	1.966–27.444	2.263–70.069	3.839–71.752	1.462–27.444
Intervalos *hkl*	–11≤h≤11 –23≤k≤23 –12≤l≤12	–7≤h≤7 –9≤k≤9 –26≤l≤26	–11≤h≤11 –47≤k≤47 –12≤l≤12	–5≤h≤5 –11≤k≤11 –28≤l≤28	–36≤h≤36 –6≤k≤6 –40≤l≤40
Reflexiones colectas	31390	31206	31714	17338	19373
Reflexiones únicas	6313/6201	7984/7673	6118/6044	3690/3676	4455/3891
R_{int}	0.0290	0.0242	0.0292	0.0278	0.0220
Datos/restricciones/parámetros	6313 / 4 / 493	7984 / 5 / 475	6118 / 4 / 511	3690 / 106 / 311	4455 / 585 / 378
Índice de correlación final *R* [*I*>2σ(*I*)]	*R*1 = 0.0269, *wR*2 = 0.0769	*R*1 = 0.0403, *wR*2 = 0.1046	*R*1 = 0.0275, *wR*2 = 0.0782	*R*1 = 0.0265, *wR*2 = 0.0689	*R*1 = 0.0355, *wR*2 = 0.0893
Índice R (Todos los datos)	*R*1 = 0.0273, *wR*2 = 0.0774	*R*1 = 0.0419, *wR*2 = 0.1059	*R*1 = 0.0277, *wR*2 = 0.0785	*R*1 = 0.0265, *wR*2 = 0.0690	*R*1 = 0.0412, *wR*2 = 0.0941
Bondad de ajuste en F^2	1.060	1.049	1.060	1.085	1.046
Corrección de la absorción	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Mayor diferencia pico y hueco [e Å^{-3}]	0.204/–0.167	0.460/–0.228	0.220/–0.199	0.152/–0.163	0.260/–0.194
CCDC	2324761	2324762	2324763	2324764	2324765

Anexo III: Resultados del acoplamiento molecular.

Tabla A4.

Resultados del acoplamiento molecular para $3CL^{pro}$ (6LU7): Energías de enlace e interacciones.

Compuesto	Energía de enlace [*k*cal/mol]	Constante de inhibición [nM]	Residuos interactuantes	Enlace de hidrógeno	
				Distancia de enlace D/A [Å]	Residuo
13	-7.43	3.60	Met49, His164, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Thr190, Ala191	2.96 2.95 2.81, 3.09, 3.21	Glu166 Gln189 Gln192
14	-7.07	6.52	His41, Met49, **Cys145**, Met165, Glu166, Leu167, Asp187, Arg188, Gln189	2.97 2.60, 2.94 2.79	His164 Thr190 Gln192
15	-7.23	5.04	His41, Met49, Asn142, **Cys145**, His163, His164, Met165, Asp187, Arg188	2.59 2.64 2.89 2.99 3.17	Leu141 Gly143 Ser144 Glu166 Gln189
16	-7.81	1.89	Leu27, Met49, Tyr54, Phe140, Asn142, Gly143, **Cys145**, His164, Met165, Glu166, Asp187, Arg188	2.96 2.88 2.74 2.93	His41 Leu141 Ser144 His163
17	-8.38	0.72205	His41, Met49, Tyr54, Phe140, Asn142, Gly143, **Cys145**, Met165, Glu166, Asp187, Arg188, Gln189	2.83 2.73 2.97	Leu141 Ser144 His163
18	-8.17	1.03	His41, Met49, His164, Met165, Pro168, Asp187, Arg188, Thr190, Gln192	2.76 3.06	Glu166 Gln189
19	-8.72	0.40491	Tyr54, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	3.01	Glu166
20	-8.48	0.60834	His41, Met49, Tyr54, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.74	Glu166
21	-8.92	0.28873	His41, Met49, Tyr54, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	3.04	Glu166
22	-8.53	0.55632	Phe140, Leu141, Ser144, Cys145, His163, Met165, Glu166, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Ala191	2.80 2.97	His164 Gln192
23	-8.04	1.27	Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	3.09	Glu166
24	-8.69	0.42890	His41, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, **Cys145**, His164, Met165, Asp187, Arg188, Gln189	2.55 2.90 2.74	Tyr54 His163 Glu166
25	-8.44	0.65607	His41, Tyr54, His164, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.78, 2.91	Glu166
26	-8.28	0.85517	Leu141, Asn142, Ser144, His163, His164, Met165, Pro168, Leu167, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.82, 3.18 3.10 3.00	Gly143 Cys145 Glu166
27	-8.21	0.96028	His41, Cys44, Met49, Pro52, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, **Cys145**, His163, His164, Met165, Glu166, Asp187, Arg188, Gln189	2.91	Tyr54
28	-9.08	0.22159	His41, Met49, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, **Cys145**, His164, Met165, His172, Asp187, Arg188	2.98 3.04 3.10	His163 Glu166 Gln189
29	-9.59	0.09377	His41, Phe140, Leu141, Asn142, Ser144, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, His172, Arg188, Thr190, Gln192	2.96 3.17 2.76 3.05	Gly143 **Cys145** His163 Gln189
30	-8.75	0.38822	Met49, Pro52, Tyr54, His164, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.65, 2.81	Glu166

31	-8.99	0.25623	His41, Phe140, Leu141, Asn142, Ser144, His163, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, His172, Arg188, Thr190, Gln192	3.12 2.94 2.98	Gly143 **Cys145** Gln189
32	-9.14	0.19826	His41, Phe140, Leu141, Asn142, Ser144, His163, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, His172, Arg188, Thr190	3.10 3.02 3.29	Gly143 **Cys145** Gln189
33	-8.92	0.28747	His41, Met49, Tyr54, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, His163, His164, Met165, Asp187, Arg188	2.86 2.76 2.95	**Cys145** Glu166 Gln189
34	-8.86	0.32288	His41, Met49, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, **Cys145**, His163, His164, Met165, Glu166, Pro168, His172, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190,	2.77	Ser144
35	-8.67	0.44287	His41, Met49, Tyr54, His164, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.65, 2.97	Glu166
36	-8.22	0.93766	Met49, Phe140, Leu141, Asn142, Ser144, **Cys145**, Met165, Glu166, Pro168, Arg188, Thr190, Gln192	3.22 3.01 3.24	Gly143 His163 Gln189
37	-8.79	0.35822	Thr26, Leu27, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, His164, Met165, Asp187, Arg188, Gln189	2.89 2.85	**Cys145** Glu166
38	-8.72	0.40271	His41, Met49, Tyr54, Phe140, Leu141, **Cys145**, His163, His164, Met165, Glu166, Asp187, Arg188, Gln189	3.04	Asn142
39	-8.74	0.39540	His41, Met49, Tyr54, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	3.15 2.69, 2.81	Cys44 Glu166
40	-9.19	0.18296	His41, Met49, Tyr54, His164, Met165, Leu167, Pro168, Asp187, Arg188, Gln189, Thr190, Gln192	2.66	Glu166
41	-9.35	0.013934	His41, Met49, Tyr54, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, Ser144, **Cys145**, Met165, Glu166, Asp187, Arg188, Gln189	2.87	His163
N3	-9.55	0.09935	Thr24, Thr25, Thr26, His41, Leu141, Asn142, **Cys145**, His164, Met165, Pro168, Ala191, Gln192	3.13 2.80 2.52 2.98, 2.83 2.93 2.85	Phe140 Gly143 His163 Glu166 Gln189 Thr190

Tabla A5.

Resultados del acoplamiento molecular para PL^{pro} (7CMD): Energías de enlace e interacciones.

Compuesto	Energía de enlace [*kcal/mol*]	Constante de inhibición [nM]	Residuos interactuantes	Enlace de hidrógeno	
				Distancia de enlace D/A [Å]	Residuo
13	-7.37	3.96	Leu162, Gly163, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301	2.98 2.70 2.80	Asp164 Arg166 Gln269
14	-7.91	1.59	Leu162, Gly163, Glu167, Met208, Ala246, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	2.81, 3.22 2.84 2.89	Asp164 Arg166 Gln269
15	-7.38	3.87	Leu162, Gly163, Met208, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	2.65 3.01	Asp164 Arg166
16	-8.20	0.97301	Leu162, Gly163, Arg166, Glu167, Met208, Ala246, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	2.98 2.98, 2.60	Asp164 Gln269
17	-8.12	1.12	Asp164, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Gln269, Tyr273	3.18 2.77 2.68	Arg166 Tyr268 Thr301
18	-8.42	0.67117	Leu162, Gly163, Arg166, Glu167, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	3.25 2.97	Asp164 Gln269
19	-9.02	0.24285	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Glu167, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-
20	-8.31	0. 80970	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Pro247, Pro248, Tyr264, Asn267, Tyr268, yr273, Thr301, Asp302	2.88	Gln269
21	-8.18	1.00	Leu162, Gly163, Arg166, Glu167, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	3.17 2.86	Asp164 Gln269
22	-7.49	3.23	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Thr301, Asp302	3.07	Tyr273
23	-8.50	0.58626	Leu162, Gly163, Arg166, Glu167, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	3.12 2.95	Asp164 Gln269
24	-7.87	1.70	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Ser245, Ala246, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Thr301, Asp302	2.88	Tyr273
25	-9.04	0.23784	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-
26	-8.42	0.66999	Leu162, Gly163, Asp164, Met208, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301	2.69	Arg166
27	-8.69	0.42805	Leu162, Gly163, Asp164, Val165, Arg166, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Leu162, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Asp302	3.02	Gln269
28	-8.67	0.44121	Leu162, Gly163, Glu167, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	3.15 2.91 2.86	Asp164 Arg166 Gln269
29	-8.88	0.3112	Leu162, Gly163, Asp164, Glu167, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	2.76 2.90	Arg166 Gln269
30	-8.25	0.8893	Leu162, Gly163, Arg166, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301	2.94	Asp164
31	-9.35	0.13905	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-

32	-8.89	0.30667	Val165, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	3.00 2.85	Asp164 Arg166
33	-8.13	1.09	Leu162, Gly163, Asp164, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301	3.23	Arg166
34	-8.03	1.30	Leu162, Gly163, Asp164, Glu167, Met208, Pro247, Pro248, Tyr273, Tyr264, Tyr268	3.32 2.74	Arg166 Gln269
35	-8.79	0.35819	Leu162, Gly163, Arg166, Glu167, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	2.86 2.99	Asp164 Gln269
36	-9.45	0. 11802	Val165, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Thr301, Asp302	2.65 2.89 3.08	Asp164 Arg166 Tyr273
37	-8.36	0.74236	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Glu167, Met208, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr273, Thr301, Asp302	2.75	Gln269
38	-8.61	0.49061	Leu162, Gly163, Asp164, Met208, Ser245, Pro248, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	3.21	Arg166
39	-7.82	1.84	Arg166, Glu167, Met208, Ser245, Ala246, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Thr301, Asp302	2.94	Asp164
40	-9.04	0.23535	Gly163, Asp164, Arg166, Glu167, Met208, Pro248, Tyr264, Tyr268, Tyr273, Thr301, Asp302	2.93 2.86	Leu162 Gln269
41	-8.60	0.493	Leu162, Gly163, Asp164, Arg166, Met208, Pro247, Pro248, Tyr264, Tyr268, Gln269, Tyr273, Thr301, Asp302	-	-
TTT	-9.12	205.93	Leu162, Gly163, Pro247, Pro248, Tyr264, Gly266, Tyr273, Thr301	3.09 2.84 2.81	Asp164 Tyr268 Gln269

Tabla A6.

Resultados del acoplamiento molecular para Helicasa (7NNG): Energías de enlace e interacciones.

Compuesto	Energía de enlace [*k*cal/mol]	Constante de inhibición [nM]	Residuos interactuantes	Enlace de hidrógeno	
				Distancia de enlace D/A [Å]	Residuo
13	-4.84	282.13	Gly285, Thr286, Gly287, His290, Thr440, Arg443, Glu540	2.70	Arg442
14	-5.40	110.85	Gly285, Gly287, Tyr324, Arg442, Lys465, Glu540, Lys569	3.08 2.82, 2.93 3.00	His290 Lys320 Arg443
15	-4.86	274.33	Asn265, Gly285, Thr286, His290, Phe291, Arg442, Arg443, Glu540,	2.87 2.78	Gly287 Lys320
16	-5.52	89.29	Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290, Leu438, Arg442	2.64, 2.67, 2.90, 3.15	Thr440
17	-5.79	57.24	Ser264, Gly285, Thr286, His290, Arg442, Arg443, Glu540	3.16 3.05 3.18	Asn265 Gly287 Lys320
18	-5.78	57.83	Ser264, Asn265, Gly285, Gly287, His290, Leu438, Thr440, Arg442, Arg443, Glu540	3.09	Thr286
19	-6.12	32.48	Glu261, Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290	2.89 2.91	Lys320 Tyr324
20	-5.69	67.32	Ser264, Gly285, Gly287, His290, Leu438, Thr440, Arg442, Glu540	2.96 2.97 3.23	Asn265 Thr286 Arg443
21	-5.75	60.99	Glu261, Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290, Arg442	2.97 2.90	Lys320 Tyr324
22	-9.01	0.24933	Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Lys320, Leu438, Arg442	2.86 3.18 2.80 2.47	His290 Lys323 Tyr324 Thr440
23	-6.07	35.63	Gly285, Thr286, Gly287, Thr440, Arg442, Glu540, Lys569	3.10 2.84, 2.95	His290 Arg443
24	-5.87	49.63	Glu261, Ser264, Asn265, His290	2.93 2.98 2.86 3.23 2.80 2.97	Thr286 Gly287 Lys288 Ser289 Lys320 Tyr324
25	-5.70	66.30	Glu261, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290	2.94 3.15	Lys320 Tyr324
26	-5.66	70.87	Ser264, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Leu438, Thr440, Arg442	3.08 3.00	Asn265 Arg443
27	-6.28	25.07	Gly285, Gly287, Lys288, His290, Arg442, Arg443	2.85, 2.95 3.07 2.78	Lys320 Tyr324 Glu540
28	-5.83	53.37	Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Leu438, Gly439, Arg442	3.12 3.02 3.33 2.85	His290 Lys320 Tyr324 Thr440
29	-6.69	12.46	Glu261, Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290, Phe291, Leu438, Arg442, Arg443	3.05 2.92 3.09	Asn265 Lys320 Tyr324
30	-5.98	41.36	Glu261, Gly285, Thr286, Gly287, Leu438, Thr440, Arg442	3.09 2.99 3.25	His290 Lys320 Tyr324
31	-5.83	53.57	Glu261, Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Leu438, Arg442	2.94 3.14	Lys320 Tyr324
32	-6.25	26.35	Glu261, Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, Lys288, Ser289, His290, Phe291, Arg442	2.93 3.20	Lys320 Tyr324
33	-8.21	0.95411	Glu261, Ser264, Gly285, Thr286, Gly287, Lys320, Thr440, Arg442	2.80 3.09 2.78 3.01	Asn265 His290 Lys323 Tyr324

34	-8.49	0.59386	Glu261, Ser264, Gly285, Gly287, Lys288, Lys320, Arg442	2.93 3.11 2.85 3.30	Asn265 Thr286 Ser289 His290
35	-6.06	36.20	Glu261, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Arg442	2.93 3.14	Lys320 Tyr324
36	-5.92	45.45	Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290 Leu438, Arg442, Arg443, Glu540	3.13 2.75, 3.03, 3.13	Lys320 Thr440
37	-6.09	34.52	Glu261, Ser264, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Phe291, Leu438, Arg442	3.29 2.94 3.12	Asn265 Lys320 Tyr324
38	-6.45	18.71	Glu261, Phe262, Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Leu438, Thr440, Arg442	2.93 3.12	Lys320 Tyr324
39	-6.96	7.93	Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Phe291, Leu438, Arg442	2.95 3.20 2.92 2.98	Lys320 Tyr324 Gly439 Thr440
40	-6.30	24.07	Glu261, Ser264, Asn265, Gly285, Thr286, Gly287, His290, Leu438, Arg442	2.93 3.13	Lys320 Tyr324
41	-6.22	27.75	Gly285, Thr286, Gly287, His290, Thr440, Arg442, Glu540	2.69 3.17	Lys320 Arg443
UJK	-5.85	51.15	Thr286, Gly287, His290, Tyr324, Arg442	2.79(N), 2.94(O) 2.71	Lys320 Lys323

Anexo IV: cDFT y gráfico de orbitales moleculares.

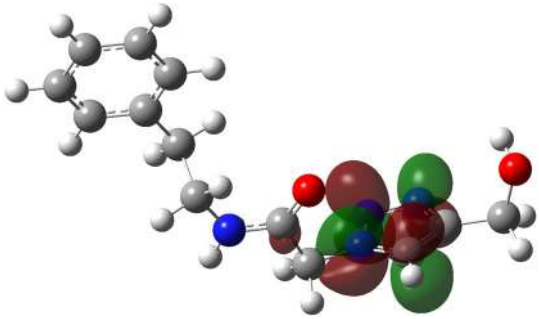
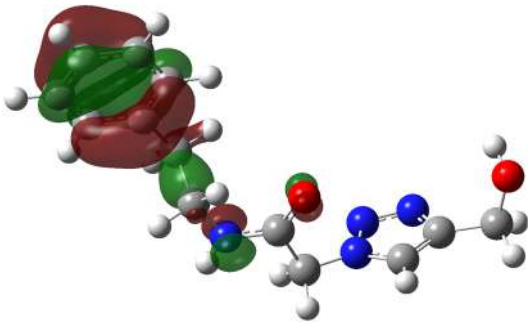
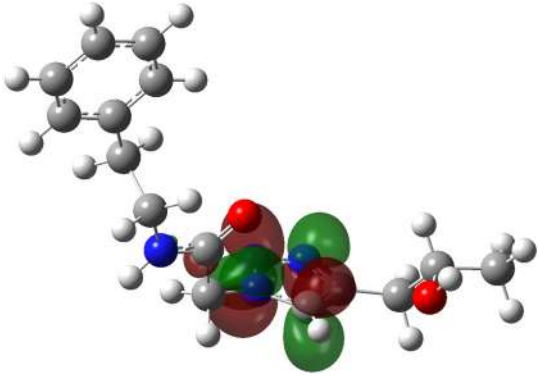
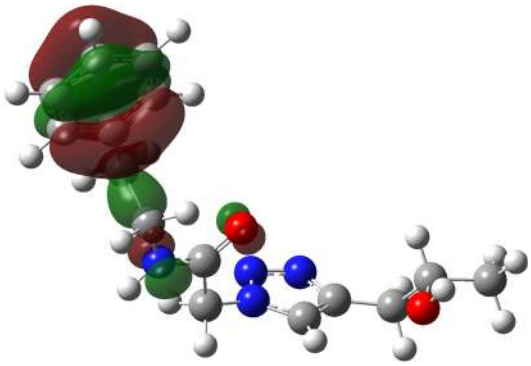
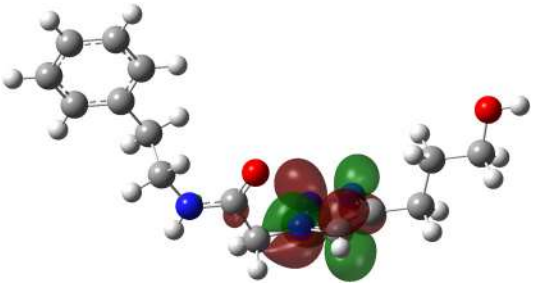
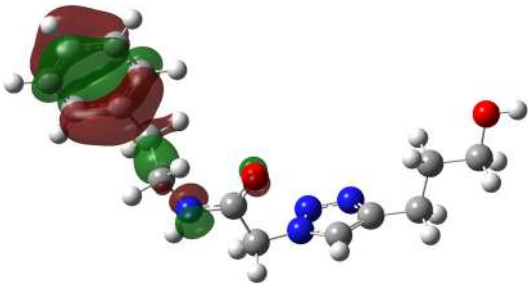
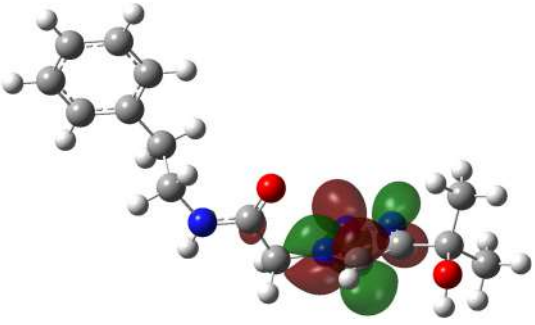
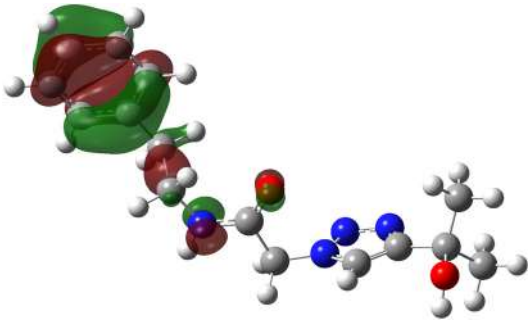
Table A7.

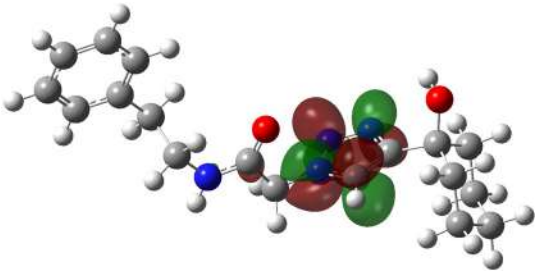
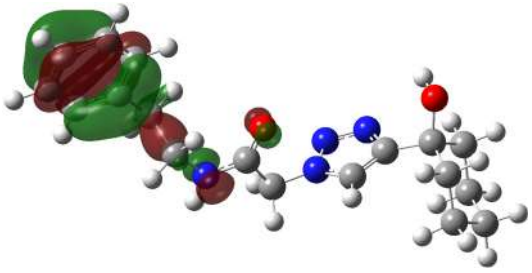
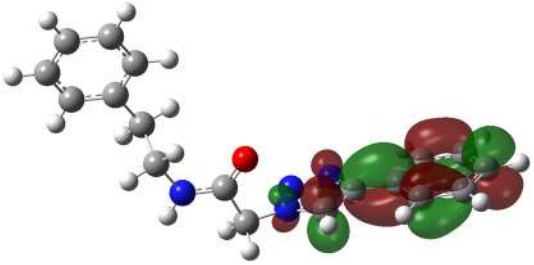
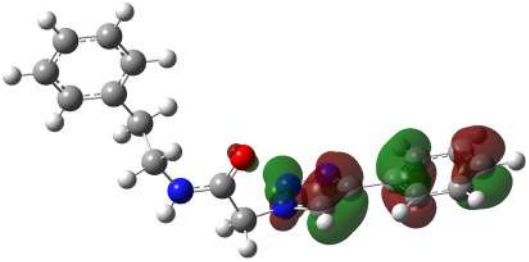
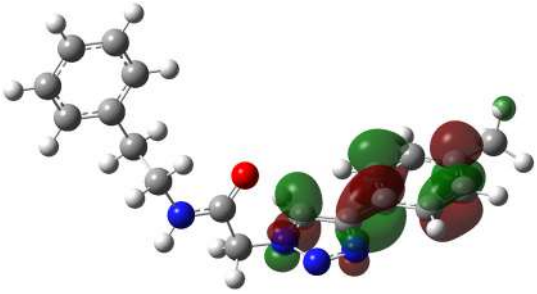
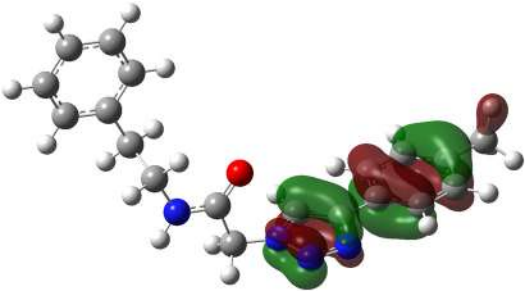
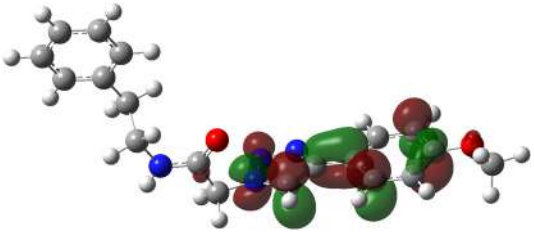
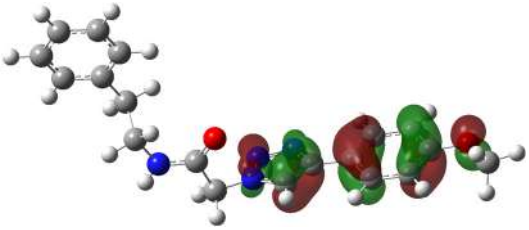
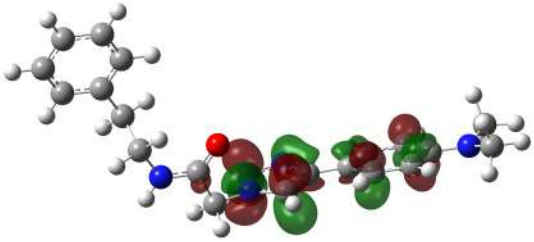
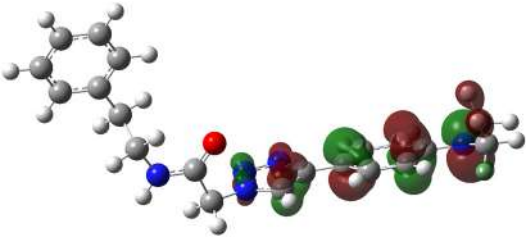
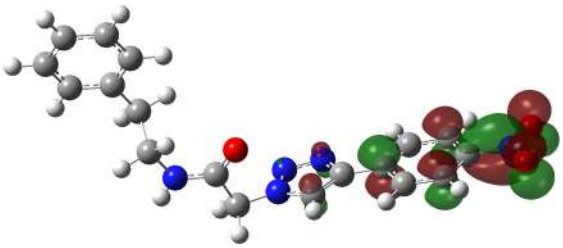
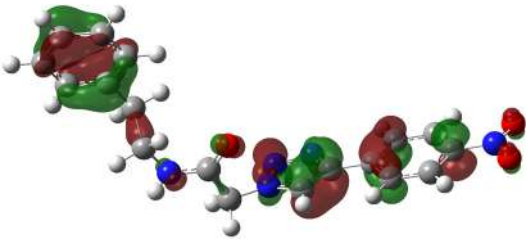
Valores energéticos calculados de los derivados *N*-fenetil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida a B3LYP–D3(BJ)/6–311++G(*d*,*p*)/CPCM:EtOH.

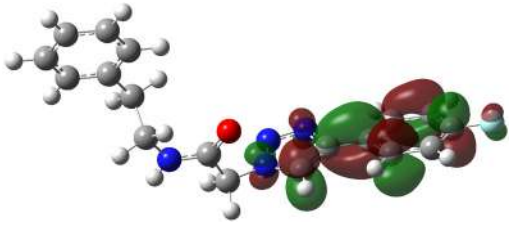
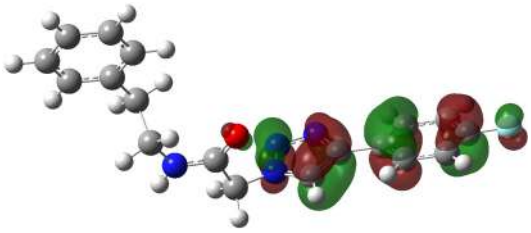
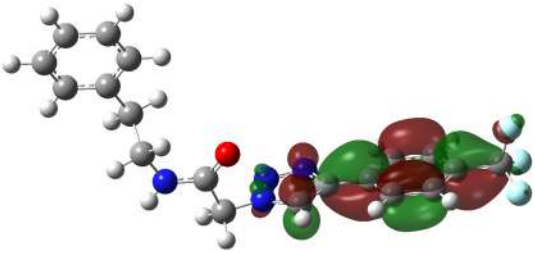
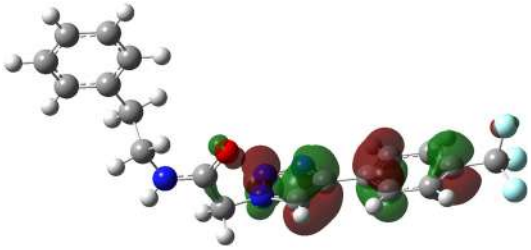
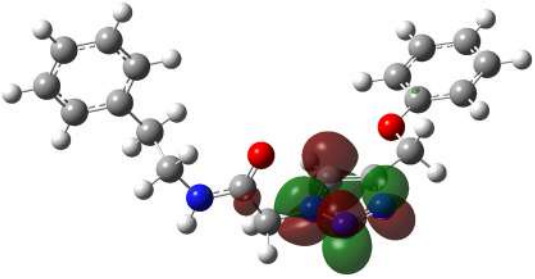
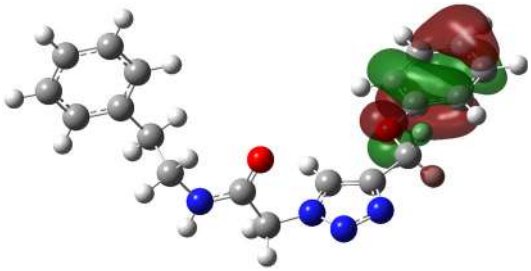
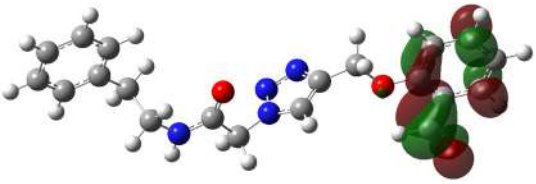
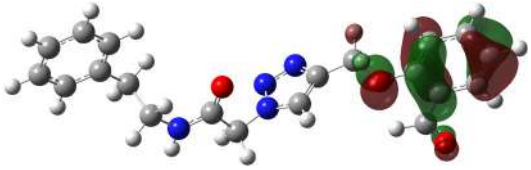
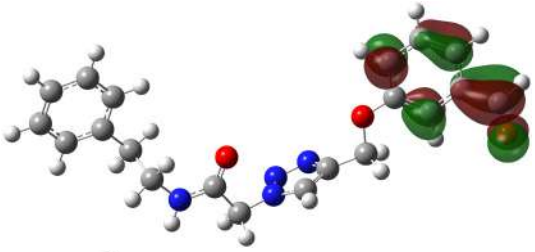
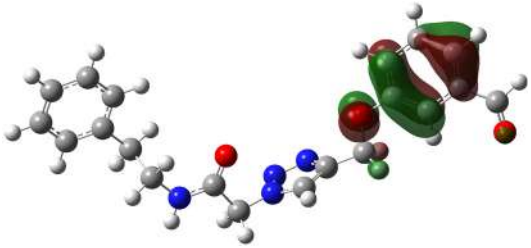
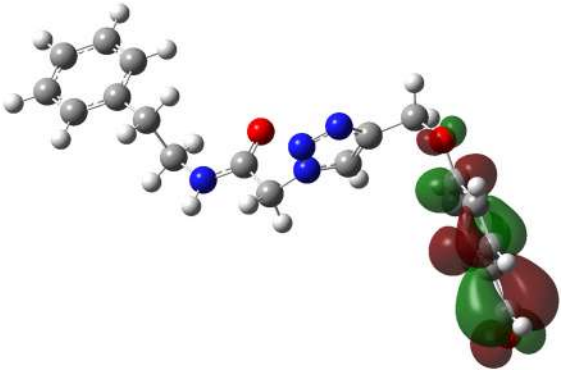
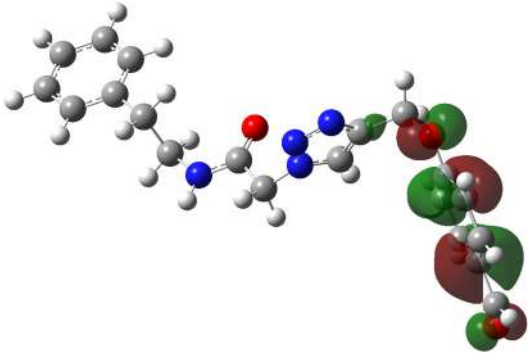
Compuesto	E_{LUMO} [eV]	E_{HOMO} [eV]	GAP [eV]	A [eV]	I [eV]	χ [eV]	η [eV]	ζ [eV^{-1}]	μ [eV]	ω [eV]
13	-0.822	-6.909	6.087	0.822	6.909	3.866	3.043	0.329	-3.866	2.455
14	-0.684	-6.900	6.216	0.684	6.900	3.792	3.108	0.322	-3.792	2.314
15	-0.715	-6.904	6.189	0.715	6.904	3.810	3.094	0.323	-3.810	2.345
16	-0.760	-6.905	6.145	0.760	6.905	3.832	3.072	0.325	-3.832	2.390
17	-0.790	-6.904	6.114	0.790	6.904	3.847	3.057	0.327	-3.847	2.421
18	-1.191	-6.478	5.287	1.191	6.478	3.834	2.643	0.378	-3.834	2.781
19	-1.117	-6.295	5.178	1.117	6.295	3.706	2.589	0.386	-3.706	2.652
20	-1.006	-6.014	5.008	1.006	6.014	3.510	2.504	0.399	-3.510	2.460
21	-0.866	-5.345	4.480	0.866	5.345	3.106	2.240	0.446	-3.106	2.153
22	-3.139	-6.918	3.779	3.139	6.918	5.028	1.890	0.529	-5.028	6.690
23	-1.166	-6.481	5.315	1.166	6.481	3.823	2.657	0.376	-3.823	2.751
24	-1.692	-6.767	5.075	1.692	6.767	4.230	2.538	0.394	-4.230	3.525
25	-0.806	-6.486	5.680	0.806	6.486	3.646	2.840	0.352	-3.646	2.340
26	-2.230	-6.748	4.518	2.230	6.748	4.489	2.259	0.443	-4.489	4.461
27	-2.271	-6.745	4.474	2.271	6.745	4.508	2.237	0.447	-4.508	4.542
28	-2.059	-6.792	4.733	2.059	6.792	4.426	2.367	0.423	-4.426	4.138
29	-1.840	-6.677	4.838	1.840	6.677	4.259	2.419	0.413	-4.259	3.749
30	-0.941	-6.478	5.538	0.941	6.478	3.710	2.769	0.361	-3.710	2.485
31	-0.923	-6.409	5.486	0.923	6.409	3.666	2.743	0.365	-3.666	2.450
32	-1.517	-6.800	5.284	1.517	6.800	4.159	2.642	0.379	-4.159	3.273
33	-2.952	-6.917	3.966	2.952	6.917	4.934	1.983	0.504	-4.934	6.140
34	-3.196	-6.920	3.724	3.196	6.920	5.058	1.862	0.537	-5.058	6.869
35	-0.842	-6.198	5.356	0.842	6.198	3.520	2.678	0.373	-3.520	2.313
36	-0.841	-5.955	5.114	0.841	5.955	3.398	2.557	0.391	-3.398	2.257
37	-0.859	-5.986	5.127	0.859	5.986	3.423	2.564	0.390	-3.423	2.285
38	-0.840	-6.221	5.381	0.840	6.221	3.531	2.690	0.372	-3.531	2.317
39	-2.015	-6.372	4.357	2.015	6.372	4.193	2.179	0.459	-4.193	4.036
40	-0.829	-5.915	5.086	0.829	5.915	3.372	2.543	0.393	-3.372	2.236
41	-1.097	-6.562	5.465	1.097	6.562	3.830	2.733	0.366	-3.830	2.683

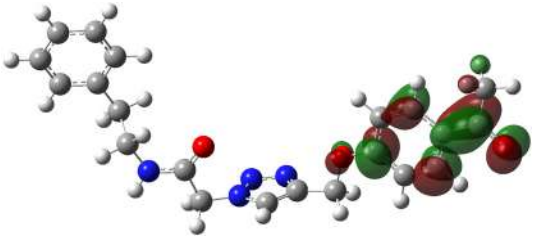
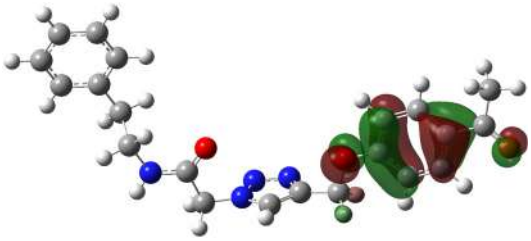
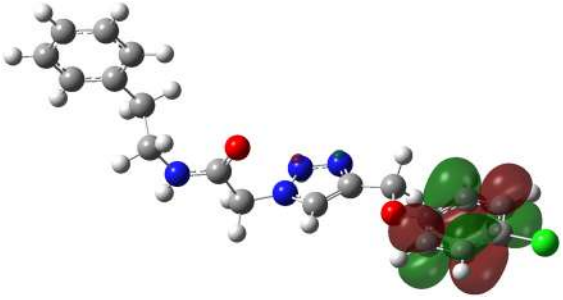
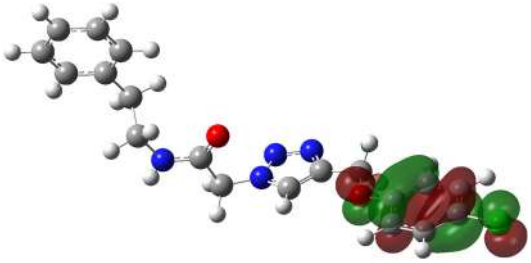
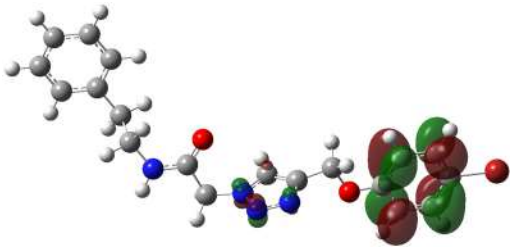
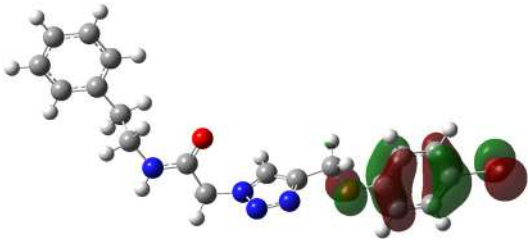
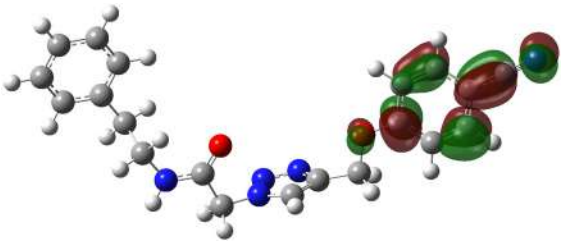
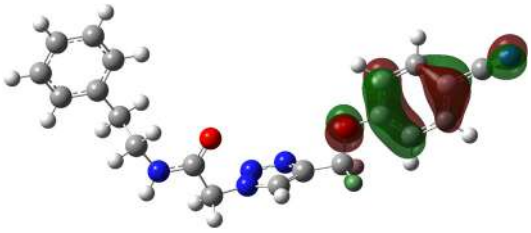
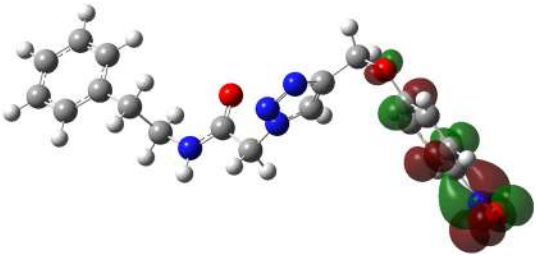
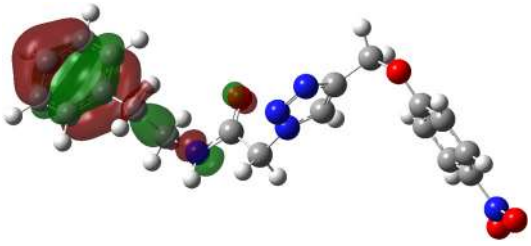
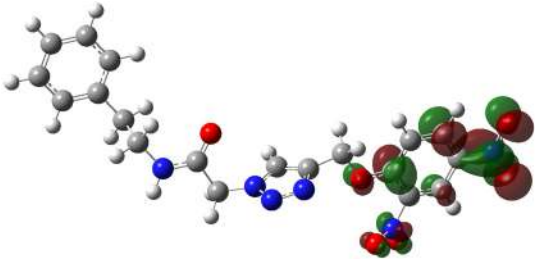
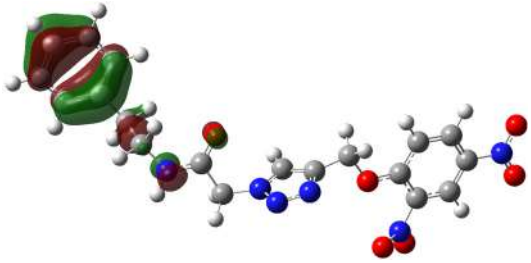
Table A8.

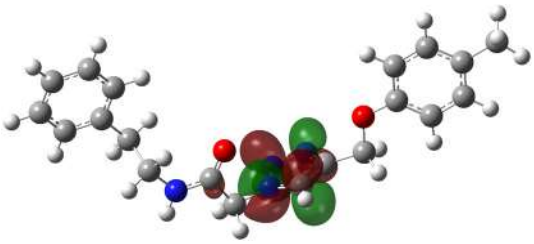
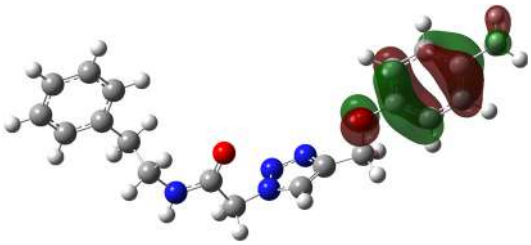
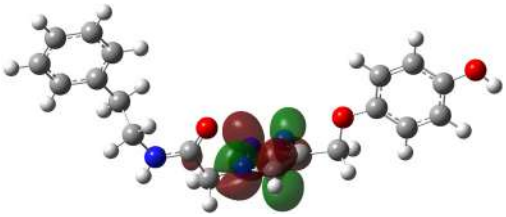
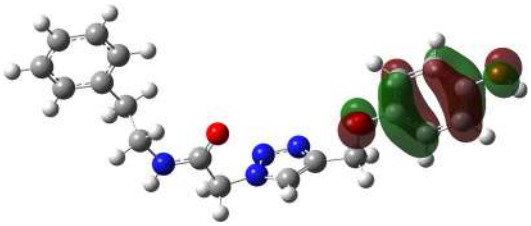
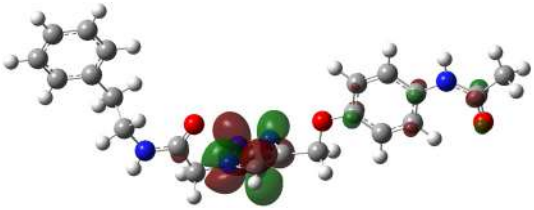
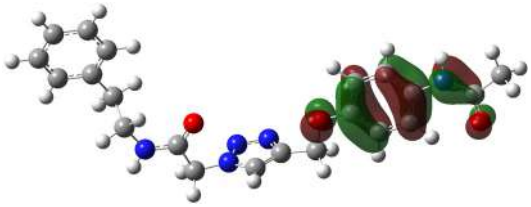
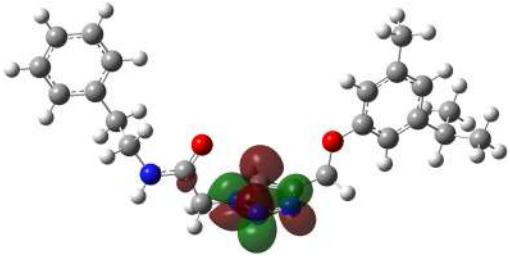
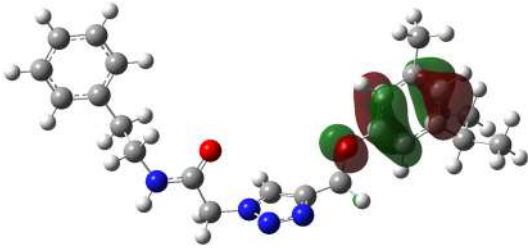
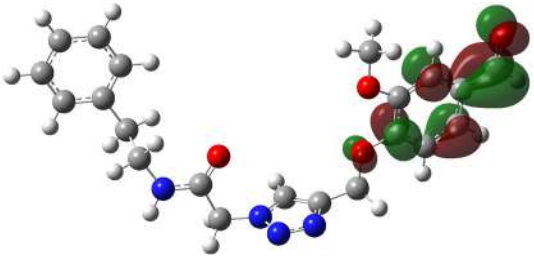
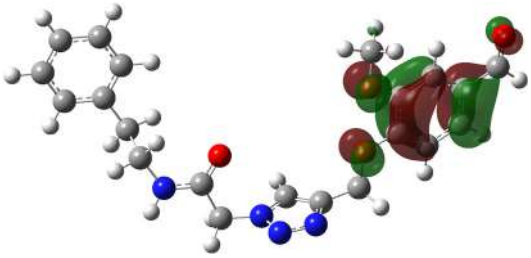
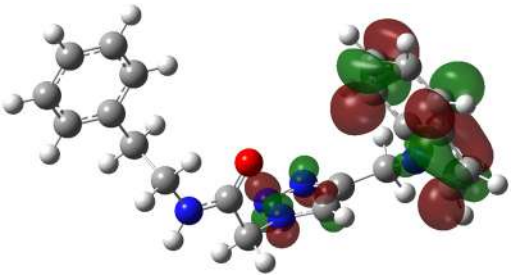
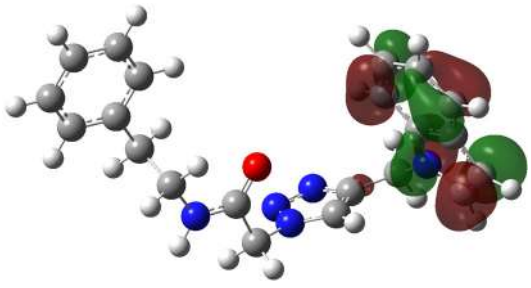
Gráfico de orbitales moleculares (isosuperficie 0.04 a.u.) a B3LYP–D3(BJ)/6–311++G(*d*,*p*)/CPCM:EtOH.

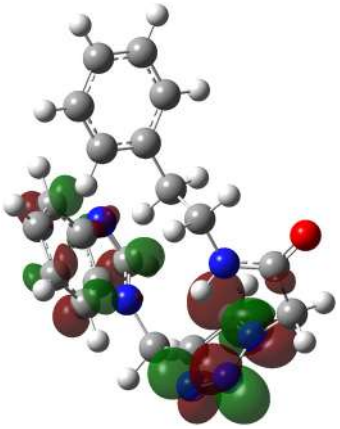
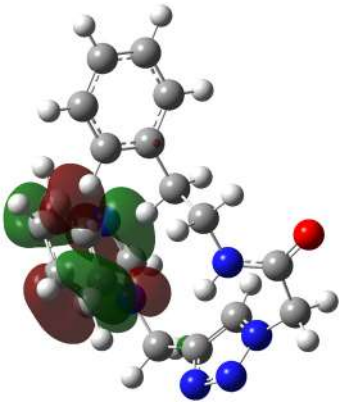
Compound	LUMO	HOMO
13		
14		
15		
16		

Compound	LUMO	HOMO
17		
18		
19		
20		
21		
22		

Compound	LUMO	HOMO
23		
24		
25		
26		
27		
28		

Compound	LUMO	HOMO
29		
30		
31		
32		
33		
34		

Compound	LUMO	HOMO
35		
36		
37		
38		
39		
40		

Compound	LUMO	HOMO
41		

Compound	LUMO	HOMO
41	