



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES ANÁLOGOS AL
CLOTRIMAZOL A PARTIR DE LA CICLOADICIÓN
ALQUINO-AZIDA CATALIZADA POR COBRE**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICAS**

PRESENTA:

IBT. ANA KARLA ESTRADA VALDÉS

DIRIGIDA POR:

DRA. NELLY MA. DE LA PAZ GONZÁLEZ RIVAS

Dr. ERICK CUEVAS YÁÑEZ

DR. LUIS GERMÁN LÓPEZ VALDEZ



Toluca, Estado de México, Enero 2020.

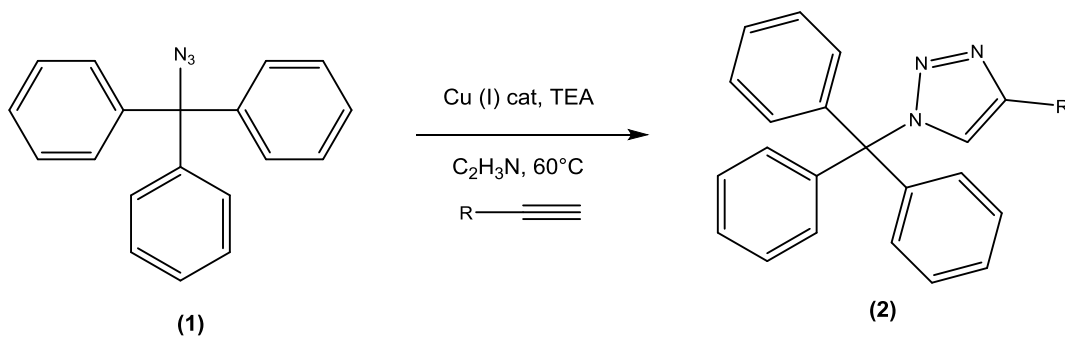
RESUMEN	3
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	4
CAPÍTULO 1	5
1. ANTECEDENTES	6
1.1 AZOLES	6
1.1.2 CLOTRIMAZOL	7
1.1.3 MECANISMO DE ACCIÓN.....	7
1.2 QUÍMICA “CLICK”	8
1.2.1 Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC).....	10
1.3 TRIAZOLES	11
1.4 ACOPLAMIENTO MOLECULAR.....	12
1.4.1 Teoría funcional de la Densidad	13
1.4.1 Métodos semi-empíricos.....	13
CAPÍTULO 2	15
2. JUSTIFICACIÓN.....	16
2.1 HIPÓTESIS	16
2.2 OBJETIVOS	17
2.2.1 Objetivo general	17
2.2.2 Objetivos específicos.....	17
CAPÍTULO 3	18
3. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	19
3.1 Síntesis de Trifenilmetilazida.....	19
3.2. Síntesis 1,2,3 triazoles análogos al clotrimazol	22
3.3 Acoplamiento molecular	25
3.4 CONCLUSIONES	34
CAPÍTULO 4	35
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXO1. BBLIOTECA DE COMPUESTOS	44
ANEXO 2. ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ENVIADO	47
ANEXO 3. ESPECTROS.....	57

RESUMEN

Las infecciones fúngicas contribuyen sustancialmente a la morbilidad y mortalidad, particularmente para pacientes con función inmune comprometida. Las opciones terapéuticas para las infecciones fúngicas invasivas son bastante limitadas en las que se incluyen solo tres clases estructurales de fármacos, de los cuales, los azoles son la clase más utilizada de medicamentos antimicóticos caracterizados por ser fármacos de amplio espectro y alta eficacia. No obstante, la numerosa cantidad de anti fúngicos existentes en el mercado, la cantidad de hongos resistentes a los anti fúngicos y fungicidas actuales, incrementa rápidamente.

Por otro lado, existen alternativas en síntesis orgánica como la reacción “Click” para generar derivados estructuralmente similares a través de rutas simples y eficientes, que potencialmente pueden sustituir a los compuestos anti fúngicos actuales.

En el presente trabajo de investigación se sintetizaron 1,2,3 triazoles derivados del clotrimazol (2), antimicótico perteneciente a la familia de los imidazoles; a partir de la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC) como etapa clave en el proceso de síntesis (Esquema 1). Como estudio complementario, se muestran los resultados de un acoplamiento molecular *in silico*, llevado a cabo con tres diferentes proteínas y los compuestos obtenidos, a fin de constatar la presencia de actividad biológica.



Esquema 1. Reacción general para la síntesis de 1,2,3 triazoles análogos al clotrimazol

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CDCl_3	Cloroformo deuterado
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
TEA	N,N-dietiletanoamina
CH_2Cl_2	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
[M] ⁺	Ión Molecular
°C	Grado Celsius
TLC	Cromatografía en Capa Fina
CuAAC	Cicloadición alquino azida catalizada por cobre.
IR	Infrarrojo
EM	Espectroscopia de masas
¹ H- RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética de Carbono 13
g	Gramo
h	Hora
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
PDB	Protein Data Bank
ppm	Partes por millón
δ	Desplazamiento químico
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
c	Señal cuádruple

CAPÍTULO 1

1. ANTECEDENTES

1.1 AZOLES

Los azoles son una de las familias de antifúngicos con un mayor número de derivados, todos, de amplio espectro y potencia.¹ Estos compuestos en su mayoría aromáticos con dos enlaces dobles conjugados, con pares electrónicos no compartidos de un heteroátomo y formando sistemas aromáticos con 6 electrones π que están en resonancia,² comprenden grupo de fármacos divididos en imidazoles (tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno) (Fig.1) y 1,2,4 triazoles (dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno) (Fig. 2). Las características de los anillos azólicos, se distinguen por la cantidad de átomos de nitrógeno y azufre, interviniendo en las propiedades físicas y químicas, la toxicidad y la eficacia terapéutica de estos compuestos.³

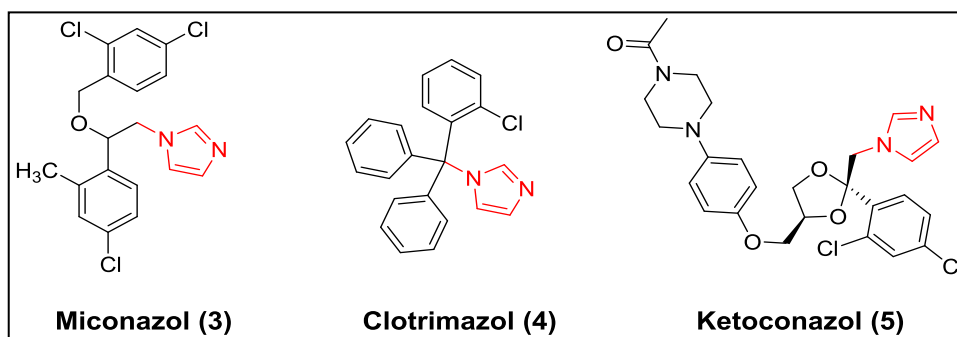


Figura 1. Imidazoles de distribución comercial.

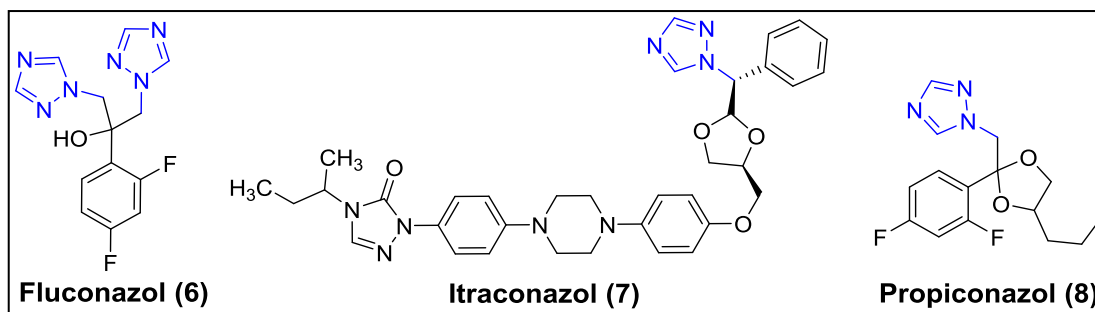


Figura 2. Triazoles de distribución comercial.

Los azoles poseen un gran interés en química medicinal debido a que forman parte esencial de la estructura de muchos compuestos comerciales con actividad biológica antimicótica, antiparasitaria, antiviral; eficaces en el tratamiento de infecciones superficiales o sistémicas.⁴

1.1.2 CLOTRIMAZOL

El clotrimazol (**4**) es un fármaco antimicótico de amplio espectro utilizado para el tratamiento de *Candida albicans* y otras infecciones fúngicas. Sus propiedades antimicóticas fueron descubiertas a finales de los años sesenta, es el fármaco de elección para el tratamiento tópico de tinea pedis (pie de atleta), tinea cruris, tinea corporis, candidiasis oral, y dermatofitosis (tiña).^{5,6}

El clotrimazol se considera químicamente peculiar, contiene cuatro anillos aromáticos unidos a un átomo de carbono tetraédrico (hibridación sp^3), uno de los grupos aromáticos es un anillo de imidazol, conocido por mediar las reacciones de transferencia de electrones en sistemas biológicos.⁷ Sus anillos aromáticos restantes comprenden un sistema trifenilmetilo, una estructura que se sabe, forma y estabiliza los radicales intermedios,⁸ uno de estos anillos es sustituido con cloro en su posición C2.

1.1.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El ergosterol, es el componente principal de esteroides de la membrana plasmática fúngica esencial para el buen funcionamiento de varias enzimas unidas a la membrana, tal como la quitina sintasa, enzima que participa en el crecimiento y división celular⁹. Los imidazoles y, en parte los triazoles más recientes como fluconazol, itraconazol, voriconazol comparten un mecanismo común,¹⁰ inhibiendo la síntesis del ergosterol al unirse al cofactor heme ubicado en el sitio activo del citocromo P450 (CYP 3A4, 2C9) también denominada lanosterol 14- α desmetilasa,¹¹ bloqueando la conversión de lanosterol a ergosterol, provocando una alteración en la fluidez y permeabilidad de la membrana celular fúngica, acumulando algunos compuestos no desmetilados que inhiben el crecimiento de

los hongos.¹² Además, promueven la acumulación de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de los organelos intracelulares del hongo.¹³

La toxicidad selectiva de los fármacos azólicos es producto de su mayor afinidad por enzimas del citocromo P450 micóticas que por las humanas. Los imidazoles muestran un menor grado de selectividad que los compuestos triazólicos, lo que contribuye a su mayor incidencia de interacciones farmacológicas y efectos secundarios.¹⁴

La resistencia a los compuestos azólicos ocurre por mecanismos múltiples. Cada vez se informa de cifras más altas de cepas resistentes, lo que promueve el descubrimiento de nuevos compuestos estructurales dotados de diversas actividades biológicas.¹⁵

1.2 QUÍMICA “CLICK”

La "Química Clic" es un término introducido por Barry K. Sharpless en el 2001 que describe reacciones modulares, eficientes, versátiles y confiables que han adquirido un papel fundamental como una de las herramientas sintéticas más útiles con una gama potencialmente amplia de aplicaciones,¹⁶ destacando reacciones estereoespecíficas aunque no necesariamente enantioselectivas, que permiten la síntesis de estructuras complejas partir de la unión, vía enlaces C-heteroátomo.¹⁷

La “Química Click representa una herramienta para solventar problemas de rendimientos, aislamiento, selectividad y compatibilidad con grupos funcionales que poseen muchas metodologías tradicionales.¹⁸ Estas características le permiten tener aplicaciones en el descubrimiento de fármacos.

Se ha identificado una gama de reacciones químicas que reúnen el criterio de la química “clic” (Figura 3):¹⁹

1. **Cicloadiciones (CuAAC):** Incluye cicloadiciones 1,3-dipolares y tipo hetero Diels-Alder. [4+2].
2. **Reacciones de sustitución nucleofílica/apertura de anillo:** Especialmente electrófilos heterocíclicos, como epóxidos, aziridinas, sulfatos, iones aziridinio e iones episulfonio.
3. **Química del carbonilo no aldólico:** Formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos.
4. **Reacciones de adición a enlaces múltiples C-C:** Particularmente reacciones de oxidación, como, epoxidación, dihidroxilación, aziridinación, y adiciones de haluros nitrosilo y sulfonilo.

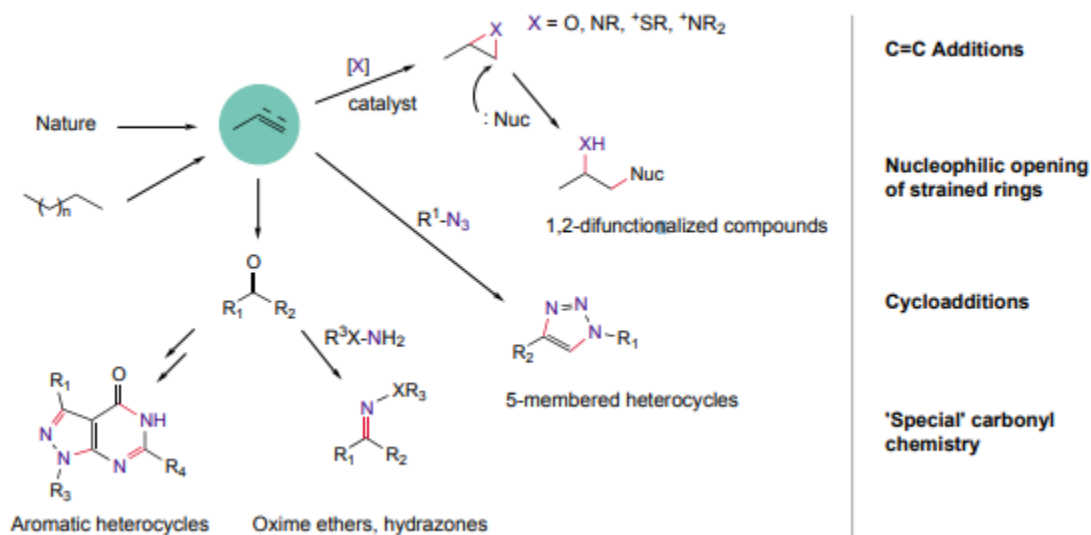
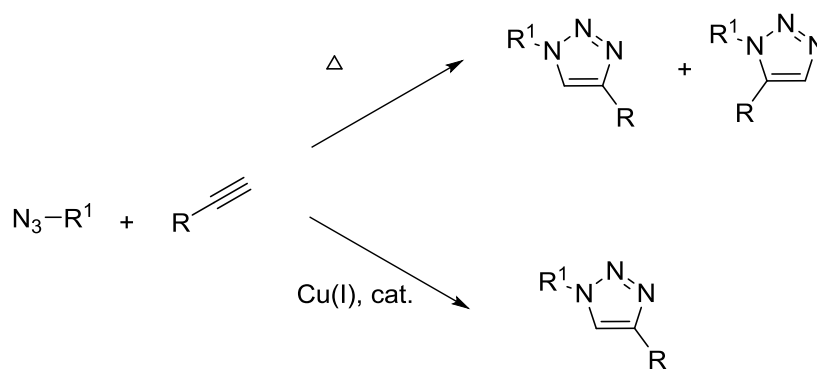


Figura 3. Tipos de reacciones “clic”¹⁹

La variante de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas y alquinos terminales en presencia de cantidades catalíticas de cobre se ha establecido como la reacción prototipo para la formación de los 1,2,3 triazoles.²⁰

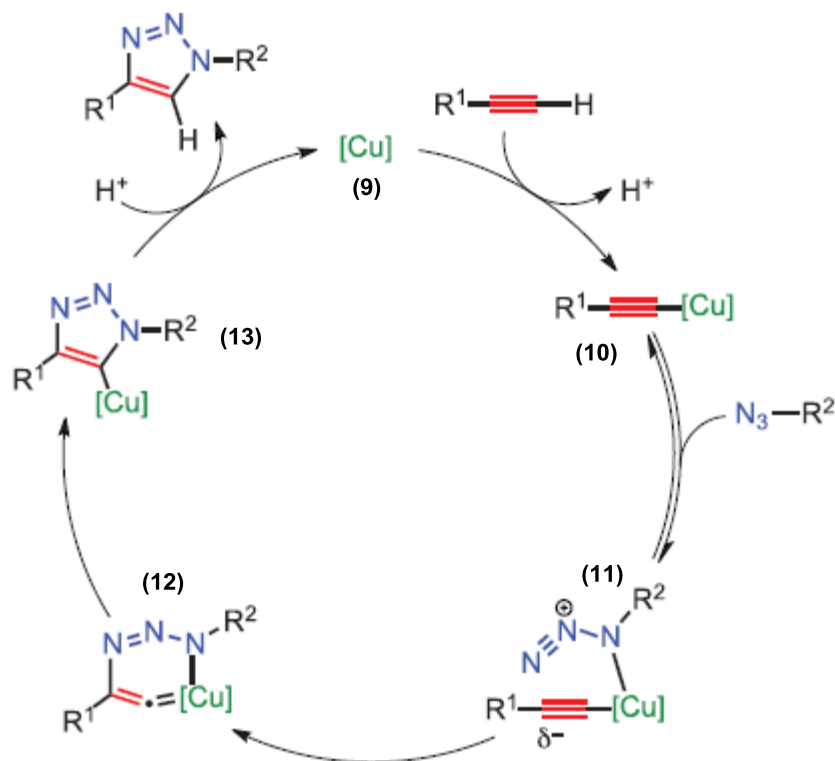
1.2.1 Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC).

La cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC por sus siglas en inglés), ampliamente investigada y aplicada, permite la unión quimioselectiva y regiocontrolada de un alquino a una azida funcionalizada produciendo 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5 sustituidos en condiciones térmicas;²¹ el impacto científico de esta reacción tuvo lugar con el descubrimiento de Cu (I) como catalizador incrementando de manera exponencial la velocidad de reacción, formando regioselectivamente el isómero 1,4 (Esquema 2).²²



Esquema 2. Reacción “click” catalizada por Cu (I).

El ciclo catalítico propuesto (Esquema 3) se basa en los precedentes sobre la inserción de Cu (I) en alquinos terminales, con la desprotonación del hidrógeno terminal para formar un acetiluro (**10**) mismo, que con el desplazamiento de uno de sus ligandos, provoca la activación de la azida para el ataque nucleofílico debido a la proximidad y los factores electrónicos. La adición nucleofílica del átomo de nitrógeno terminal de la azida al carbono sustituido del acetileno conduce a un metalacilo, que tras un proceso de contracción del anillo da lugar a un 3-triazolil complejo de cobre (**13**), finalmente ocurre un proceso de protonación liberando el catalizador y generando el triazol respectivo.²³



Esquema 3. Ciclo catalítico de la cicloadición alquino-azida catalizada con sales de Cobre (I).²⁴

La cicloadición alquino-azida catalizada por cobre es una reacción bioortogonal de amplia utilidad en la química médica y la biología química, ampliamente adoptada para su uso en el descubrimiento de fármacos, nuevos sistemas de suministro de fármacos, química de polímeros y ciencias de los materiales;²⁵ ofrece ventajas sustanciales a los químicos medicinales en términos de superar las limitaciones de la síntesis química útil, aumentar el rendimiento y mejorar la calidad de las bibliotecas de compuestos, así como para explorar nuevos espacios químicos para moléculas similares a los fármacos que contienen un alto grado de diversidad estructural.²⁶

1.3 TRIAZOLES

Los triazoles son compuestos orgánicos heterocíclicos que contienen un anillo de cinco miembros con tres átomos de nitrógeno y dos de carbono presentando fórmula molecular $C_2H_3N_3$.²⁷ Debido a su estructura relativamente estable, el núcleo del triazol es resistente a la oxidación, reducción, hidrólisis en condiciones ácidas y básicas, degradación metabólica²⁸ y al mismo tiempo presenta un momento dipolar alto y participa activamente en la formación de enlaces de

hidrógeno, así como en las interacciones dipolo-dipolo;²⁹ lo que permite llevar a cabo diversas modificaciones químicas de sustituyentes y grupos funcionales.

Existen dos formas isoméricas de triazoles: 1,2,3 triazol y 1,2,4-triazol (Figura 4)³⁰

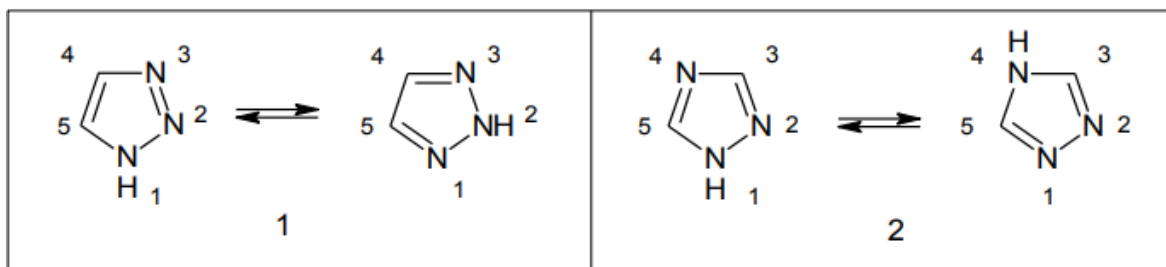


Figura 4. Formas isométricas del triazol (1) 1, 2,3 triazol (2) 1, 2,4 triazol

Los 1,2,3-triazoles encuentran su aplicación en las diversas áreas de la medicina, las actividades farmacológicas de los derivados de triazol demuestran el potencial antibacteriano, antifúngico, anticonvulsivo, antiviral,³¹ anti-VIH, antituberculoso, inhibidor de 4 alfa-glicosidasa,³² anticancerígeno³³.

1.4 ACOPLAMIENTO MOLECULAR

La química computacional es ampliamente utilizada en la industria farmacéutica para explorar las interacciones de posibles fármacos con biomoléculas,

El acoplamiento molecular es un procedimiento computacional realizado en un diseño racional de fármacos basado en la estructura para identificar las conformaciones correctas de los ligandos de moléculas pequeñas y también para estimar la fuerza de interacción proteína-ligando.³⁴ Los programas y software de acoplamiento más comunes incluyen Autodock, Autodock Vina,³⁵ GOLD y FlexX. Sin embargo, estos y muchos otros métodos similares a ellos se centran principalmente en el acoplamiento entre las dos moléculas a través de interacciones no covalentes.

1.4.1 Teoría funcional de la Densidad

La teoría funcional de la densidad (DFT) es indispensable para el modelado químico cuántico moderno de materiales y moléculas.³⁶ En su núcleo teórico se encuentran los teoremas de Hohenberg y Kohn,³⁷ que muestran todas las propiedades del estado fundamental de un sistema de muchos electrones que están determinadas de forma única por la función de distribución de densidad electrónica de ese sistema sobre el espacio.³⁸ El DFT proporcionó una base sólida para el desarrollo de estrategias computacionales para obtener información sobre las geometrías, la energía, la estructura y las propiedades de átomos y moléculas

La idea principal de DFT es resolver la ecuación de Schrödinger, reemplazando la función de onda de electrones completa con la densidad de electrones de estado fundamental, permitiendo describir de forma exacta el comportamiento de los sistemas muy pequeños.³⁹

Un gran desafío para DFT surgió de la necesidad de predecir con precisión las alturas de barrera de reacción para determinar la cinética de las reacciones químicas, así como para describir las interacciones de van der Waals. Estas interacciones, aunque una de las más débiles, es clave para la comprensión precisa de los procesos biológicos involucrados en muchas interacciones fármaco-proteína y proteína-proteína.⁴⁰

1.4.1 Métodos semi-empíricos

Los métodos semiempíricos (SE) pueden derivarse de la teoría funcional de Hartree-Fock o de la densidad mediante la aplicación de aproximaciones sistemáticas, lo que conduce a esquemas computacionales eficientes que son varios órdenes de magnitud más rápidos que los cálculos ab initio.⁴¹ Los algoritmos de escalado permiten la aplicación de métodos SE a sistemas moleculares muy grandes con un amplio muestreo conformacional. Sin embargo, para modelar de manera confiable la estructura, la dinámica y la reactividad de los

sistemas biológicos y otros sistemas de materia blanda, se requiere una buena precisión para la descripción de las interacciones no covalentes⁴².

Las interacciones no covalentes son de importancia crítica en muchos sistemas químicos, biológicos y tecnológicos. Las interacciones ligando-proteína,⁴³ el plegamiento de proteínas, y el empaque de cristales moleculares, su presencia puede revelarse únicamente a partir de la densidad electrónica.⁴⁴ Están controladas por un delicado equilibrio de numerosas interacciones no covalentes débiles y debido al tamaño de muchos sistemas de interés, el enfoque más común para examinar las interacciones no covalentes ha sido asignar interacciones de van der Waals (vdW), choques estéricos (SC) y enlaces de hidrógeno (HBs) en términos de distancias por pares entre átomos en función de sus radios van der Waals.⁴⁵

CAPÍTULO 2

2. JUSTIFICACIÓN

La necesidad de proveer nuevas y más eficaces alternativas para el tratamiento farmacológico de patologías, obliga a las áreas químicas orgánica, medicinal y farmacéutica principalmente, a explorar el inmenso número de compuestos potencialmente activos. La creciente demanda por el desarrollo de moléculas biológicamente activas motiva a los grupos de investigación en Química Orgánica al desarrollo de metodologías de síntesis y creación de nuevas colecciones (bibliotecas) de nuevos compuestos con potencial de actividad biológica.

La Química “click” se ha utilizado con éxito en la preparación de diversas moléculas de manera rápida y eficiente; presenta ventajas en ciertos aspectos (buenos rendimientos, fácil aislamiento, alta selectividad y compatibilidad con grupos funcionales de diversa naturaleza) a diferencia de otras estrategias sintéticas tradicionales.

Enlazando ambas situaciones se propone la síntesis de nuevos 1,2,3 triazoles análogos al clotrimazol con el objeto de crear una alternativa segura, eficiente y económicamente viable a la disposición de nuevas alternativas antimicóticas.

Adicionalmente, los posibles productos de reacción podrían tener propiedades farmacológicas lo cual representa una expectativa importante en la búsqueda de aplicaciones para este tipo de compuestos.

2.1 HIPÓTESIS

Es posible desarrollar una metodología flexible y eficiente para la obtención de nuevos 1,2,3 triazoles análogos al clotrimazol, utilizando la cicloadición alquinoazida catalizada por cobre como reacción clave en el proceso de síntesis y un estudio de acoplamiento molecular *in silico* de los mismos.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general

Implementar una secuencia sintética utilizando como paso clave la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre con el objeto de obtener 1,2,3-triazoles análogos del clotrimazol y como estudio adicional un acoplamiento molecular *in silico*, que permita indagar la presencia de probable actividad biológica en los compuestos sintetizados.

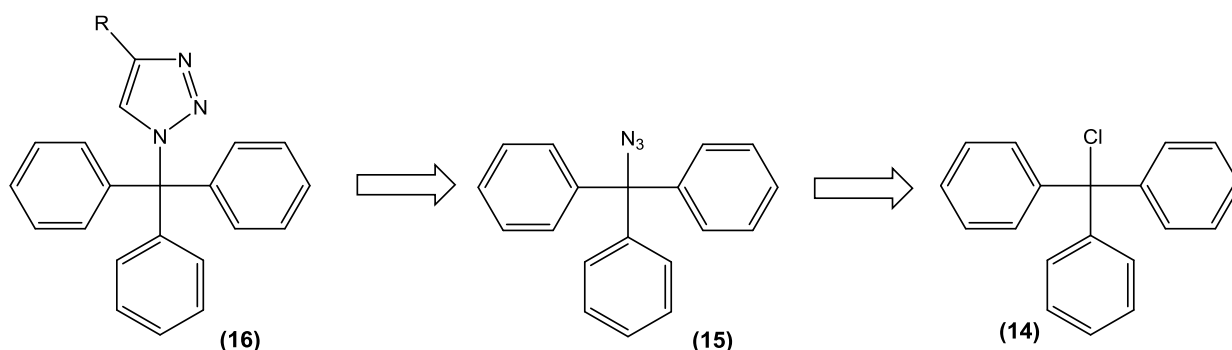
2.2.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar las materias primas necesarias para su aplicación en el presente proyecto.
2. Estudiar y establecer las mejores condiciones de reacción para la metodología a desarrollar en el proyecto de investigación.
3. Analizar y establecer la identidad de los productos obtenidos en la metodología desarrollada, a través del uso de las técnicas de análisis y elucidación de estructuras orgánicas: Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , (RMN ^1H y ^{13}C), espectrometría de masa (EM+), y espectroscopia de Infrarrojo (IR).
4. Efectuar un estudio de acoplamiento molecular, a fin de establecer el modo de unión y la afinidad de los nuevos derivados de 1,2,3 triazoles análogos al clotrimazol en el sitio activo de la proteína con interés terapéutico.

CAPÍTULO 3

3. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

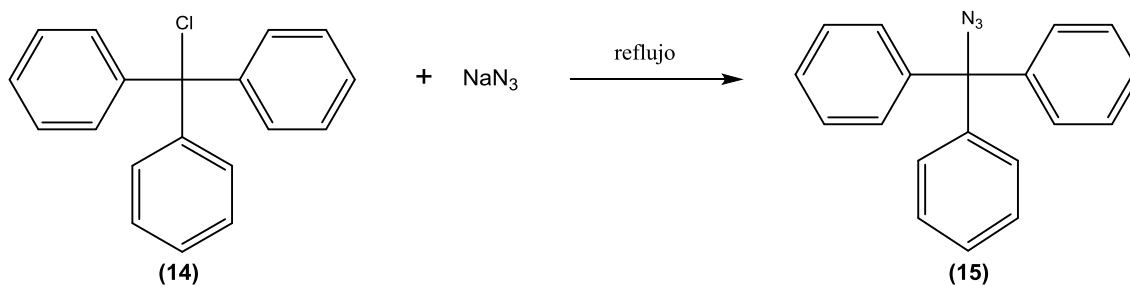
En el presente trabajo de investigación se presenta un estudio del proceso de síntesis de 1,2,3 triazoles sustituidos a partir de la la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre, que con base a los objetivos planteados, se dividió en dos etapas, partiendo del análisis retrosintético planteado en el esquema 4, en donde los tritil triazoles **16** análogos al clotrimazol provendrían de la reacción CuAAC entre diversos alquinos y la tritil azida **15**, que a su vez se prepararía del cloruro de tritilo comercialmente disponible.



Esquema 4: Análisis retrosintético de los 1,2,3-triazoles análogos al clotrimazol

3.1 Síntesis de Trifenilmetilazida

En la primera etapa del estudio, la formación de la trifenilmetilazida (**15**) se consideró una reacción de sustitución nucleofílica para obtener el producto deseado usando azida de sodio y cloruro de tritilo (**14**), para lo cual se sometieron a diversas condiciones de reacción que se muestran en la Tabla 1.



Esquema 5: síntesis trifenilmetilazida

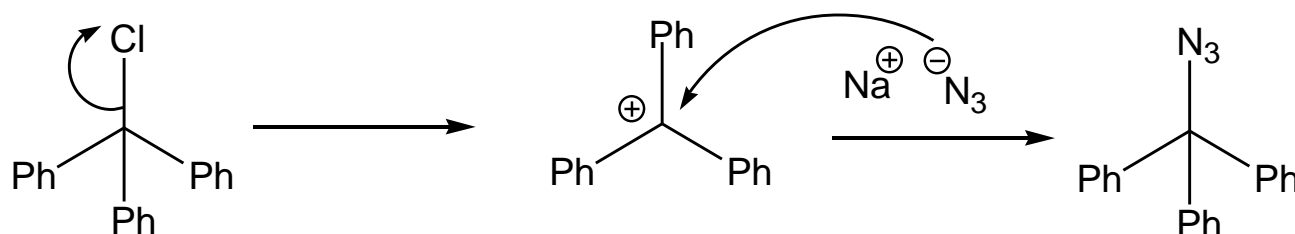
Tabla 1. Condiciones de reacción

No. Experimento	Reactivos $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}$ NaN_3		Tiempo de reacción	° T	%
	Disolvente	ATF			
1	DCM H_2O	TBABR	72 h	44 °C	26 %
2	DMF H_2O	NA	72 h	100 °C	No hubo reacción
3	Acetonitrilo	NA	72 h	80 °C	No hubo reacción
4	Tolueno	NA	72 h	100 °C	86 %

Los primeros experimentos se realizaron utilizando un sistema bifásico de disolventes ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) de acuerdo al procedimiento reportado por González López,⁴⁶ mediado por bromuro de tetrabutilamonio (TBABr) que actuó como catalizador de transferencia de fase que facilitaría el transporte del ion azida de la fase acuosa a la fase orgánica donde se encuentra disuelto el respectivo halogenuro; después de 72 h de reacción se logró aislar un nuevo producto que posteriormente se identificó como la tritil azida **15** en un rendimiento de 26 %, ensayos posteriores a mayores temperaturas y tiempos más prolongados no consiguieron elevar los rendimientos, por lo que se decidió cambiar el sistema de disolventes a una mezcla DMF- H_2O , así como en acetonitrilo (ensayos 2 y 3 de la tabla 1), sin embargo, en ambos casos no se observó la formación de la azida y en cambio solamente se logró recuperar una mezcla de cloruro de tritilo y trifenilmetanol, lo que sugiere que el agua presente en el medio reacciona con el

cloruro de tritilo antes que la azida de sodio. En virtud de lo anterior, se decidió utilizar tolueno anhidro, y se observó que el rendimiento de la reacción mejoró considerablemente en el ensayo 4 llegando a 86%.

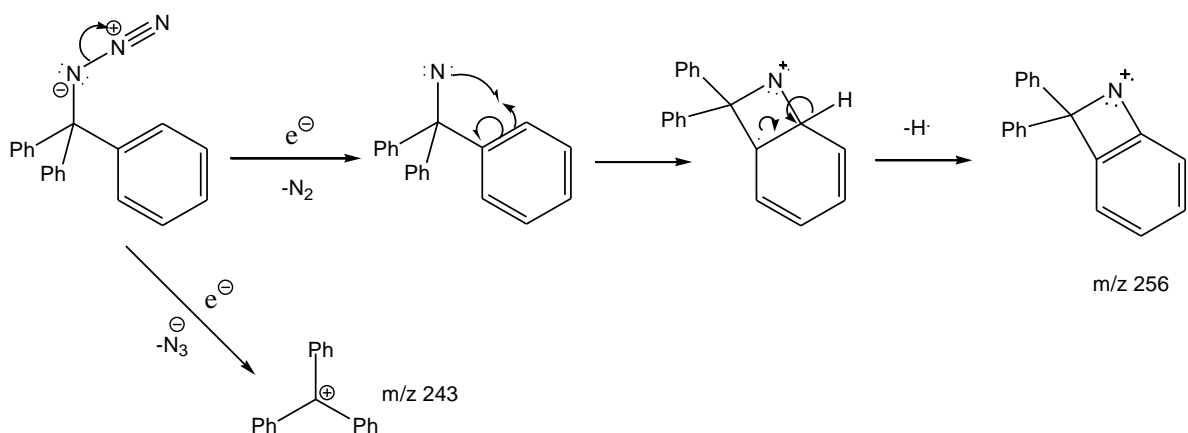
Es importante mencionar que a diferencia de otros procesos ensayados por nuestro grupo para preparar azidas orgánicas, la reacción anteriormente descrita se clasifica como una Sustitución Nucleofílica Alifática de primer orden (SN1) que ocurre generalmente sobre halogenuros terciarios, y que se caracteriza por la generación de un carbocatión, que para el caso resultó en la formación de un catión tritilo altamente estabilizado por el efecto de resonancia por parte de los tres anillos aromáticos que forman parte de la estructura. El mecanismo se representa de manera esquematizada en el esquema 6.



Esquema 6: Mecanismo de formación de la tritil azida **15**

La trifenilmetilazida **15** resultó ser un líquido viscoso ligeramente amarillento, el cual se identificó por las técnicas espectroscópicas convencionales. En primer lugar, se distinguió la presencia del grupo azida en el espectro de IR a través de una banda de absorción en 2092 cm^{-1} correspondiente a un estiramiento asimétrico $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ característico del grupo azida. Por otra parte, el espectro de masas (Anexo 3) si bien no muestra el ion molecular esperado m/z 285, presenta un ion con una relación masa-carga m/z 256, el cual proviene de la pérdida inicial de nitrógeno molecular por parte de la azida **15** para dar un nitreno, el cual sufre una ciclación radicalaria y una posterior pérdida de radical hidrógeno para dar un catión radical derivado de la 2,2-difenilbenzazetidina como se ilustra en el esquema 7. El pico base del espectro posee una masa-carga m/z 243 consistente

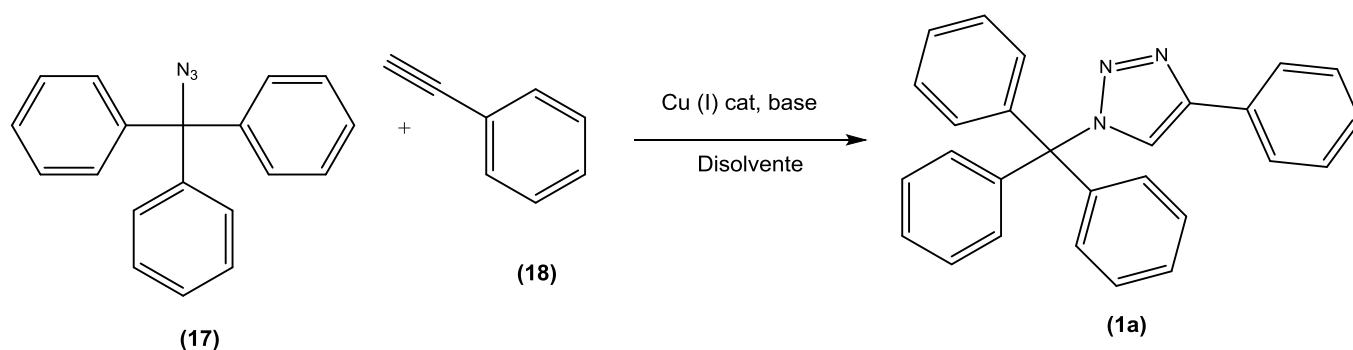
con la formación del catión tritilo derivado de la pérdida de la azida en la molécula 14.



Esquema 7: Mecanismos de fragmentación en el espectro de masas de la tritil azida **15**.

3.2. Síntesis 1,2,3 triazoles análogos al clotrimazol

Una vez obtenido el principal material de partida fundamental para la formación de los análogos triazolicos, se decidió realizar una serie de ensayos a manera de reacción modelo entre fenilacetileno y tritil azida **15** con el objetivo de encontrar las condiciones más adecuadas para llevar a cabo la cicloadición entre estos compuestos. Al respecto, existen muy pocos reportes que describen la síntesis de tritil triazoles a partir de la reacción CuAAC, lo que sugiere la dificultad para obtener esta clase de moléculas. Por ejemplo, Ando y Terashima⁴⁷ describieron una reacción de CuAAC catalizada por un sistema CuI-DIPEA en DMF a 40°C y 44 h de reacción. Este trabajo sirvió como punto de partida para iniciar una serie de experimentos en donde se hicieron reaccionar proporciones equimolares de las materias primas (Esquema 8). En la tabla 2 se muestran los ensayos realizados y sus resultados obtenidos.



Esquema 8. Reacción de la cicloadición 1,3 dipolar

Tabla 2. Optimización de la reacción “click”

No. Experimento	Reactivos			Tiempo de reacción	° T	%
	Catalizador	Disolvente	Base			
1	CuI	DMF	DIPEA	44 h / 72 h	40 °C	0 % (Acetiluro de cobre)
2	CuI	DCM	DIPEA	44 h / 72 h	37 °C	0 %
3	Sol. Cu ^a	DCE	DIPEA	72 h / 120 h	70°C	10 %
4	Sol. Cu ^a	DMF	DIPEA	72 h / 120 h	100°C	0 %
5	Sol. Cu ^a	Tolueno	DIPEA	72 h / 120 h	100°C	22 %
6	CuSO ₄ ·5H ₂ O	Terbutanol / H ₂ O	C ₆ H ₇ O ₆ Na	72 h / 120 h	70°C	0 %

^aSolución preparada con CuSO₄·5H₂O y C₆H₇O₆Na

Un resultado inesperado fue la inactividad la reacción propuesta por Sharpless⁴⁸ en presencia de CuSO₄/ascorbato de sodio (ensayo 6) a 70 °C. Por otro lado cabe resaltar que el ensayo 5 se realizó vía one pot, al obtener la triphenilmetilazida, adicionando 0.5 % molar de DIPEA, 3.0 % molar de fenilacetileno y 2 ml de la Sol.cu-Ac-Asc. Esta última nos sirvió como indicador para obtener las señales

espectroscópicas representativas del complejo triazolico, se realizaron una serie de ensayos optimizando las condiciones de reacción, sin obtener mejoras en el % de rendimiento, lo que nos condujo a evaluar un catalizador de Cu (I) derivado del ácido propenditioico, partiendo de la metodología establecida por nuestro grupo de investigación,⁴⁹ haciendo reaccionar la trifenilmetilazida con fenilacetileno en proporción equimolar y 0.1 % molar el catalizador (3 hidroxi-3-fenil 2-propenoditioato-S, S ') bis (trifenilfosfina-P) cobre (I)) (figura 5), en acetonitrilo como disolvente a 60 °C durante 12 horas.

La tabla 3 se muestra los resultados obtenidos.

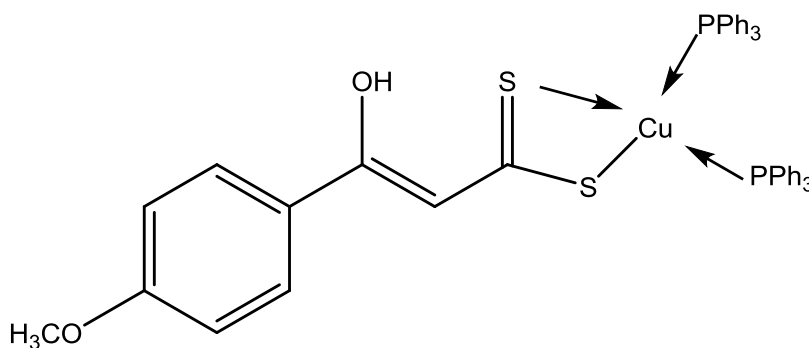
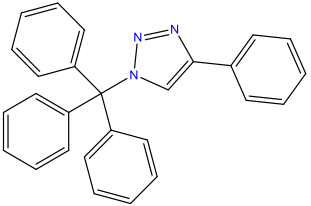
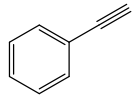
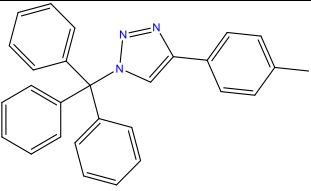
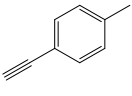


Figura 5. Catalizador derivado del ácido propenditioico.

Tabla 3. Síntesis de 1,2,3 triazoles

Compuesto 1,2,3 triazol	Alquino	Relación de catalizador (% mol)	Tiempo de reacción	% Rendimiento
 1a	 fenilacetileno	0.1 %	12 h	67 %
 2a	 4-etiniltolueno	0.1 %	12 h	50 %

Este catalizador presenta actividad en la reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre la tritil azida y los alquinos, proporcionando ambos productos con rendimientos cuantitativos empleando menor tiempo de reacción. Este catalizador en solución genera un color marrón muy intenso con el disolvente orgánico.

Por otro lado al igual que en la reacción modelo, se produjo exclusivamente el regioisómero 1,4 ya que en el espectro de RMN de ^1H solo se observa una señal para el hidrogeno del anillo triazolico a δ 7.65 para el compuesto **1a** (ver anexo 1), las señales dobles δ 7.82 característica del Hidrogeno sobre el átomo (c-4) del anillo del 1,2,3 triazol, también se observa un multiplete entre 7.35 – 7.30 que se asigna a los átomos de hidrogeno del anillo aromático unido al anillo del triazol en la posición 4. Adicionalmente el compuesto **1a** presentó un punto de fusión bien definido de 180 °C.

Con respecto al compuesto **2a** con punto de fusión de 140 °C; se observa la presencia de 1,2,3 triazol observando una señal de δ 7.62 (ver anexo 3), las señales dobles a δ 7.35 y 7.20 características de átomos de hidrogeno aromáticos con un patrón de sustitución para y finalmente se observa la señal simple en δ 2.37 asignada a los átomos de hidrogeno sobre el átomo de carbono del metilo que sustituye un anillo aromático.

Concluyendo con esta parte de la investigación podemos decir que la reacción de cicloadición 1,3 dipolar se realizó eficientemente en presencia del catalizador 3 hidroxi-3-fenil 2-propenoditioato-S, S ') bis (trifenilfosfina-P) cobre (I), mismo que nos permitió obtener los 1,2,3 triazoles con buenos rendimientos y buenos niveles de pureza .

3.3 Acoplamiento molecular

La afinidad por el centro activo reportado para la 14-a-desmetilaza se evaluó usando la función de puntaje implementada en el paquete informático Autodock v.

Se evaluó una serie de derivados triazólicos, los cuales se presentan en la biblioteca de compuestos del Anexo 1, los resultados se compararon con el ligante

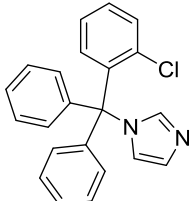
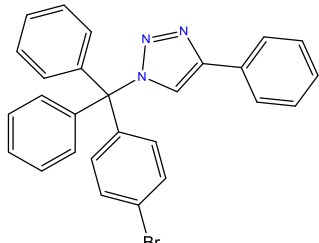
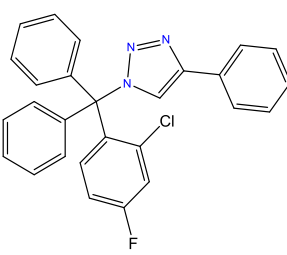
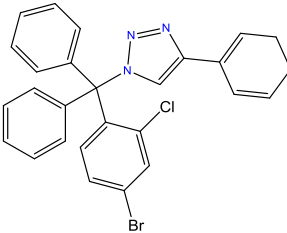
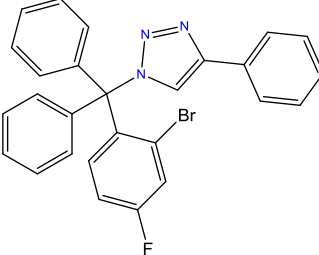
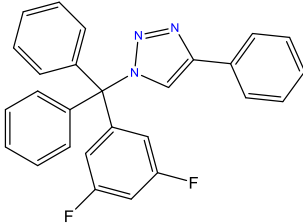
nativo reportado en la literatura (Clotrimazol). De los resultados obtenidos por acoplamiento molecular se consideraron las estructuras de mayor y menor puntuación. La tabla 4 nos muestra las puntuaciones de acoplamiento molecular.

Tabla 4. Resultados del acoplamiento molecular con la proteína lanosterol 14 alfa- desmetilasa (CYP51)

LIGANDO	AFINIDAD kcal/mol	LIGANDO	AFINIDAD kcal/mol	LIGANDO	AFINIDAD kcal/mol
Clotrimazol	-9.0	1i	-10.6	1r	-10.1
1a	-10.0	1j	-10.8	1s	-10.1
1b	-10.3	1k	-10.3	1t	-10.2
1c	-10.3	1l	-10.0	2a	-10.5
1d	-10.0	1m	-10.3	2b	-10.7
1e	-10.1	1n	-10.1	2c	-10.1
1f	-10.4	1o	-9.8	2d	-10.6
1g	-9.8	1p	-10.2	2e	-10.4
1n	-10.1	1q	-10.2	2f	-10.2

Se encontró que la puntuación de acoplamiento para el ligando de referencia (clotrimazol) es de -9.0 kcal/mol, mientras que los valores para toda la familia de compuestos rondan de -9.8 a -10.8 kcal/mol, valores que si bien no difieren mucho con respecto al ligando referencia si sugieren una mayor afinidad por el centro activo. No obstante la sensibilidad del acoplamiento molecular, presenta un error energético de 2.85 kcal/mol,⁵⁰ por lo que el método no es capaz de distinguir de nuestra familia de moléculas propuestas, por tal motivo se seleccionaron los compuestos de mejor y peor puntuación; concentrados en la tabla no. 5

Tabla 5. Ligandos seleccionados para el estudio

LIGANDO	PUNTAJE DE ACOPLAMIENTO (kcal/mol)	Estructura
CLOTRIMAZOL	-9.0	
1g	-9.8	
1j	-10.8	
1l	-10.0	
1n	-10.6	
2b	-10.7	

Las moléculas **1j**, **1n** y **2b** presentaron mejores puntuaciones de acoplamiento con respecto al ligando original, por otro lado las moléculas **1l** y **1g** se posicionan dentro del puntaje de acoplamiento menor

Partiendo del grupo seleccionado se utilizó la teoría del funcional de la densidad (o DFT, por sus siglas en inglés, Density functional theory), como un mejor método para la determinación de la interacción energética ligando-proteína empleando el semiempírico PM7 programado en el software MOPAC 2016. El PM7 representa uno de los métodos orbitales moleculares semiempíricos más recientes y son lo suficientemente rápidos como para aplicarse a sistemas que contienen cientos de átomos.

Estas conformaciones provistas por acoplamiento molecular fueron optimizadas parcialmente fijando la estructura del receptor y relajando al ligando lo que permitió mejorar el modo de interacción ligando –proteína y mediante el análisis detallado de interacción entre la enzima y los derivados de triazol a través del cual podemos especular sobre los patrones de unión detallados en la cavidad y los aminoácidos que interactúan más significativamente, así como el tipo de interacciones que rigen la unión de estas moléculas. La tabla 6 nos muestra los resultados obtenidos.

Tabla 6. Complejos proteína-ligando seleccionados

Proteína lanosterol 14 alfa-desmetilasa (CYP51)			
COMPUESTO	ENERGÍA DE INTERACCIÓN (ΔI) kcal/mol	DVE	INTERACCIONES NO COVALENTES
			van der Waals
CLOTRIMAZOL	-9.47803	0.12274	ALA13, ALA17, FE32, HEM33, HIS3, ILE2, ILE20, LEU9, LEU14, LEU16, MET1, MET24, PHE11, PHE22, THR21
1g	-11.12731	0.13191	MET23, MET6, HEM41, ARG25, PHE20, HIS7, GLN22, GLN24, SER3, LEU9, LEU12, LEU15, ASN27, PRO5, PRO21, ILE33, VAL34 y GLU8
1j	-4.17208	2.47615	HIS3, PHE27, GLN27, GLN29, GLU4, ALA17, ALA21, LEU11 LEU14, LEU20, ILE13, ILE44, HEM51, SER9, MET1, MET30, VAL12, VAL45, THR25
1n	-4.09383	0.91612	ALA16, ALA20, HEM41, HIS3, ILE10, ILE23, ILE35, LEU8, LEU12, LEU19, MET1, MET28, PHE25, SER6, VAL9, VAL36
2b	-10.34503	0.13075	ALA14, ALA17, ARG27, GLN24, GLN26, HEM41, HIS6, ILE20, ILE33, LEU9, LEU16, MET25, PHE22, PRO3, SER1, THR21, VAL10

Las interacciones de unión de estos compuestos se evaluaron de acuerdo a los siguientes parámetros: energías de afinidad (kcal / mol) y las interacciones moleculares no covalentes, encontrando que las energía de interacción para todos los compuestos estudiados caen en el rango de -4.09 kcal/mol a -11.13 kcal/mol; valores que indican una afinidad débil de los compuestos 1g, 1j, 1n y 2b por la lanosterol 14 alfa-desmetilasa. Al comparar los resultados energéticos con la energía estándar de un puente de hidrogeno (4.0 – 14.0 kcal/mol), con una correlación positiva entre la afinidad de unión y la probable actividad biológica, lo que significa que los compuestos activos tienen puntuaciones más altas (**1g** y **2b**), mientras que aquellos con actividad relativamente baja tienen una puntuación menor (**1j** y **1l**).

Para los compuestos **1g** (Figura 6) se observó una red muy extensa de interacciones de van der Waals para el sistema aromático unido al N-1 del 1,2,3

triazol; los enlaces π -alquilo se formaron con: LEU9 y LEU15 (6.66 Å) para el 4-fenil-1H 1,2,3-triazol; ILE33 (5.77Å), MET23 (5.0 Å) y HEM41 (6.61 Å, 9.56 Å) en los anillos aromáticos unidos al N-1 del 1,2,3 triazol, al igual que un enlace π donador de hidrogeno con GLN22 (4.97 Å) para el antes mencionado. Observando también una interacción de apilamiento π - π PHE20 (5.08 Å) con uno de los anillos aromáticos unidos al 1,2,3 triazol. El fenilo sustituido con Br en la posición para presento un enlace de hidrogeno con SER3 (3.39 Å) y un enlace π -alquilo (5.44 Å)

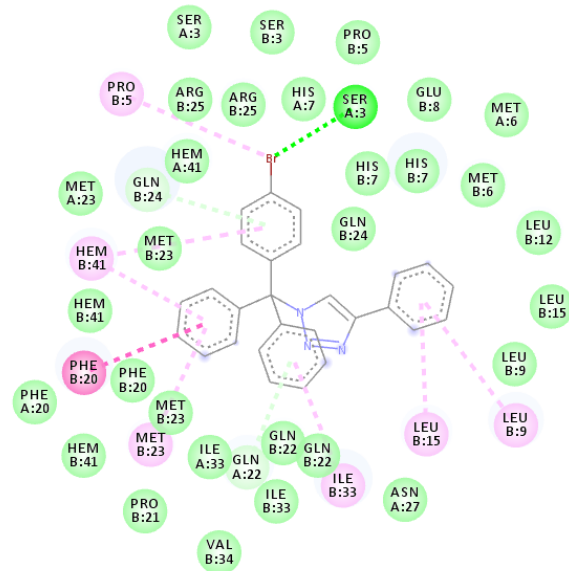
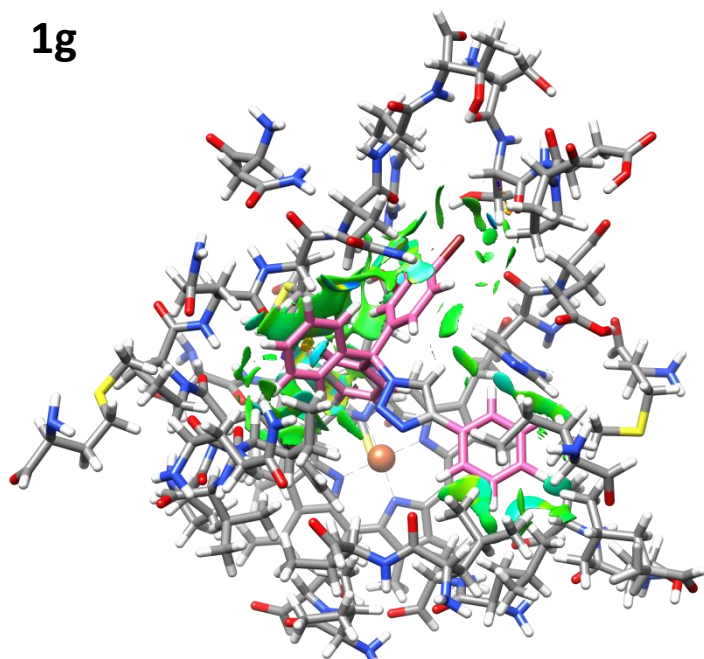
El núcleo de 1,2,3-triazol (compuesto 2b) exhibió interacciones significativas de van der Waals con residuos HIS6 y GLN26, Los anillos aromáticos unidos al C-4 del núcleo de triazol también se involucraron en contactos favorables de π -alquilo con HEM41 y MET25 y un apilamiento $\pi - \pi$ para el aminoácido PHE22.

El hierro del grupo hemo está unido a la proteína mediante el azufre de un aminoácido de cisteína, el anillo aromático sustituido unido al N-1 del 1,2,3 triazol exhibe una interacción electrostática significativa con el grupo hemo en el sitio activo de CYP51, a una distancia de 2.47 Å, disminuyendo gradualmente con la disminución de la actividad antifúngica formando un compuesto de coordinación, lo que indica la importancia de esta interacción en la actividad. Además de esto presenta una interacción de enlace de hidrógeno muy significativa con HIS6 a una distancia de 4.08 Å.

Para los compuestos que presentaron menor puntaje, con respecto a la molécula **1n** (figura 7), el núcleo de 1,2,3-triazol exhibió interacciones significativas de van der Waals con la Histamina 3, ambos compuestos mostraron enlaces $\pi - \pi$ y π -alquilo con ALA16, ALA20, ALA21, ALA17, LEU 20, HEM51, ILE23 y LEU19, principalmente en el fenilo sustituido; en las posiciones orto y para con los halógenos Br y F para el compuesto **1n**, y Br y Cl para **1j** respectivamente.

En ambos casos existe una interacción π - σ en uno de los anillos aromáticos unidos al N-1 del anillo triazolico con leucina 8 y 11 con una distancia promedio de 5.51 Å. La fenilalanina formo un apilamiento $\pi - \pi$ con el fenilo unido al C-4 del triazol con una distancia promedio de 4.70 Å.

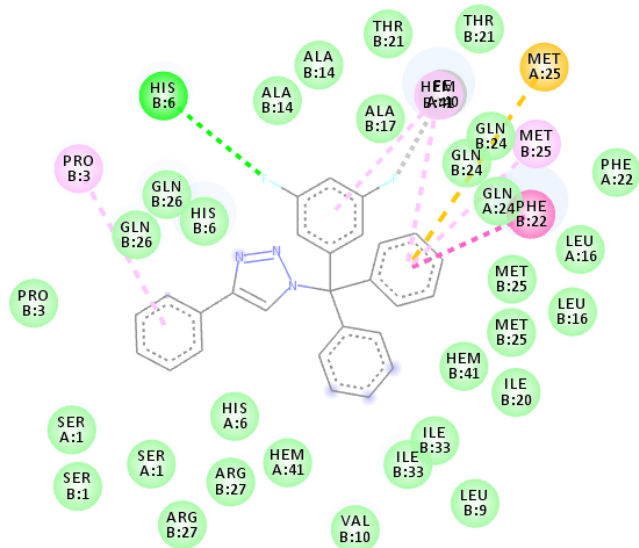
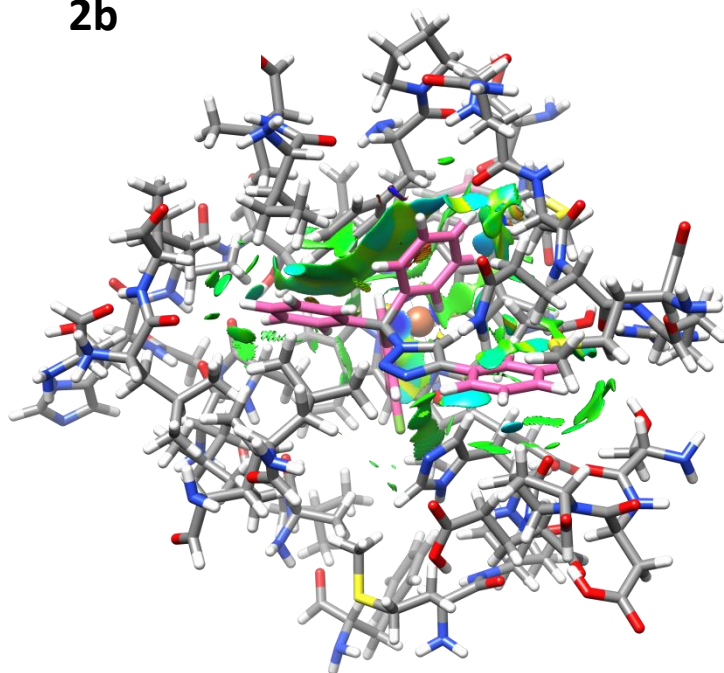
1g



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

2b

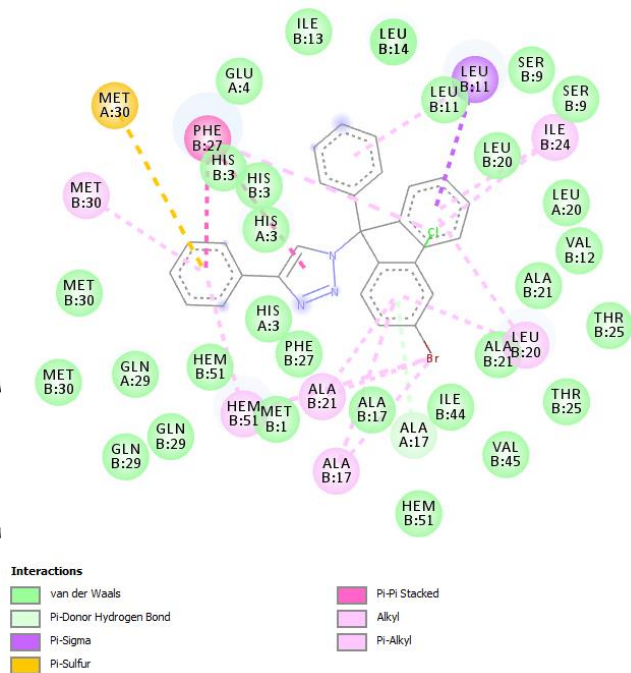
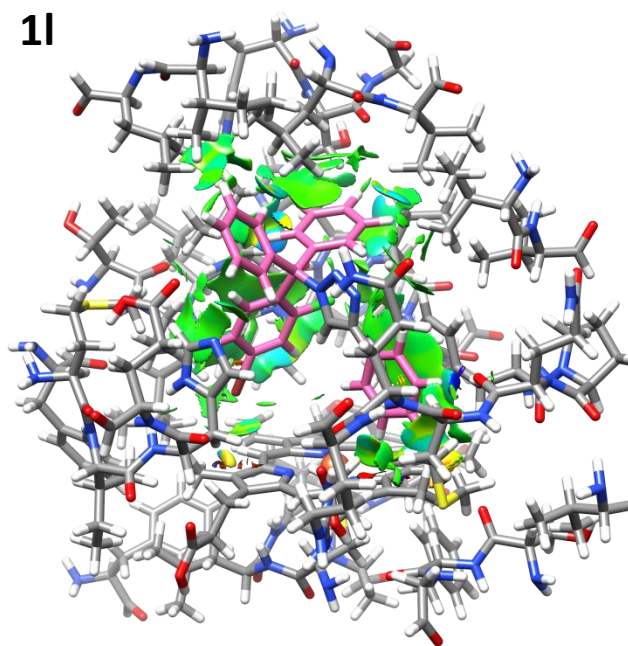


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Metal-Acceptor
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

Figura 6. Modo de unión de los compuestos **1g** y **2b** en el sitio activo de lanosterol 14-alfa desmetilasa (CYP51 34A)

1j



1n

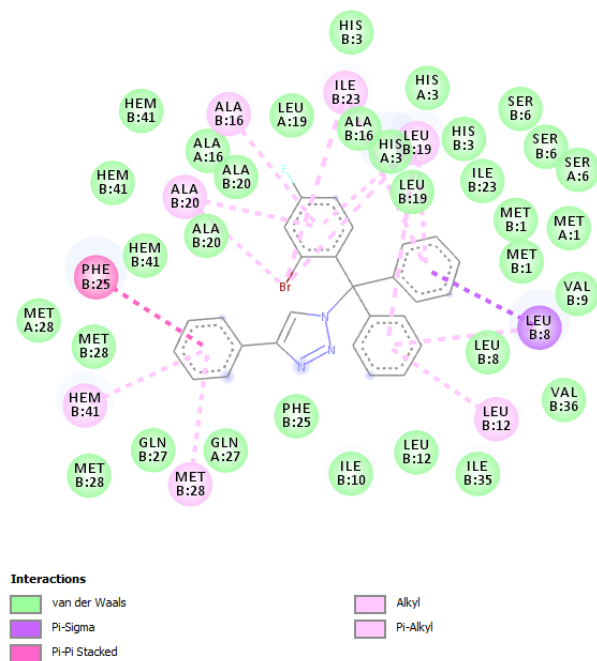
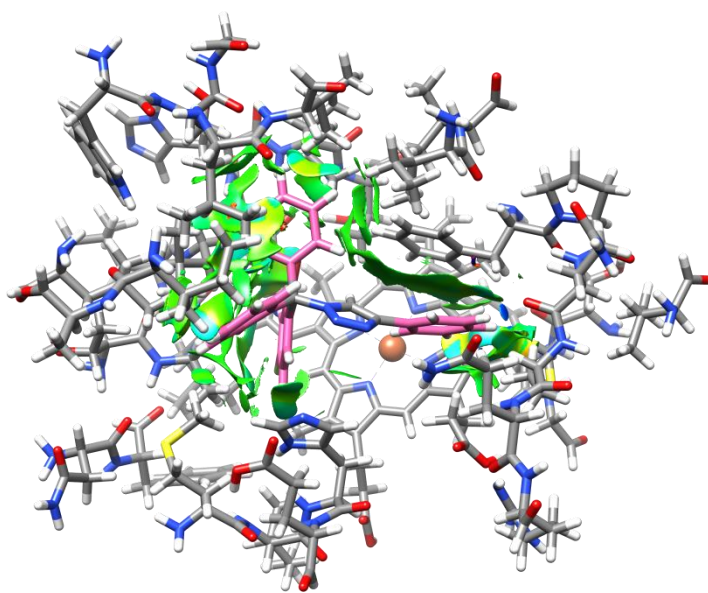


Figura 7. Modo de unión de los compuestos 1j y 1n en el sitio activo de lanosterol 14-alfa desmetilasa (CYP51 34A)

La estructura del clotrimazol acoplado a la proteína, (figura 8) nos muestra que el arreglo de la molécula no presenta alguna interacción entre el hierro del grupo hemo y alguno de los nitrógenos del triazol; la fuerza de la interacción entre el Hierro con uno de los anillos aromáticos es de tipo van der Waals, por lo siguiente podemos concluir que en la molécula **2b**, el flúor en posición meta del anillo disustituido es el compuesto más activo encajado bien en la bolsa hidrofóbica. Sobre el acoplamiento, descubriendo que este compuesto tiene un probable potencial para inhibir el citocromo P450 (lanosterol 14 α -desmetilasa).

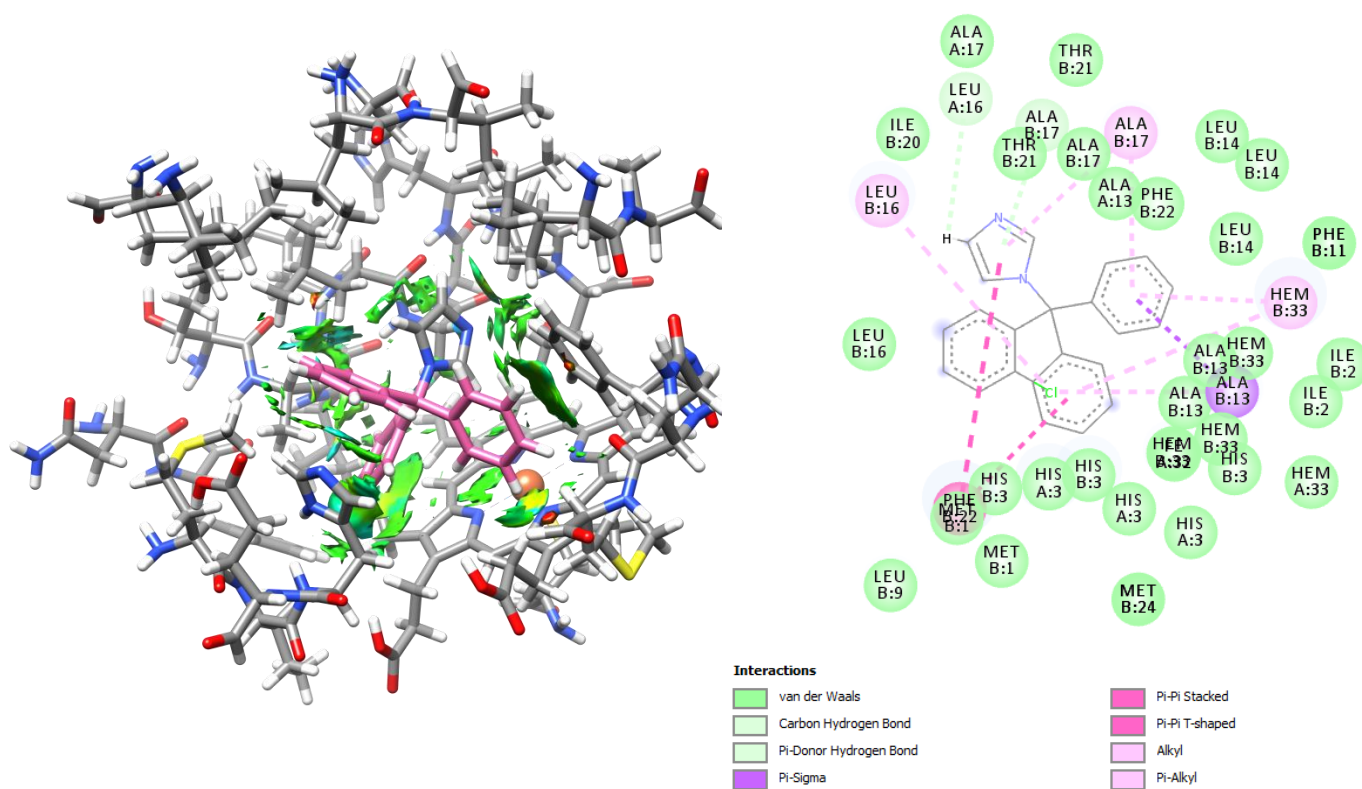


Figura 8. Modo de unión del clotrimazol en el sitio activo de lanosterol 14-alfa desmetilasa (CY

3.4 CONCLUSIONES

- Se lograron sintetizar y caracterizar derivados de 1,2,3 triazoles como al clotrimazol, a partir de la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre, metodología que demostró ser una herramienta útil para la generación de moléculas funcionales en condiciones estándar de reacción.
- Las ventajas propuestas por la síntesis de compuestos farmacológicamente activos a través de la química "Click" es rentable en el desarrollo de nuevas terapias antimicóticas que podrían contribuir a reducir la actual problemática contra la resistencia antimicótica
- El estudio de acoplamiento molecular permitió establecer energías y modos de enlace entre los 1,2,3 triazoles análogos del clotrimazol a través del enfoque de química de "click". El compuesto **2b** muestra una actividad antifúngica prometedora en comparación con los medicamentos estándar. Los compuestos **1g**, **1l** y **1n** mostraron una actividad antifúngica significativa en comparación con el fármaco antifúngico estándar clotrimazol, el estudio de acoplamiento de estos derivados de triazol sintetizados demuestra que tienen una afinidad considerable hacia el sitio activo de la enzima citocromo P450 lanosterol 14 α -desmetilasa, que proporciona una plataforma sólida para nuevos esfuerzos de diseño basados en estructuras.

CAPÍTULO 4

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las materias primas como azida de sodio, cloruro de tritilo, fenilacetileno, 4-Etiniltolueno fueron adquiridas con Sigma-Aldrich Co.

Los disolventes especialmente el acetonitrilo (Tecsiquim) utilizado fue grado HPL, el TBABr que se empleó como agente de transferencia de fases fue grado reactivo (Sigma-Aldrich).

Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck GF-254 para el monitoreo de las reacciones por cromatografía en capa fina (TLC) y utilizando un revelador de radiación ultravioleta de lámpara minerlight UVG 11.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel. Temp II, en grados centígrados y no están corregidos.

Los espectros de Infrarrojo, de Masas y de Resonancia Magnética Nuclear fueron determinados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. Los espectros IR se realizaron en un espectrofotómetro Shimadzu, los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro JEOL JEM-AX-505HA por impacto electrónico, mientras que los espectros de ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT; COSY se realizaron en un equipo Bruker AVANCE 300 en frecuencia de 300 MHz utilizando el parámetro delta (δ). Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad dentro de los espectros de RMN, se asignaron las siguientes abreviaturas:

s = señal simple

c = señal cuádruple

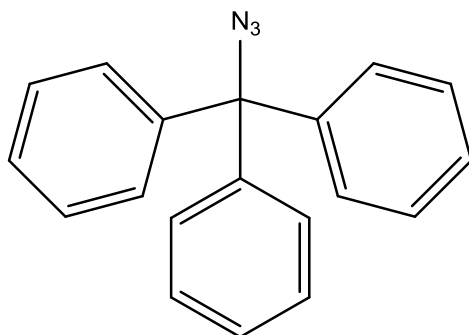
d = señal doble

q = señal quintuple

t = señal triple

m = señal múltiple

Síntesis de la trifenilmetilazida



En un matraz de fondo redondo de 25 mL previamente lavado y seco, se colocaron, azida de sodio (0.26 g, 4 mmol) y cloruro de tritilo (0.27 g, 1 mmol) en Tolueno (2 mL) como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 72 h a 100 °C una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente; para eliminar el exceso de sodio se adiciono H₂O, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, evaporando a presión reducida para obtener la tritil azida; un sólido ligeramente amarillo con solubilidad en CH₂Cl₂ y con un rendimiento del 86 %.

Fórmula molecular: C₁₉H₁₅N₃

Peso molecular: 285.35 g/mol

FIT-IR (ATR, cm⁻¹): 3332, 3061, 3022, 2956, 2924, 2854, 2092, 752

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 256 [N₂]⁺ (3), 243 [C₁₉H₁₆]⁺ (100)

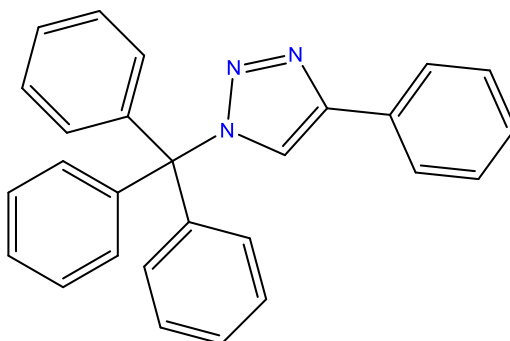
RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): δ 7.39 – 7.25 (m, 15H).

RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): δ 143.113 (C), 128.456 (CH), 128.180 (CH), 127.684 (CH), 68.147 (C).

Síntesis de 1,2,3-triazoles análogos al clotrimazol

En un vial de vidrio de 4 mL con tapa y provisto con agitación magnética, se colocaron cantidades equimolares de la tritil azida y del alquino y 0.1 % molar del catalizador ((3-hidroxi-3-fenil-2-propenoditioato-S, S ') bis (trifenilfosfina-P) cobre (I)) en 2 mL de acetonitrilo a 60 °C durante 12 h, se evaporó el disolvente con ayuda del sistema de vacío y posteriormente se agregó una solución acuosa de EDTA al 2% (15 mL) en agitación constante durante 30 min. La extracción del producto fue con AcOEt; la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se destiló a presión reducida, el sólido obtenido se purificó por cromatografía de columna.

4-fenil-1-tritil-1H-1,2,3-triazol



Rendimiento: 67 %, polvo cristalino de color amarillo

Fórmula molecular: C₂₇H₂₁N₃

Peso molecular: 387.49 g/mol

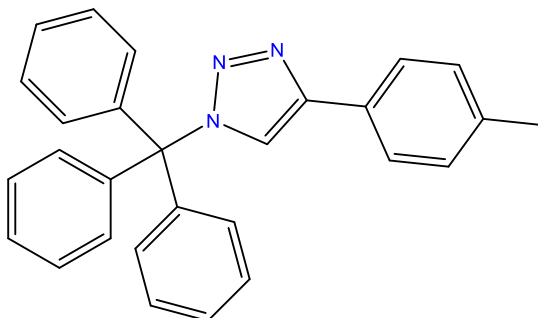
FIT-IR (ATR, cm⁻¹): 3153, 3059, 3033, 2925, 2854, 1720, 1598, 1445, 761

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 387 [M]⁺ (1), 260 [C₁₉H₁₇N]⁺ (10), 243 [C₁₉H₁₆]⁺ (100), 183 [C₁₃H₂₈]⁺ (24).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃), δ (ppm): δ 7.82 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 7.35 – 7.30 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 6H).

RMN ^{13}C 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): δ 145.584 (C), 142.102 (C), 130.580 (CH), 130.077 (CH), 128.729 (CH), 128.228 (CH), 128.033 (CH), 127.963 (CH), 125.669 (CH), 122.533 (C), 79.160 (C).

4- (p-tolil) -1-tritil-1H-1,2,3-triazol



Rendimiento: 50 %, polvo color marrón

Fórmula molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3$

Peso molecular: 401.51 g/mol

FIT-IR (ATR, cm^{-1}): 3149, 3063, 3025, 2920, 2854, 2099, 1492, 746

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 401 $[\text{M}]^+$ (1), 243 $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}]^+$ (100).

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): δ 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 10H), 7.20 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 7H), 2.37 (s, 3H),

RMN ^{13}C 300 MHz (CDCl_3), δ (ppm): δ 145.626 (C), 142.135 (C), 137.822 (CH), 130.064 (CH), 129.376 (CH), 128.175 (C), 127.921 (CH), 127.747 (C), 125.548 (CH), 122.166 (CH), 79.064 (C), 21.244 (CH_3).

Acoplamiento molecular.

El cálculo de acoplamiento se realizó en el sitio activo informado en la estructura de rayos X de la proteína lanosterol 14-alfa desmetilasa (CYP51) disponible en Protein Data Bank, empleando el software Autodock Vina.

Una vez seleccionadas las moléculas con las conformaciones de más alta y baja energía con respecto al ligando original -9-0 Kcal/mol, con el propósito de evaluar las energías de interacción del complejo ligando-proteína, para lograrlo las moléculas se optimizaron a través del método semiempírico PM7 programado en el software MOPAC 2016.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

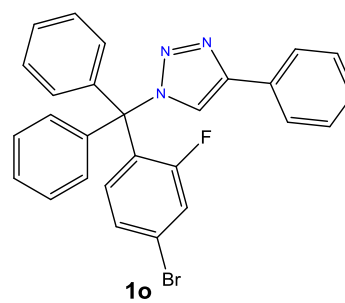
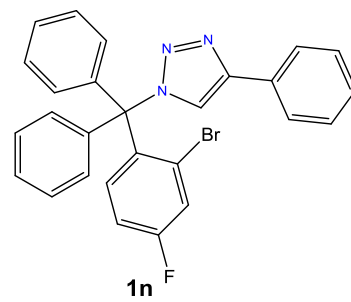
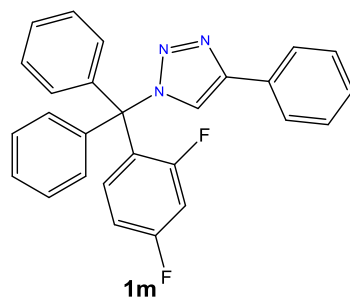
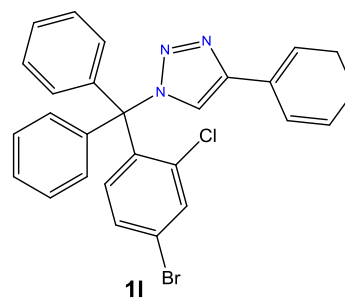
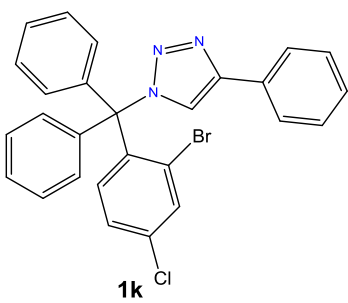
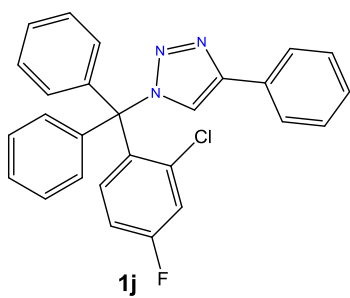
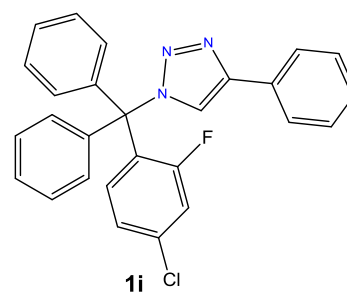
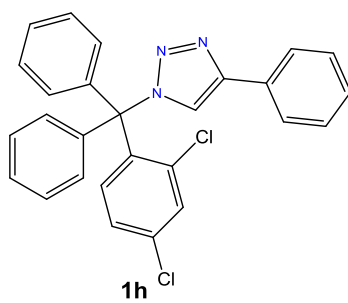
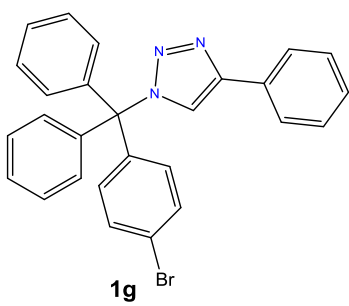
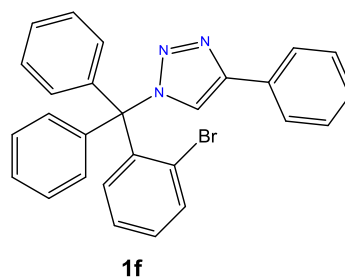
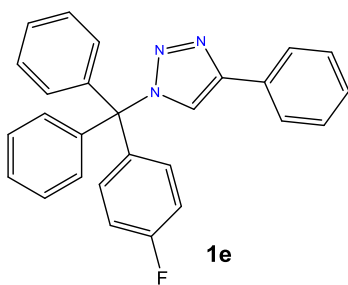
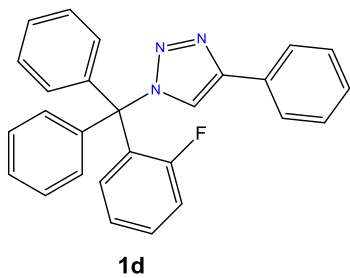
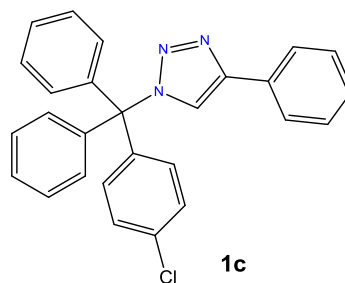
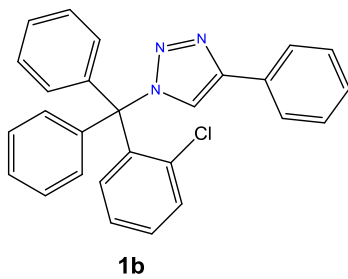
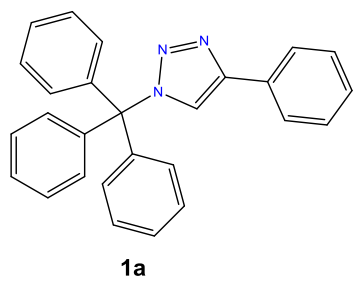
1. Hoffman HL, Ernst EJ, Klepser ME. Expert Opinion on Investigational Drugs Novel triazole antifungal agents. *Exp Opin Invest Drugs*. 2000;9(3):593-605.
2. Joule J a. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. (Wiley, ed.); 2010.
3. A.D.R. Ribas, P. Spolti EMDP. Is the emergence of fungal resistance to medical triazoles related to their use in the agroecosystems? *Brazilian Journal of Microbiology*. 2016:1-7.
4. John H. Rex, Barbara D. Alexander, David andes BA. Reference Method for Broth Dilution. In: *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility*. ; 2008:25.
5. In C, Evaluation V, Brands OF, Clotrimazole OF, Formulations C, In M. COMPARATIVE IN VITRO EVALUATION OF BRANDS OF CLOTRIMAZOLE. *JDDT*. 2018;8(1):17-22.
6. Bachhav YG, Patravale VB. Microemulsion-Based Vaginal Gel of Clotrimazole : Formulation , In Vitro Evaluation , and Stability Studies. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(2):476-481.
7. Crowley PD, Gallagher HC. Clotrimazole as a pharmaceutical : past , present and future . *J Applied Microbiology*. 2014;10:611-617.
8. Hicks RG. What ' s new in stable radical chemistry? *Org Biomol Chem*. 2007;5:1321-1338.
9. Bossche H Vanden. Mechanisms of antifungal resistance. *Janssen Research Foundation*. 1997;14(0):44-49.

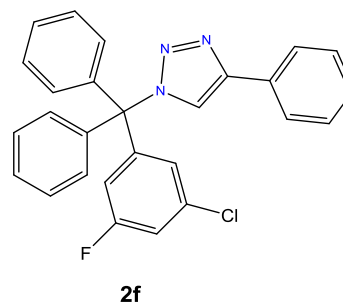
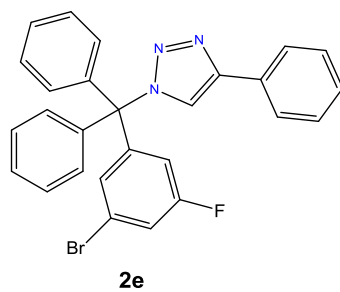
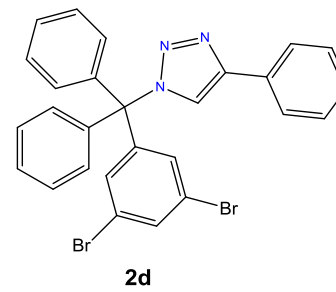
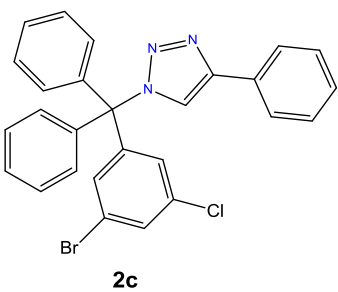
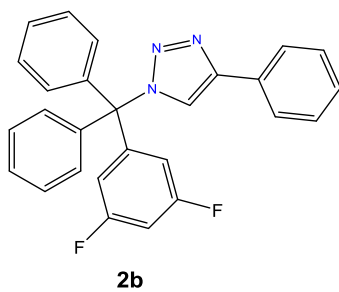
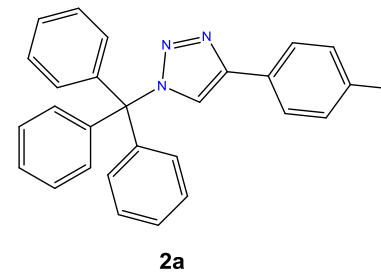
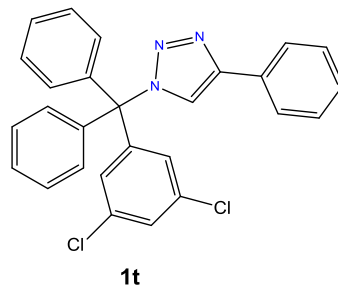
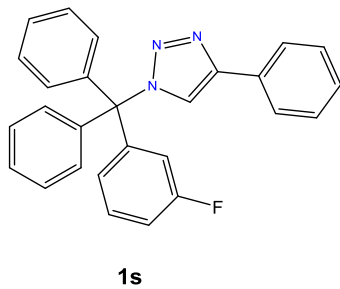
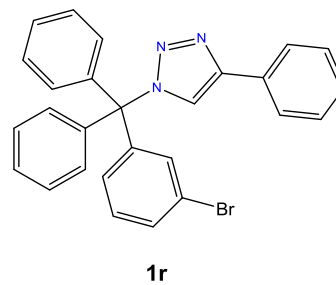
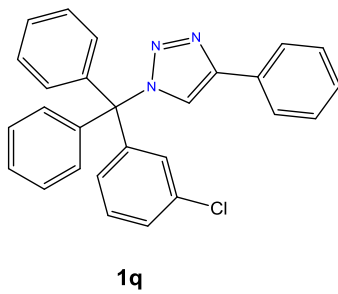
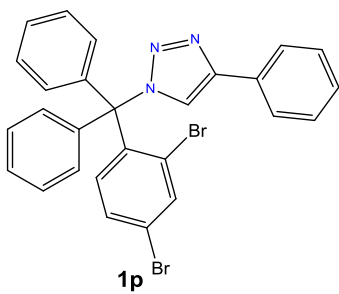
10. Ghannoum M. Azole Resistance in Dermatophytes Prevalence and Mechanism of Action. *J American Podiatric Medical Association*. 2016;106(1):79-86.
11. Bendaha H, Yu L, Touzani R, et al. European Journal of Medicinal Chemistry New azole antifungal agents with novel modes of action: Synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole No drug. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;46(9):4117-4124.
12. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *American Society of Hematology*. 2013:423-427.
13. Dzul-rosado KR, Regionales CDI. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Biomédica*. 2016;27(490):127-136.
14. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Dep of Hematology*. 2004;10:1-10.
15. Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. *American J of Med*. 2012;125(1):S3-S13. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.001
16. Hou X, Ke C, Stoddart JF. Chem Soc Rev Cooperative capture synthesis: yet another playground for copper-free click chemistry. *Chemical Society Reviews*. 2004;21:4-6.
17. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Chem*. 2001;40:2004-2021.
18. Díaz DD, Finn MG, Sharpless KB, Fokin V, Hawker J. Investigación Química Cicloadición 1, 3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *An Quím*. 2008;104(3):173-180.
19. Kolb HC, Sharpless KB. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Dep of Chemistry*. 2003;8(24):1129-1135.
20. Gmbh WV, Chem W. (NHC) copper(I)-Catalyzed [3+2] cycloaddition of Azides and Mono-or disubstituted alkynes. *Chem Eur J*. 2006;12:7558-7564.
21. Li C, Alkyne AA, Michaels HA, Zhu L. Ligand-Assisted, Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem Asian J*. 2011;6:2825-2834.
22. McNulty J, Keskar K, Vemula R. The First Well-Defined Silver (I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature. *Chem Eur J*. 2011;17(1):14727-14730.
23. Hein CD, Liu X-M, Wang D. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharmaceutical Research*. 2008;25(10):2216-2230.

24. Worrell BT. Direct Evidence of a Dinuclear. *Science*. 2014;340(1):457-460.
25. Meghani NM, Amin HH, Lee B. Mechanistic applications of click chemistry for pharmaceutical drug discovery and drug delivery. *Drug Discovery Today*. 2017;00(00):1-16. doi:10.1016/j.drudis.2017.07.007
26. Jiang X, Hao X, Jing L, Wu G, Kang D, Liu X. Expert Opinion on Drug Discovery Recent applications of click chemistry in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2019;14(8):779-789. doi:10.1080/17460441.2019.1614910
27. Dheer D, Singh V, Shankar R. Bioorganic Chemistry Medicinal attributes of 1 , 2 , 3-triazoles : Current developments. *Bioorganic Chemistry*. 2017;71:30-54.
28. Krivopalov VP, Shkurko OP. 1 , 2 , 3-Triazole and its derivatives . Development of methods for the formation of the triazole ring. *Russian Chemical Reviews*. 2005;74(4):339-379. doi:3
29. Lauria A, Delisi R, Mingoia F, et al. 1 , 2 , 3-Triazole in Heterocyclic Compounds , Endowed with Biological Activity , through 1 , 3-Dipolar Cycloadditions. *Eur J Org Chem*. 2014;0:1-19.
30. Faraz KM. International Journal of Drug Development Synthetic Trends Followed for the Development of 1 , 2 , 3-Triazole Derivatives. *Int J Durg Dev & Res*. 2017;9(2):22-25.
31. Aher NG, Pore VS, Mishra NN, et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Synthesis and antifungal activity of 1 , 2 , 3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009;19(3):759-763.
32. Bozorov K, Zhao J, Aisa HA. Bioorganic & Medicinal Chemistry 1 , 2 , 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry : A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019;27(16):3511-3531.
33. Kashmiri Lal OY. Recent Advancements in 1,4-Disubstituted 1. *Bentham science*. 2018;18:21-37.
34. Kumalo HM, Bhakat S, Soliman MES. Theory and Applications of Covalent Docking in Drug Discovery: Merits and Pitfalls. *Molecules*. 2015;(20):1984-2000.
35. Trott O, Olson AJ. Software News and Update AutoDock Vina : Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function , Efficient Optimization , and Multithreading. *J Comput Chem*. 2009;31:455-461.
36. Medvedev MG, Bushmarinov IS, Sun J. Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. *Science*. 2017;355:49-52.
37. Luden E V. Is the Hohenberg – Kohn – Sham version of DFT a semi-empirical

- theory? *J of Molecular Structure*. 2004;709:25-29.
38. Geerlings P, Proft F De, Langenaeker W. Conceptual Density Functional Theory. *Chemical Reviews*. 2003;103(5):1793-1873.
 39. Lejaeghere K, Bihlmayer G, Björkman T, et al. theory calculations of solids. *Science*. 2016;351(6280).
 40. Cohen AJ, Mori-s P, Yang W. Challenges for Density Functional Theory. *Chem Rev*. 2012;112:289-320.
 41. Christensen AS, Cui Q, Elstner M. Semiempirical Quantum Mechanical Methods for Noncovalent Interactions for Chemical and Biochemical Applications. *chem Rev*. 2016;116:5301-5337.
 42. Thiel W. Semiempirical quantum – chemical. *Comput Mol Sci*. 2013;00:1-13.
 43. Arias-olivares D, Wieduwilt EK, Contreras-garc J, Genoni A. NCI-ELMO : A New Method To Quickly and Accurately Detect Noncovalent Interactions in Biosystems. *J Chem Theory Comput*. 2019. doi:10.1021/acs.jctc.9b00658
 44. Johnson ER, Keinan S, Mori-sa P, Contreras-garcı J, Cohen AJ, Yang W. Revealing Noncovalent Interactions. *American Chem Soc*. 2010;132(19):6498-6506.
 45. Contreras-garcía J, Johnson ER, Keinan S, et al. NCILOT : A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. *J Chem Theory Comput*. 2011;7:625-632.
 46. Del UA, Química FDE. *Universidad Autónoma Del Estado de México.*, 2-171 (2013).
 47. Naoki Ando ST. Synthesis and Matrix Metalloproteinase-12 Inhibitory Activity of. *Bentham science*. 2011;59(May):579-596.
 48. Rostovtsev, V. V.; Gree, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless BK. No Title. *Angew Chem Int*. 2002;41:2596.
 49. Tovar L, Cristian F, Yañez C, et al. High susceptibility of *Candida albicans* ATTC 10231 to tetrahydrofuranosyl-1,2,3-triazoles obtained by click chemistry. *Rev Boliviana de Química*. 2014;31(1):15-21.
 50. Oleg Trott AJO. NIH Public Access. *J Comput Chem*. 2011;31(2):455-461.

ANEXO1. BIBLIOTECA DE COMPUESTOS





ANEXO 2. ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ENVIADO

De: Organic & Medicinal Chemistry <chemistry@juniperpublisher.net>

Enviado: viernes, 20 de septiembre de 2019 01:50 a. m.

Para: Erick Cuevas Yanez <ecuevasy@uaemex.mx>

Asunto: Status

Dear Dr. Erick Cuevas Yañez,

Good Morning!!

Hopefully, the PDF of your article: **OMCIJ-MRW-19-740** we send you was satisfactory. At the same time, the payment of your manuscript **\$99** remains outstanding. To place your article in online, please expedite the payment process and sustain to surpass the obstacles associated.

I wish this message will be a refresher for you to make the payment.

Moreover, as per your conversation we are providing Invoice containing bank details. Please find the attachment with this email. We request you to process the payment as early as possible

Please acknowledge this email within 24hrs.

For any further queries please email us.

Stephanie Alexis

Organic & Medicinal Chemistry International Journal (OMCIJ)

Type of Article: Mini Review

Design and synthesis of Antifungal compounds from 1,2,3-triazoles through the Click Chemistry approach

Running title:

Design Antifungal 1,2,3-triazoles Click Chemistry

Ana Karla Estrada-Valdés and Erick Cuevas-Yañez*

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. Carretera Toluca-Atacomulco Km 14.5, Toluca, Estado de México, 50200, México. Universidad Autónoma del Estado de México

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

Abstract

1,2,3-triazoles are easily prepared from CuAAC reaction and represent a potential source of antifungal compounds analogous to azole drugs. Accordingly, research groups have synthesized diverse 1,2,3-triazoles with modulated antifungal activity through the substituents in azide or alkyne precursors. A brief review of the state of the art about this topic is presented, focusing the increasing importance of developing new and more selective antifungal compounds.

Keywords: 1,2,3-triazole, Click Chemistry, Antifungal

Abbreviations:

CuAAC – Copper (I) Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition

Fungal infections directly affect million people each year. Besides the invasive fungal infections on humans, the plants and animals considered as a primary source of food are also susceptible to diseases caused by these eukaryotic microbes. This necessity for antifungals not only for medical purposes, but also for uses in agriculture and livestock farming, causes a high demand for this kind of compounds. A relevant commercially known group of antifungal agents are the azole drugs group, which is characterized by containing imidazole or 1,2,4-triazole, an azole, in their structures. Discovered in the 1960s, some representative examples of azole antifungal drugs are miconazole or clotrimazole which been used as antifungal agents

since the end of the 1970s [1,2]. Other examples are propiconazole, introduced in the market in 1979, fluconazole and ketoconazole (1990), itraconazole (1992), and second generationazole drugs as voriconazole (2002) and posconazole (2006) [3].

A part of the success of azoles as antifungal drugs resides on the heterocyclic moiety which is related to the ability to inhibit 14α -demethylase at fungi cell membrane and subsequent ergosterol synthesis blocking by interaction with the cytochrome p450 enzyme complex. Hence, the presence of azole ring is fundamental to achieve a significant biological activity [4].

On the other hand, CuAAC reaction has been recognized as one of the most important reactions for molecular assembly which is concomitant with one of simplest and visionary chemical concepts developed in this century [5-7]. In this reaction, the formation of a 1,2,3-triazole inherent in this process has been used as linkage unit in the building of complex molecular structures, and more recently, in the drug design for diverse purposes. In this regard, excellent reviews give a general idea about this topic [8-12].

Due to the high degree of similarity between 1,2,3-triazole, imidazole and 1,2,4-triazole, an initial hypothesis is that 1,2,3-triazoles would display antifungal activity similar to commercially available azole drugs. The structures of these heterocyclic systems are represented in figure 1.

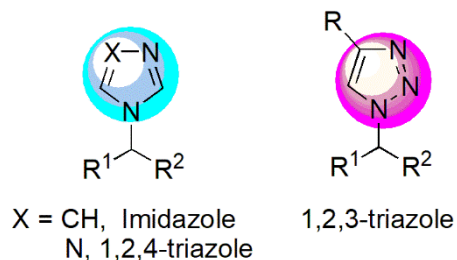


Figure 1. Structure of imidazole, 1,2,4-triazole and 1,2,3-triazole.

In fact, simple 1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole (compound **1**, figure 2) exhibits activity against *M. tuberculosis* H37Rv [13], as well as 1-benzyl-1,2,3-triazoles **2** [14] and **3** [15] resulted active against strains of *Candida albicans*. Other 1,2,3-triazoles (compounds **4** and **5**, figure 2) bearing hydroxyl groups also showed antifungal activity compared to fluconazole reference standard [16,17]. Moreover, 1,2,3-triazole analogues to molecule **6** were available from CuAAC reaction of triclosan derivatives and displayed a significant activity against *Candida albicans* ATCC 10231 expressed in a high MIC50 and MIC90 [18,19].

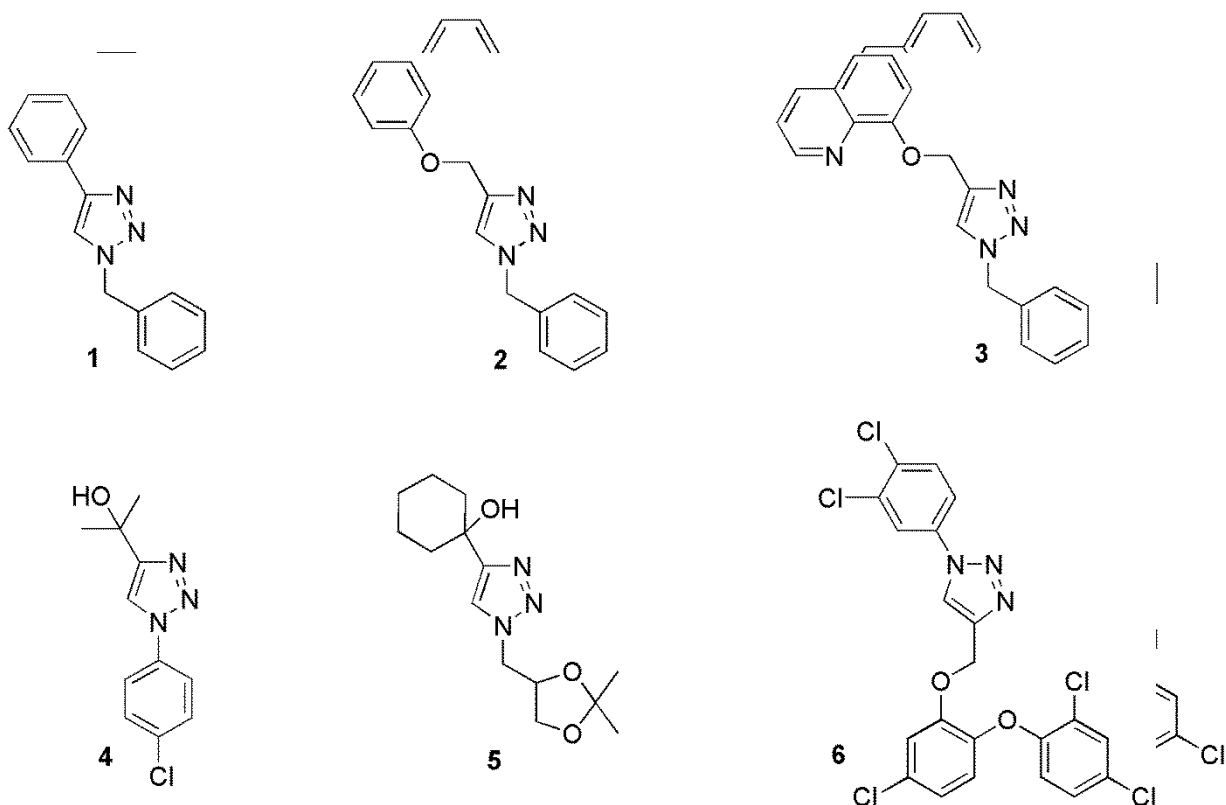


Figure 2. Structure of some benzyl and hydroxyl 1,2,3-triazoles.

Taking the advantages provided by CuAAC reaction and the Click Chemistry concept, some research groups have designed new 2-aryl-1-(1,2,4-triazolyl)-3-(1,2,3-triazolyl)propan-2-ol derivatives as promising fluconazole analogues. Thus, 2-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-[1,2,4]triazol-1-yl-pent-4-yn-2-ol (**7**) was reacted with diverse benzyl, alkyl azides and also

azido bile acid derivatives to afford the corresponding triazoles **8** (figure 3) [20-22]. An alternative strategy to increase the number of molecules in a chemical library from CuAAC reaction consists in changing the azide-alkyne group position on the reactive sites. With this idea, diverse alkynes were treated with 1-Azido-2-(2,4-difluoro-phenyl)-3-[1,2,4]triazol-1-ylpropan-2-ol (**9**) yielding fluconazole analogues of type **10** [22-24]. All the compounds were highly active against different strains of fungi which prove that this kind of molecules possess an activity similar or higher than fluconazole having as further benefit that synthesis of these compounds is carried out with fewer reactions compared to the commercially available compound.

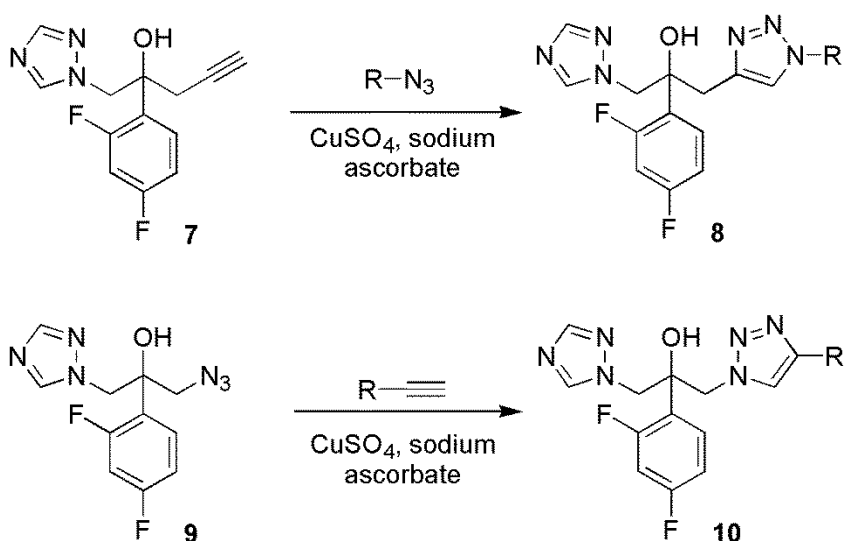


Figure 3. Synthetic routes to prepare 2-aryl-1-(1,2,4-triazolyl)-3-(1,2,3-triazolyl)propan-2-ol derivatives

These examples demonstrate that 1,2,3-triazoles are useful structures for the design of antifungal compounds which offer a great chance to drive the research in this area taking in to consideration that the Click Chemistry will help to increase and modulate the biological properties through simplest reactions opening new trends in this area.

References

- 1.- Lass-Flörl C (2011) Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections: A Comparative Review. *Drugs* 71: 2405-2419.
- 2.- Heeres J, Meerpoel L, Lewi P (2010) Conazoles. *Molecules* 15: 4129-4188.
- 3.- Ngo HX, Garneau-Tsodikova S, Green KD (2016) A complex game of hide and seek: the search for new antifungals. *Med Chem Commun* 7:1285-1306.
- 4.- Sagatova AA, Keniya MV, Wilson RJ, Monk BC, Tyndall JDA (2015) Structural Insights into Binding of the Antifungal Drug Fluconazole to *Saccharomyces cerevisiae* Lanosterol 14 α -Demethylase. *Antimicrob Agents Ch* 59: 4982-4989.
5. - Lahann, J (2009) *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*, John Wiley & Sons: Chichester, UK.
6. - Chandrasekaran, S (2016) *Click Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag: Weinheim.
7. - Rutjes F, Fokin VV (2013) *Click Chemistry*, John Wiley & Sons: New York.
- 8.- Bonandi E, Christodoulou MS, Fumagalli G, Perdicchia D, Rastelli G, Passarella D (2017) The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discov Today* 22: 1572-1581.
- 9.- Dheer D, Singh V, Shankar R (2017) Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorg Chem* 71: 30–54.

- 10.- Haider S, Alam MS, Hamid H (2014) 1,2,3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflammation & Cell Signaling* 1: e95.
- 11.- Thirumurugan P, Matosiuk D, Jozwiak K (2013) Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications. *Chem Rev* 113: 4905-4979.
- 12.- Agalave SG, Maujan SR, Pore VS (2011) Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem Asian J* 6: 2696-2718.
- 13.- Gallardo H, Conte G, Bryk F, Lourenço MCS, Marília S. Costa MS, Ferreira VF (2007) Synthesis and Evaluation of 1-Alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole Derivatives as Antimycobacterial Agent. *J Braz Chem Soc* 18: 1285-1291.
- 14.- Aufort M, Herscovici J, Bouhours P, Moreau N, Girard C (2008) Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 18: 1195-1198.
- 15.- Irfan M, Aneja B, Yadava U, Khan SI, Manzoor N, Daniliuc CG, Abid M (2015) Synthesis, QSAR and anticandidal evaluation of 1,2,3-triazoles derived from naturally bioactive scaffolds. *Eur J Med Chem* 93: 246-254.
- 16.- Lima-Neto RG, Cavalcante NNM, Srivastava RM, Mendonça Junior FJB, Almir G. Wanderley AG, Neves RP, dos Anjos JV (2012) Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives and in Vitro Antifungal Evaluation on Candida Strains. *Molecules* 17: 5882-5892.
- 17.- Costa AV, Lacerda de Oliveira MV, Pinto RT, Moreira LC, Gomes EMC, Alves TA, Pinheiro PF, de Queiroz VT, Vieira LFA, Teixeira RR, de Jesus Júnior WC (2017) Synthesis of Novel Glycerol-Derived 1,2,3-Triazoles and Evaluation of Their Fungicide, Phytotoxic and Cytotoxic Activities. *Molecules* 22: 1666; doi:10.3390/molecules22101666

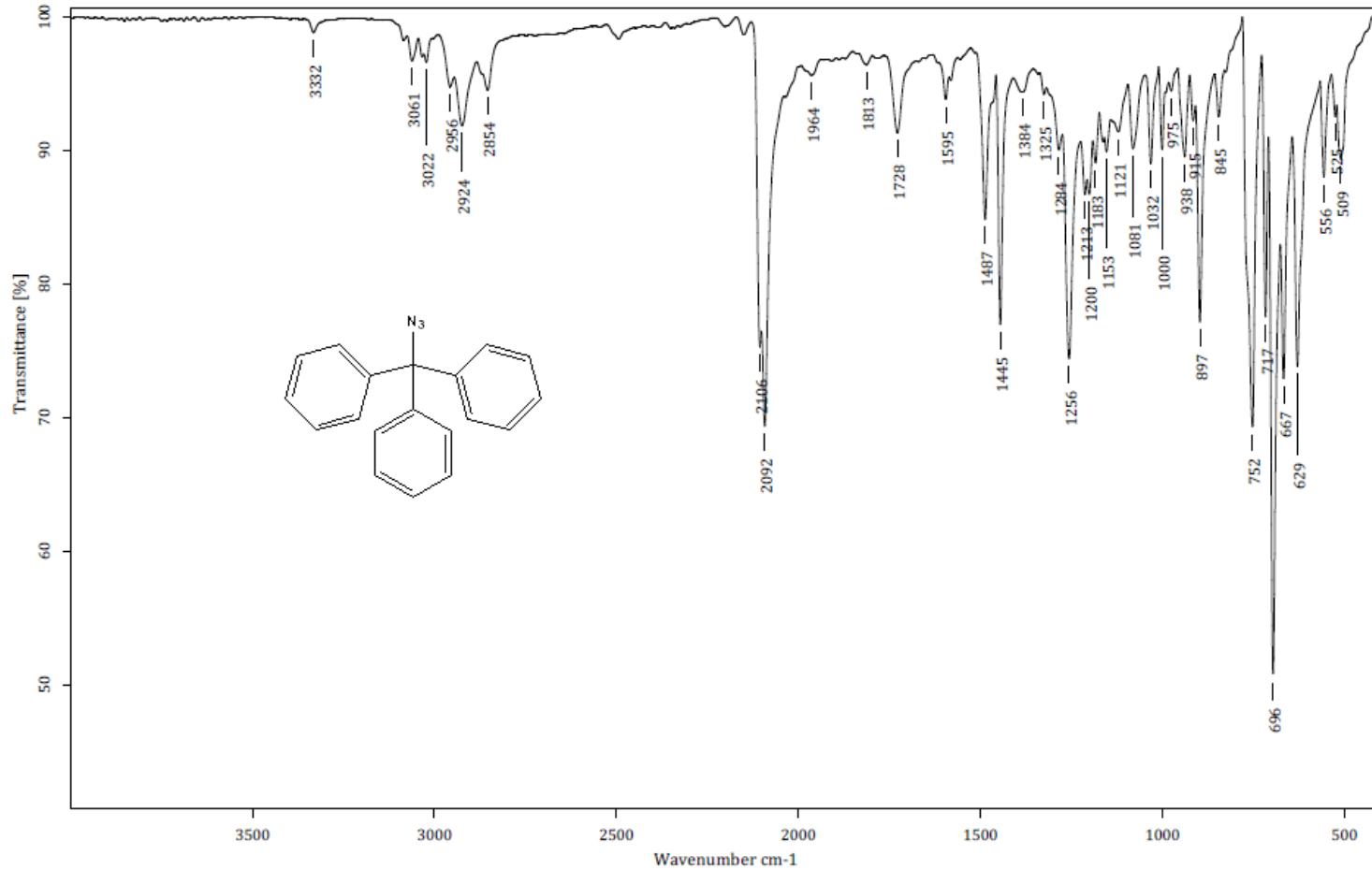
- 18.- Layton-Tovar CF, Cuevas-Yañez E, Velasco-Montejo BE, Mendieta-Zerón H (2014) High susceptibility of *Candida albicans* ATCC 10231 to tetrahydrofuranosyl-1,2,3-triazoles obtained by click chemistry. *Bolivian J Chem* 31: 15-21.
- 19.- Velasco BE, López-Téllez G, González-Rivas N, García-Orozco I, Cuevas-Yañez E (2013) Catalytic activity of dithioic acid copper complexes in the alkyne-azide cycloaddition. *Can J Chem* 91: 292-299.
- 20.- Zou Y, Zhao Q, Liao J, Hua H, Yu S, Chai X, Xu M, Wu Q (2012) New triazole derivatives as antifungal agents: Synthesis via click reaction, in vitro evaluation and molecular docking studies. *Bioorg Med Chem Lett* 22: 2959-2962.
- 21.-Pore VS, Aher NG, Kumar M, Shukla PK (2006) Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. *Tetrahedron* 62: 11178-11186.
- 22.- Aher NG, Pore VS, Mishra NN, Kumar A, Shukla PK, Sharma A, Bhat MK (2009) Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg Med Chem Lett* 19: 759-763.
- 23.-Wang S, Zhang L, Jin Y, Tang JH, Su H, Yu S, Ren H (2014) Synthesis and Evaluation of Some Substituted Heterocyclic Fluconazole Analogues as Antifungal Agents. *Asian J Chem* 26: 2362-2364.
- 24.- Pore VS, Jagtap MA, Agalave SG, Pandey AK, Siddiqi MI, Kumar V, Shukla PK (2012) Synthesis and antifungal activity of 1,5-disubstituted-1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Med Chem Commun* 3: 484-488.

ANEXO 3. ESPECTROS

ESPECTRO INFRARROJO TRIFENILMETILAZIDA



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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. M. García\Ana Estrada\2598_LTC.0

Azida-01

Sólido

21-10-2019

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

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

ESPECTRO MASAS TRIFENILMETILAZIDA



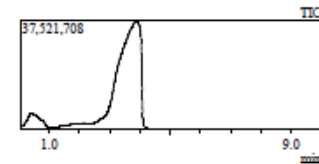
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



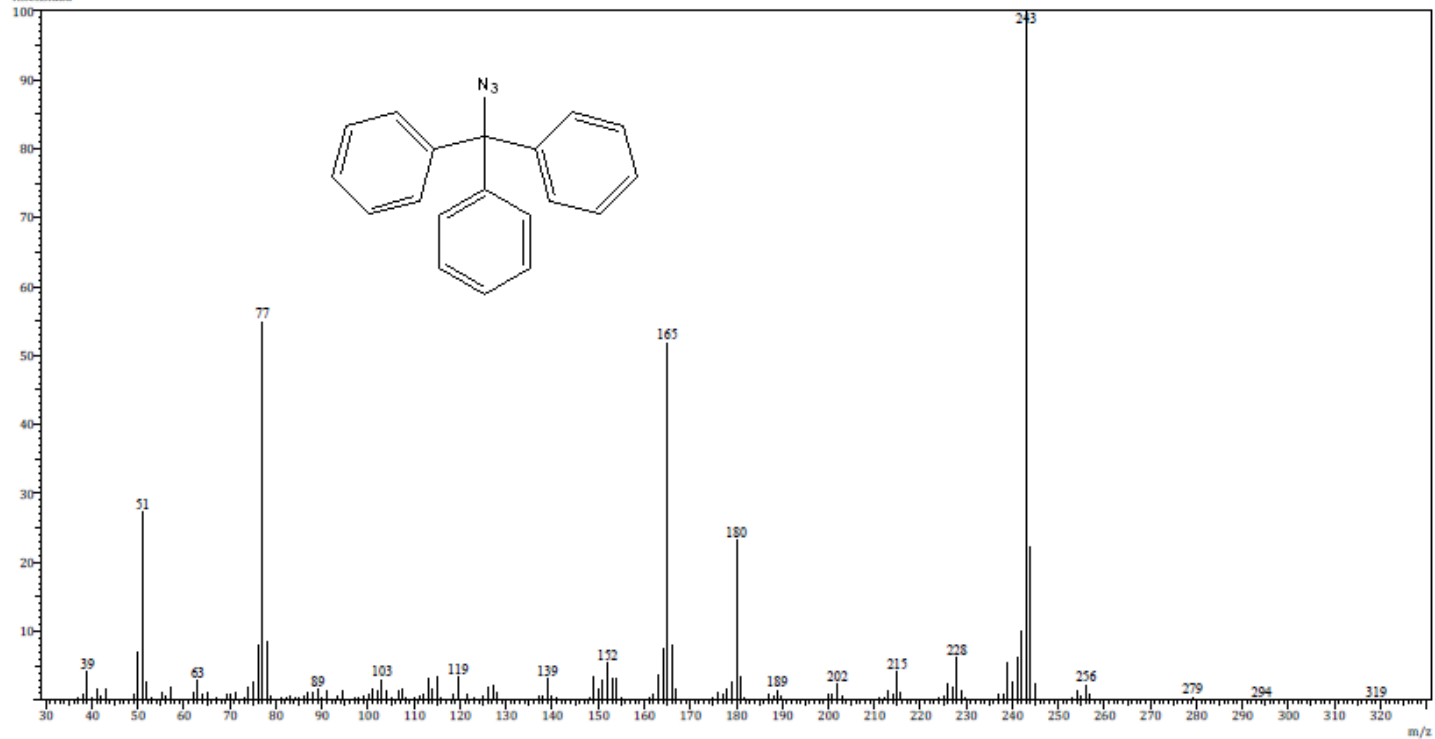
Información del Análisis

Fecha:	10/30/2019 2:12:31 PM	Investigador:	Dr. Marco A. García
Número de registro:	3573	Data File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Marco A. García\Ana K. Estrada\3573_LTC.qgd
Nombre de la muestra:	Azida-01	Method File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tipo de muestra:	Sólido	Tuning File:	C:\GCMSolution\System\Tune1\30102019-1.qgt
Descripción de la muestra:	C19H15N3, PM. 285, P.F. 61-62°C	Analizado por:	M. en C. Lizbeth Triana Cruz
Modo de inyección:	DI		
Modo de ionización:	EI		



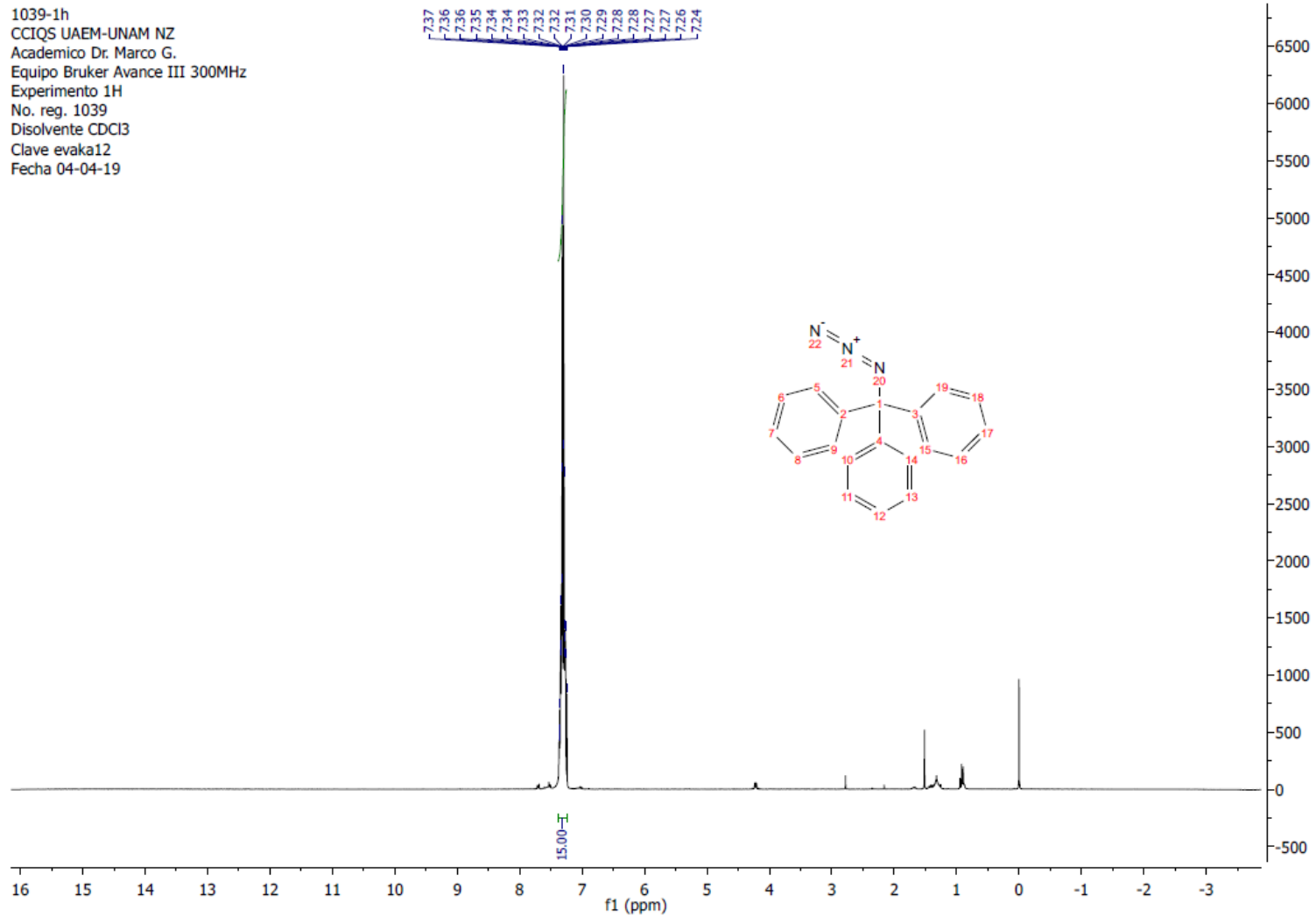
Espectro

Line#1 RTime3.910(Scan#:773)
Intensidad

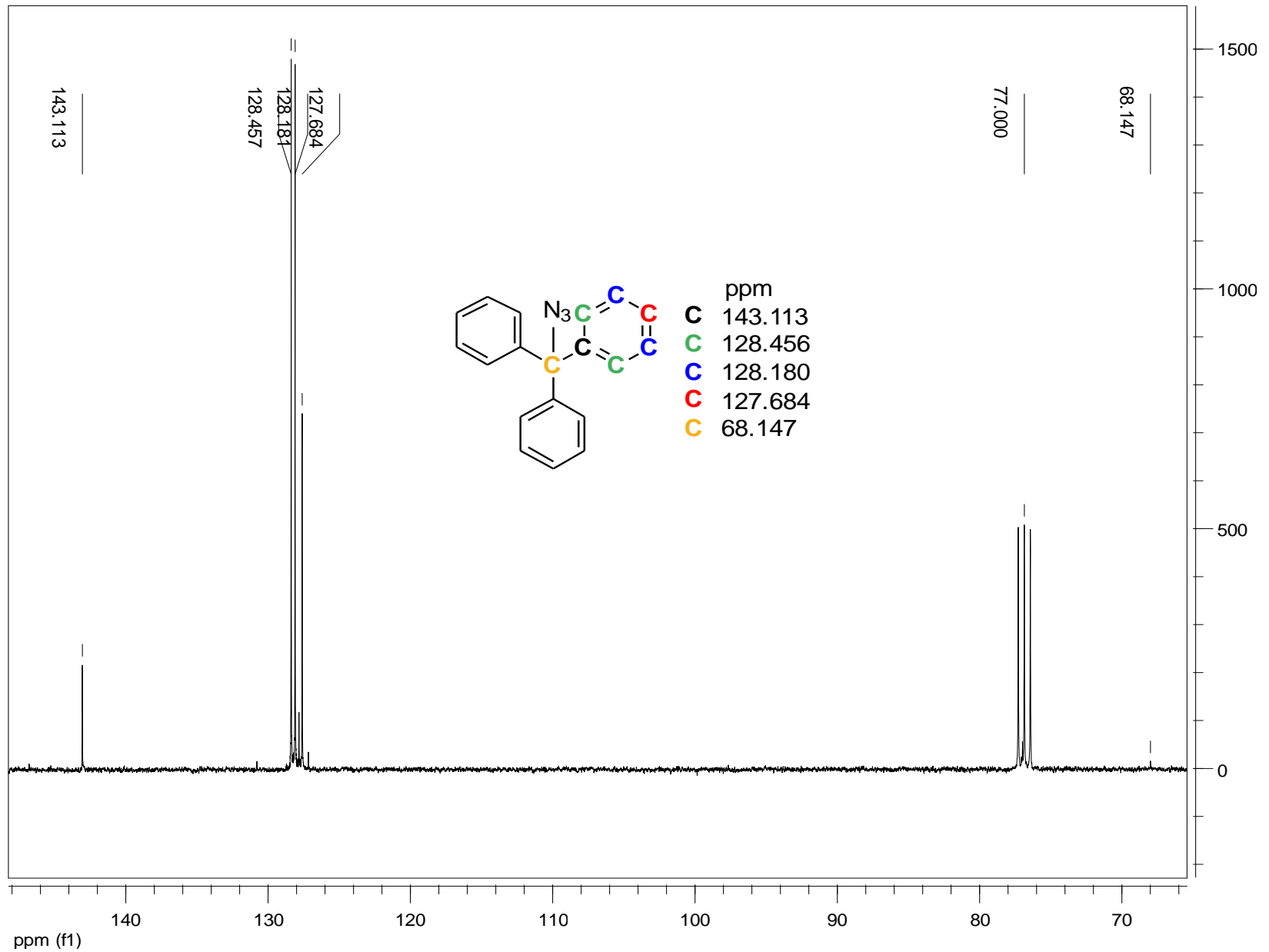


ESPECTRO RMN ¹H TRIFENILMETILAZIDA

1039-1h
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. Marco G.
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 1H
No. reg. 1039
Disolvente CDCl₃
Clave evaka12
Fecha 04-04-19



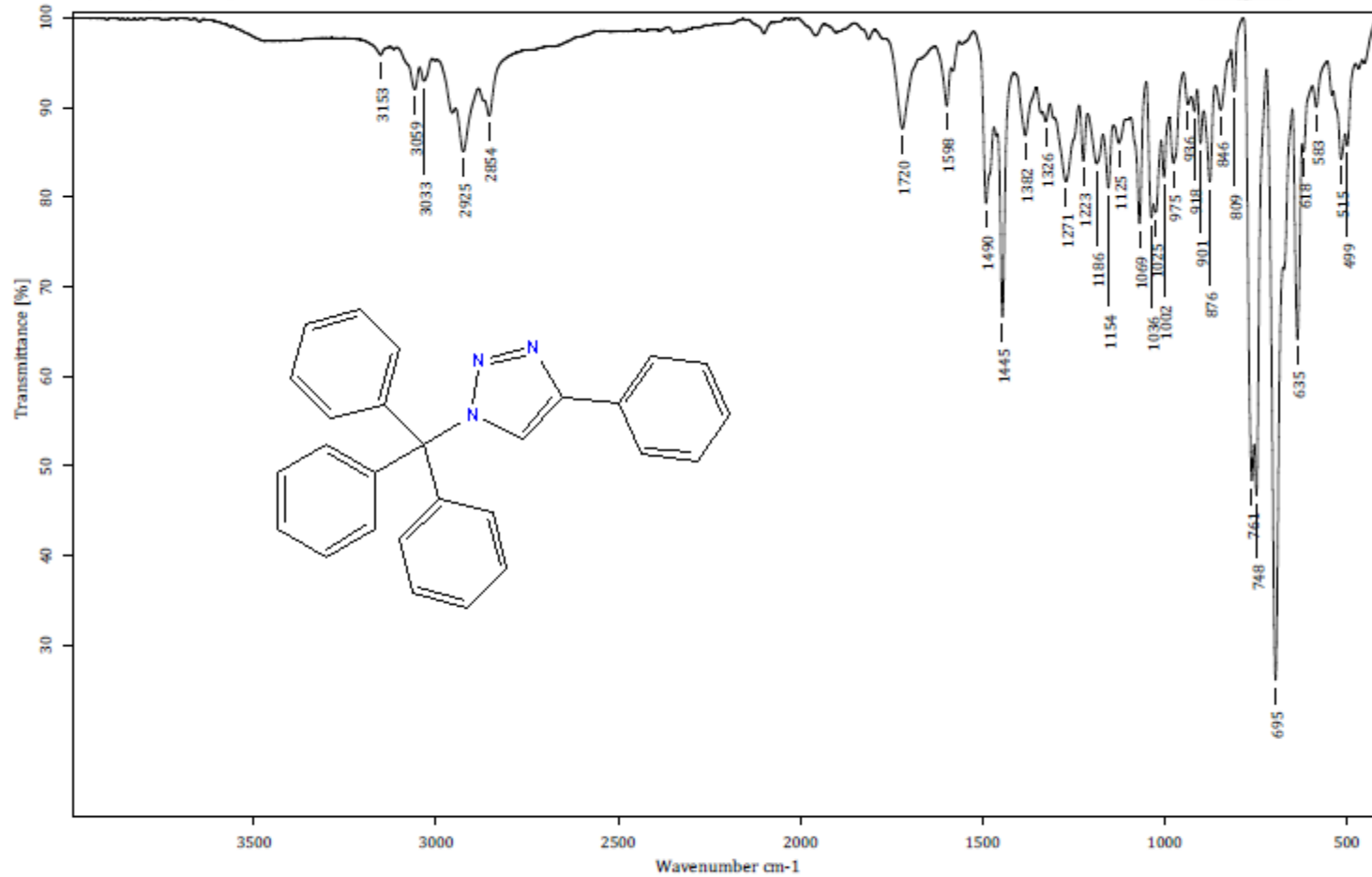
ESPECTRO RMN ¹³C
TRIFENILMETILAZIDA



ESPECTRO INFRARROJO 4-FENIL-1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL



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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. M. García\Ana Estrada\2750_LTC.0

TRI-TA-01

Sólido

16-01-2020

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

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

ESPECTRO MASAS

4-FENIL-1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

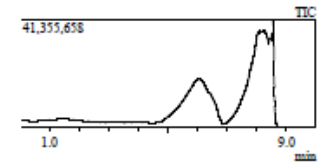
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

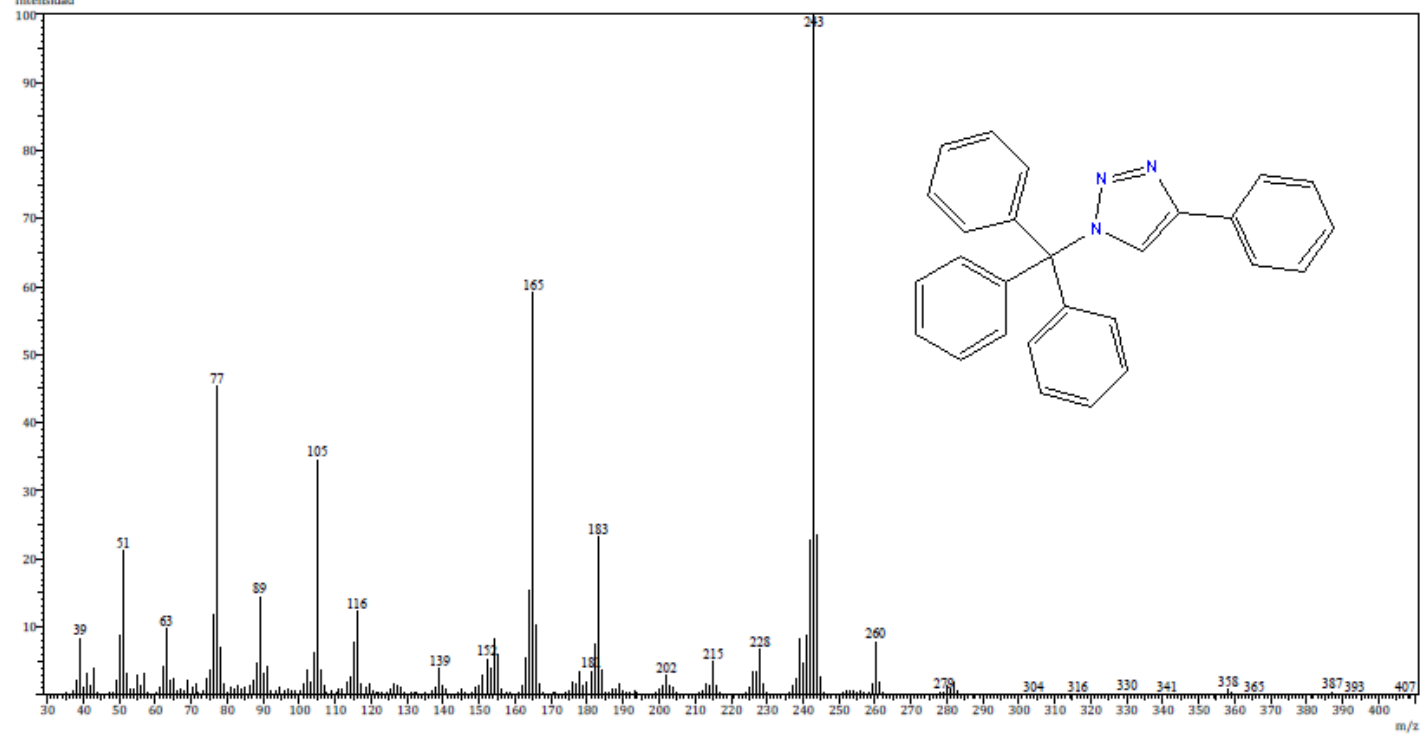
Fecha: 6/14/2019 1:06:31 PM
Número de registro: 3422
Nombre de la muestra: VOP-Triazol
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₇H₂₁N₃, PM 387 g/mol, P.F 180 °C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Marco A. García
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Marco A. García\Ana K. Estrada\3422.LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.qm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\14062019-2.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

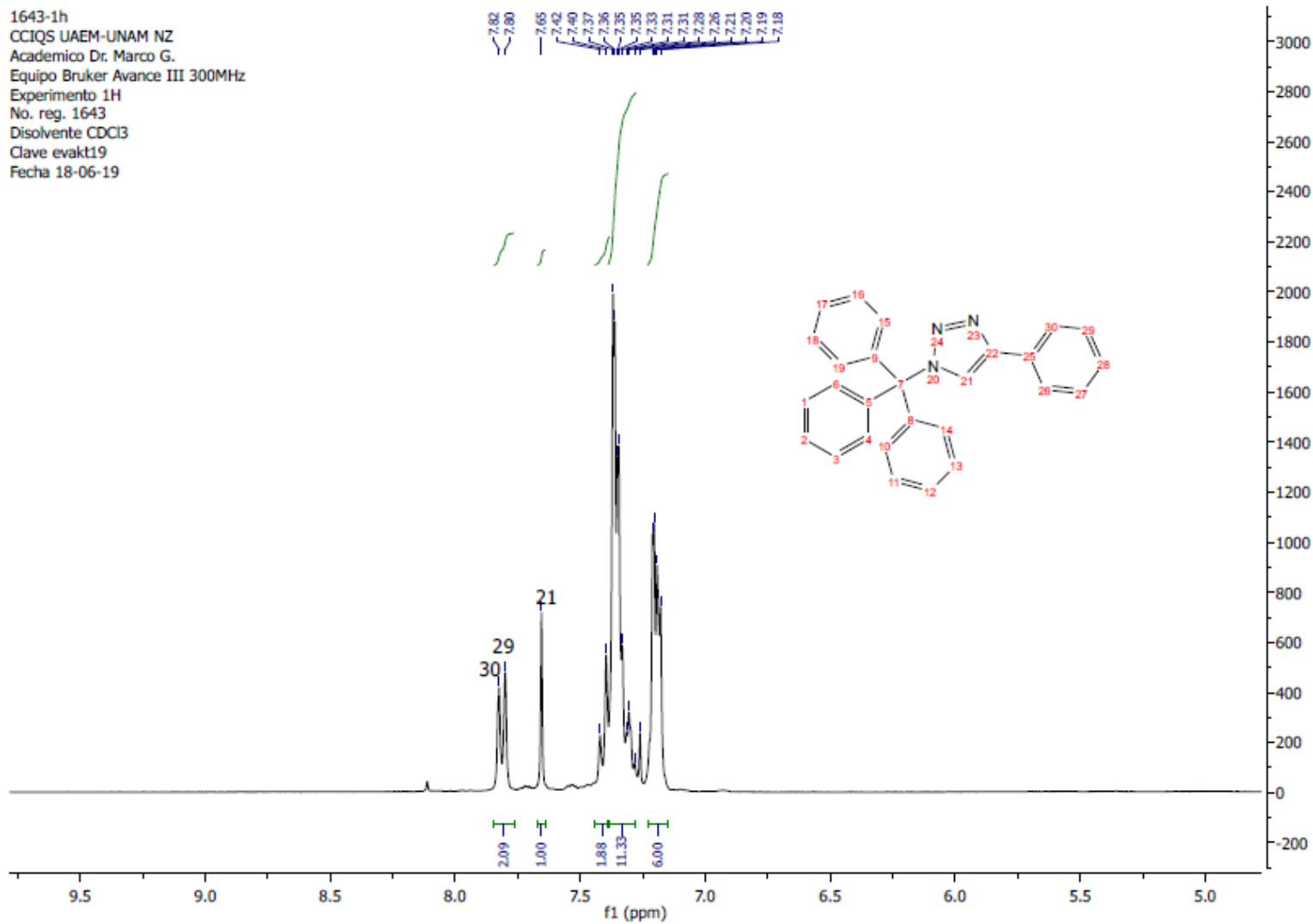
Line#1 RTime:8.565(Scan#:1704)



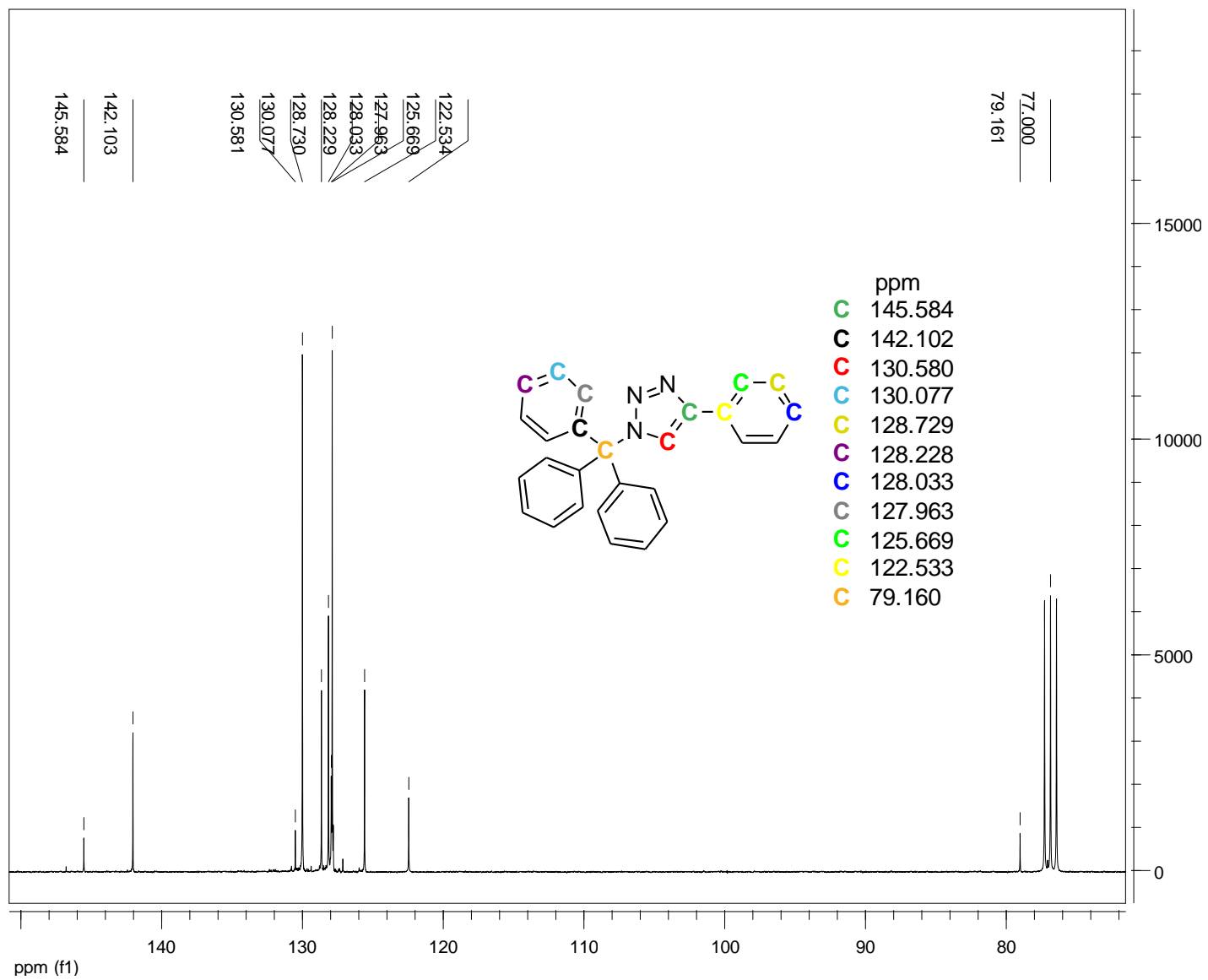
ESPECTRO ¹H RMN 4-FENIL-1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL

1643-1h
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. Marco G.
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 1H
No. reg. 1643
Disolvente CDCl3
Clave evakt19
Fecha 18-06-19

ES
PE
CT



ESPECTRO ^{13}C RMN
4-FENIL-1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL

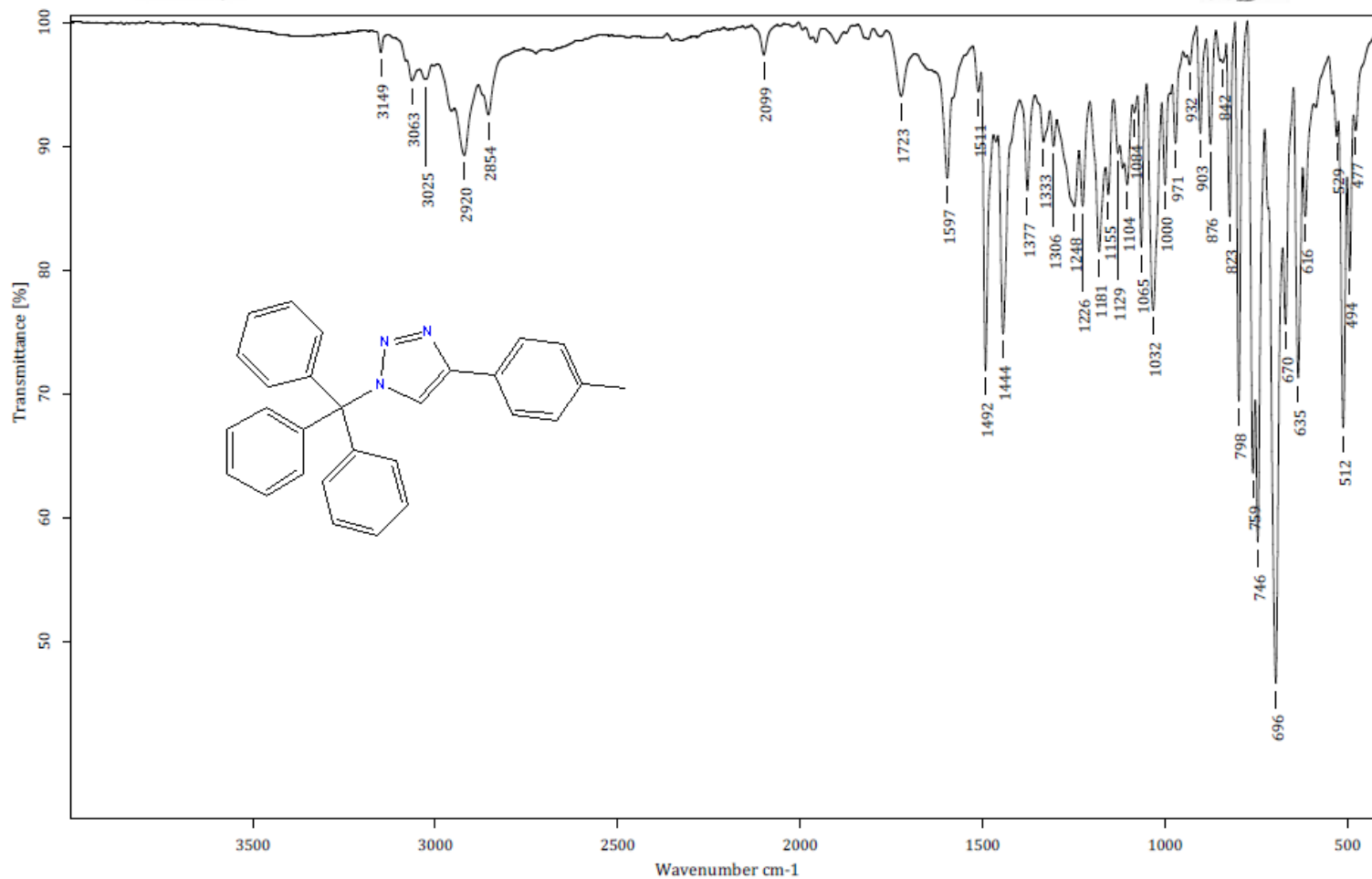


RO INFRARROJO

4- (P-TOLIL) -1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL



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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. M. García\Ana Estrada\2599_LTC.0

TRI-TA-03

Sólido

21-10-2019

66

ESPECTRO MASAS

4- (P-TOLIL) -1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL

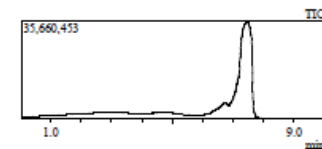


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

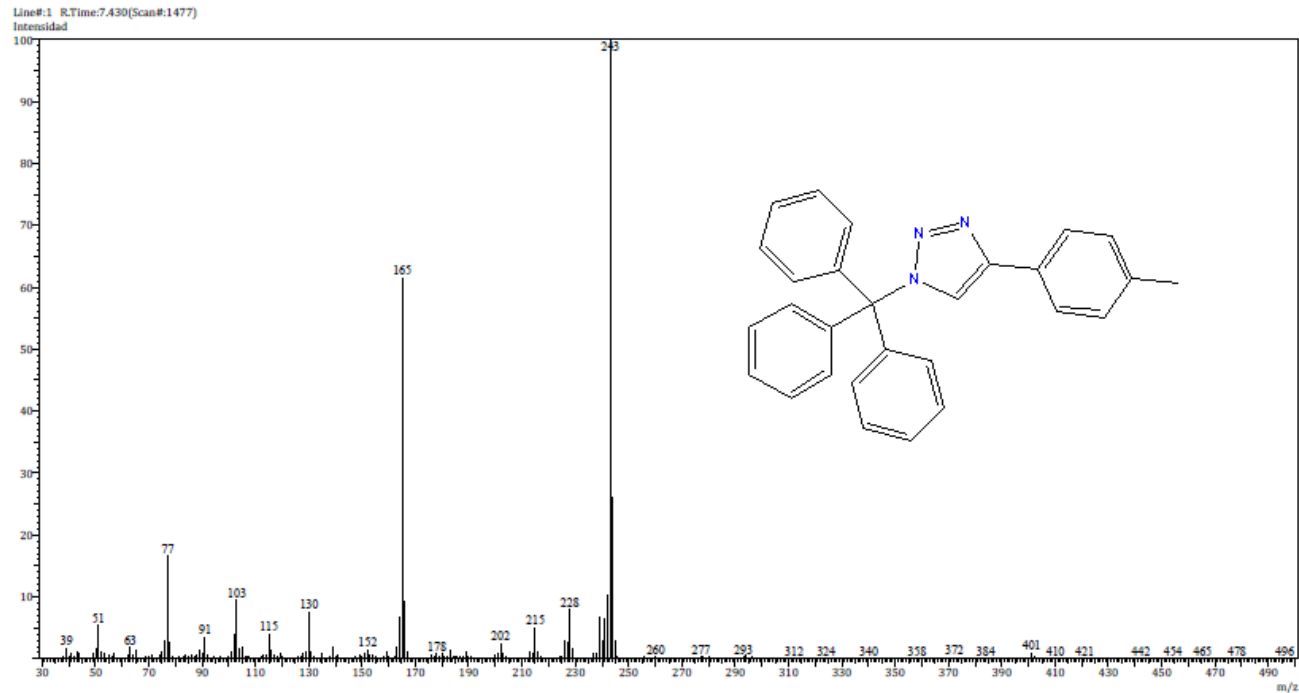


Información del Análisis

Fecha: 10/30/2019 12:45:26 PM Investigador: Dr. Marco A. García
Número de registro: 3572 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Marco A. García\Ana K. Estrada\3572_LTC.agg
Nombre de la muestra: TRI-TA-03 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.agg
Tipo de muestra: Sólido Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\30102019-1.agg
Descripción de la muestra: C₂₈H₂₃N₃, PM. 401, P.F. 140°C Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

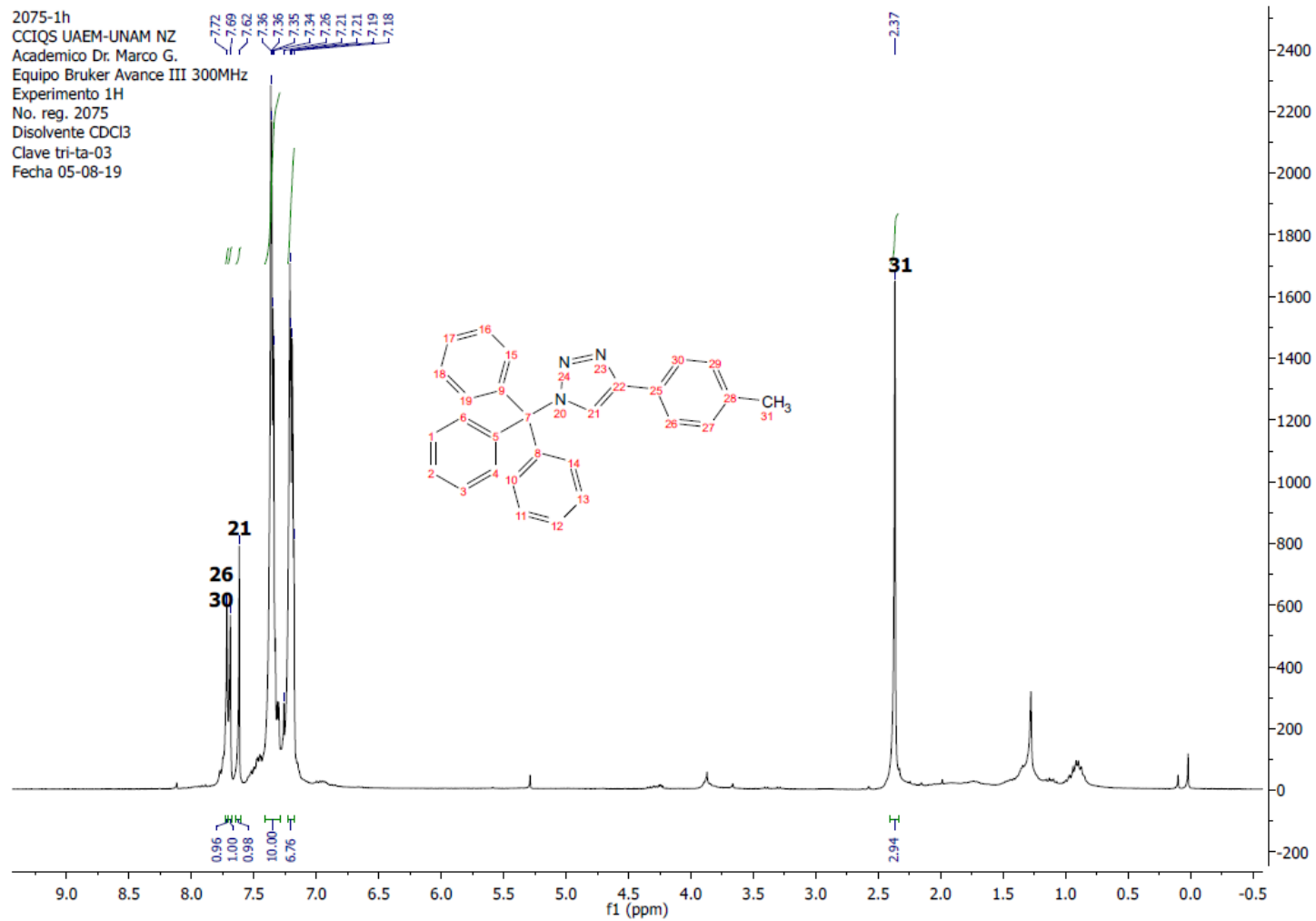


Espectro



ESPECTRO ¹H RMN

4- (P-TOLIL) -1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL



ESPECTRO ¹³C RMN 4-(P-TOLIL)-1-TRITIL-1H-1,2,3-TRIAZOL

