



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis, caracterización y pruebas citotóxicas  
en diversas líneas celulares cancerosas de  
compuestos de derivados esteroidales 1-4-1,2,3-  
triazol-testosterona.**

**Tesis**

Que para obtener el título de  
INGENIERO QUÍMICO

**P R E S E N T A**

Isaac Rodríguez Victoria

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Jaime Daniel Canseco González



Ciudad Universitaria, CDMX, 2024.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE: PROF. MÉNDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL.**

**VOCAL: PROF. MORALES MORALES DAVID.**

**SECRETARIO: PROF. CANSECO GONZÁLEZ JAIME DANIEL.**

**1ER. SUPLENTE: PROF. FLORES HERNÁNDEZ RICARDO.**

**2º SUPLENTE: PROF. PÉREZ DÍAZ JOSÉ OSCAR HUMBERTO.**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**-LABORATORIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y SERVICIO  
AGROALIMETARIO Y FORESTAL (LANISAF).**

**-INSTITUTO DE QUIMÍCA, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA**

**Dr. JAIME DANIEL CANSECO GONZÁLEZ. \_\_\_\_\_.**

**SUSTENTANTE**

**ISAAC RODRÍGUEZ VICTORIA. \_\_\_\_\_.**

## **Agradecimientos:**

A la [Facultad de Química](#) de mi querida [Universidad Nacional Autónoma de México](#) por brindarme la maravillosa oportunidad de formarme y desarrollarme profesionalmente.

A mi asesor, el [Dr. Jaime Daniel Canseco González](#) por aceptarme en su grupo de trabajo, por su gran apoyo, comprensión y paciencia; y por facilitar todo lo necesario para el desarrollo de este trabajo.

Al [Dr. Alejandro Dorazco González](#) por toda la su ayuda y apoyo en la realización de este trabajo.

Al [Dr. David Morales Morales](#) por todo su apoyo para este trabajo y brindar más de una vez la mano para poder conseguir esta meta.

A la [M. en C. María Teresa Abdulia Ramírez Apan](#) por gran aporte en las determinaciones de citotoxicidad en líneas cancerosas humanas.

Al [LANISAF-Universidad Autónoma Chapingo](#) por financiar parcialmente esta investigación.

Al [M. en C. Simón Hernández Ortega](#) por la obtención de los datos de difracción y refinamiento de rayos X para la estructura cristalina y fomentarme la inquietud por la química orgánica.

A la [Dra. Adriana Romo Pérez](#) por su asistencia técnica.

Al [M. en C. Jaime Gerardo Fierro Arias](#) por el apoyo constante, por nunca dejar de creer y gestionar que pudiera rodearme de personas tan talentosas.



Rien ne vous tue un homme comme d'être obligé  
de représenter un pays.

JACQUES VACHÉ, *carta a André Breton*

## CONTENIDO

1. ANTECEDENTES.....	13
1.1  Cáncer.....	15
1.2  Reacción de Huisgen.....	17
1.3  Azidas Orgánicas.....	19
1.3.1  Síntesis de Azidas Orgánicas.....	20
1.4  Etisterona.....	21
1.4.1  Hormonas Esteroides.....	21
1.4.2  Colesterol.....	25
1.4.3  Progestinas.....	25
1.4.4  Etisterona.....	28
1.5  Química Clic.....	29
1.5.1  Inicios de la Química Clic.....	30
1.5.2  Mecanismo de Reacción.....	31
1.5.2  Química Clic sin catalizadores y Química Bioortogonal.....	35
1.6  Triazoles.....	37
1.6.1  Compuestos 1,2,4-Triazol.....	39
1.6.2  Compuestos 1,2,3-Triazol.....	41
1.7  Agentes anticancerígenos.....	42
1.7.1  Hormonas Esteroidales.....	43
1.7.2  1,2,3-triazol.....	45
1.7.3  Compuestos híbridos 1,2,3-Triazol – Hormonas Esteroidales.....	46
2. OBJETIVOS.....	47
2.1  Objetivo General.....	47
2.2  Objetivos Particulares.....	47
3. Desarrollo experimental.....	48
3.1  Materiales y Equipos.....	48
3.2  Síntesis de compuestos.....	49
4. CARACTERIZACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	57
4.1  Síntesis de los compuestos esteroidales 1-6.....	57
4.2  Caracterización de los compuestos 1-6.....	57
4.2.1  Espectrometría de Masas de los compuestos 1-6.....	58
4.2.2  Resonancia Magnética Nuclear.....	58
4.2.3  Rotación óptica de los compuestos 1, 3 y 5.....	61
4.2.4  Cristalografía por difracción de rayos X del compuesto 1.....	62
4.3  Actividad citotóxica de los compuestos 1-6.....	63

4.3.1	Resultados por líneas celulares .....	65
4.3.2	Resultados por compuestos sintetizados 1-6.....	68
4.3.3	Resultados de citotoxicidad IC50%.....	70
4.4	Discusión de resultados.....	72
5.	CONCLUSIONES.....	77
6.	REFERENCIAS.....	78
7.	APÉNDICE A.....	83
7.1	<sup>1</sup> H-NMR in CDCl <sub>3</sub> at 400/300 MHz.....	84
7.2	<sup>13</sup> C-NMR in CDCl <sub>3</sub> at 100/75 MHz.....	90
7.3	Espectrometría de Masas de Baja Resolución-DART <sup>+</sup> .....	96
7.4	Fragmentos de los compuestos halogenados (2-5) por LRMS-DART <sup>+</sup> .....	101
7.5	RMSD entre ligandos optimizados B3LYP y estructura cristalina de rayos X... ..	101
7.6	Datos cristalinos y refinamiento de estructura para Comp. 1.....	102
7.7	Refinamiento de la estructura molecular del compuesto 1.....	110
7.8	Resultados de FT-IR de los Compuestos 1 a 6.....	111

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Tasas de incidencias de cáncer en el 2020 a nivel mundial. ....	13
<b>Figura 2.</b> Cicloadición (3+2) de 1,3-dipolos “a-b-c” y dipolarófilos “d-e” a heterociclos. ...	18
<b>Figura 3.</b> Reacción de Huisgen. ....	18
<b>Figura 4.</b> Estructuras resonantes de las azida. ....	20
<b>Figura 5.</b> Localización de las variantes para síntesis de azidas. ....	20
<b>Figura 6.</b> Reacción de desaminación. ....	20
<b>Figura 7.</b> Nomenclatura del ciclopentanoperhidrofenantreno. ....	21
<b>Figura 8.</b> Molécula de 1(10),2,4-Estratrieno-3,17β-diol.....	23
<b>Figura 9.</b> Moléculas C-Nor-androstano y de 19-Nor-17α-metil-5-pregnen-3-20-ona. ....	23
<b>Figura 10.</b> Molécula de 4a-homo-androstano. ....	23
<b>Figura 11.</b> Moléculas de cis y trans-9,10-seco-5,7,10(19)-colestatrien-3b-ol. ....	24
<b>Figura 12.</b> Molécula de 6,8-ciclo-androstano. ....	24
<b>Figura 13.</b> Molécula de 17α-metil-5α-androstano-[3,2-c]pirazol-17β-ol. ....	24
<b>Figura 14.</b> Molécula de 17β-Hidroxi-17α-metil-2-oxa-5α-androstan-3-ona. ....	25
<b>Figura 15.</b> Hormonas esteroideas a partir del colesterol.....	26
<b>Figura 16.</b> Síntesis de Etisterona a partir de DHEA. ....	29
<b>Figura 17.</b> Cicloadición [3+2] térmica y catalizada por cobre de azidas y alquinos. ....	30
<b>Figura 18.</b> Primer mecanismo de la reacción de “Química clic” catalizada por Cu(I). ....	31
<b>Figura 19.</b> Graficas de una reacción CuAAC con y sin catalizador - Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> . ....	32
<b>Figura 20.</b> Mecanismo de la reacción de CuAAC con dos intermedios de cobre. ....	33
<b>Figura 21.</b> Reactividad del intermedio cobre-triazol. ....	34
<b>Figura 22.</b> Cicloadición de azida-alquino promovida por tensión (SPAAC). ....	35
<b>Figura 23.</b> Fórmulas estructurales de azoles neutros no sustituidos. ....	38
<b>Figura 24.</b> 1,2,4-Triazol. ....	39
<b>Figura 25.</b> Tautomería del 1,2,4-Triazol. ....	40
<b>Figura 26.</b> Trapidil-1,2,4-triazolo-[1,5,α]-piridina. ....	41
<b>Figura 27.</b> 1,2,3-triazol. ....	41
<b>Figura 28.</b> Deslocalización de los dobles enlaces respecto a los sustituyentes. ....	42
<b>Figura 29.</b> Tautomería del 1,2,3-Triazol. ....	42
<b>Figura 30.</b> Medicamentos contra el cáncer con estructuras esteroideale. ....	44
<b>Figura 31.</b> Eplerenona y Paricalcitol.....	44
<b>Figura 32.</b> Complejo de platino. ....	45
<b>Figura 33.</b> Medicamentos contra el cáncer con 1,2,3-Triazol. ....	45
<b>Figura 34.</b> Compuesto de Bandy et al. <sup>[8]</sup> ....	46
<b>Figura 35.</b> Azidobenceno. ....	49
<b>Figura 36.</b> Compuesto 1.....	50
<b>Figura 37.</b> Compuesto 2.....	51
<b>Figura 38.</b> Compuesto 3.....	52
<b>Figura 39.</b> Compuesto 4.....	53
<b>Figura 40.</b> Compuesto 5.....	54
<b>Figura 41.</b> Azida-4-(4-metilfenoxi)-benceno. ....	55
<b>Figura 42.</b> Compuesto 6.....	56
<b>Figura 43.</b> Compuestos esteroideales ligados a 1,4-1,2,3-triazoles <sup>1</sup> H RMN. ....	59
<b>Figura 44.</b> Compuestos esteroideales ligados a 1,4-1,2,3-triazoles <sup>13</sup> C RMN. ....	60
<b>Figura 45.</b> Estructura molecular del compuesto 1.....	62
<b>Figura 46.</b> NHC-Au(I)-Estisterona. ....	75
<b>Figura 47.</b> Estructura general de los dimeros de Karatavuk et al. ....	76

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Tasa de defunciones por tumores malignos en México durante el 2020. ....	14
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de Hormonas Esteroidales. ....	22
<b>Tabla 3.</b> Rendimiento de la reacción. ....	57
<b>Tabla 4.</b> Fragmentos de los compuestos obtenidos en LRMS-DART <sup>+</sup> . ....	58
<b>Tabla 5.</b> Comparación de resultados de <sup>1</sup> H RMN de los compuestos sintetizados. ....	59
<b>Tabla 6.</b> Comparación de resultados de <sup>13</sup> C RMN de los compuestos sintetizados. ....	60
<b>Tabla 7.</b> Valores de FTIR para los enlaces de los compuestos obtenidos. ....	61
<b>Tabla 8.</b> Rotación óptica. ....	61
<b>Tabla 9.</b> Refinamiento de estructura y datos del cristal para compuesto <b>1</b> . ....	63
<b>Tabla 10.</b> Inhibición del crecimiento (%) para etisterona y los compuestos <b>1-6</b> . ....	64
<b>Tabla 11.</b> Porcentaje de Inhibición celular. ....	74

## ÍNDICE DE GRAFICAS

<b>Gráfica 1.</b> % de inhibición de las líneas celulares por cada compuesto <b>1-6</b> . ....	64
<b>Gráfica 2.</b> % de inhibición del <b>grupo I</b> de líneas celulares para cada compuesto <b>1-6</b> . ....	66
<b>Gráfica 3.</b> % de inhibición del <b>grupo II</b> de líneas celulares para cada compuesto <b>1-6</b> . ....	67
<b>Gráfica 4.</b> % inhibición <b>grupo III</b> de los comp. <b>1, 4 y 6</b> para cada línea celular. ....	69
<b>Gráfica 5.</b> % inhibición del <b>grupo IV</b> de los compuestos <b>2, 3 y 5</b> para cada línea celular. ....	69
<b>Gráfica 6.</b> Cantidad de compuestos <b>3 y 5</b> para inhibir el 50% de K-562 y SKLU-1. ....	70
<b>Gráfica 7.</b> IC <sub>50%</sub> de la líneas celulares respecto a los compuestos <b>3 y 5</b> . ....	71
<b>Gráfica 8.</b> IC <sub>50%</sub> de los compuestos en ambas líneas celulares. ....	71

## ÍNDICE DEL APÉNDICE

<b>Apéndice 1.</b> Front Cover-ChemMedChem 8/2023. <sup>[66]</sup> .....	83
<b>Apéndice 2.</b> <sup>1</sup> H-NMR del compuesto <b>1</b> .....	84
<b>Apéndice 3.</b> <sup>1</sup> H-NMR del compuesto <b>2</b> .....	85
<b>Apéndice 4.</b> <sup>1</sup> H-NMR del compuesto <b>3</b> .....	86
<b>Apéndice 5.</b> <sup>1</sup> H-NMR del compuesto <b>4</b> .....	87
<b>Apéndice 6.</b> <sup>1</sup> H-NMR del compuesto <b>5</b> .....	88
<b>Apéndice 7.</b> <sup>1</sup> H-NMR del compuesto <b>6</b> .....	89
<b>Apéndice 8.</b> <sup>13</sup> C-NMR para el compuesto <b>1</b> .....	90
<b>Apéndice 9.</b> <sup>13</sup> C-NMR del compuesto <b>2</b> .....	91
<b>Apéndice 10.</b> <sup>13</sup> C-NMR del compuesto <b>3</b> .....	92
<b>Apéndice 11.</b> <sup>13</sup> C-NMR del compuesto <b>4</b> .....	93
<b>Apéndice 12.</b> <sup>13</sup> C-NMR del compuesto <b>5</b> .....	94
<b>Apéndice 13.</b> <sup>13</sup> C-NMR del compuesto <b>6</b> .....	95
<b>Apéndice 14.</b> LRMS-DART <sup>+</sup> del compuesto <b>2</b> .....	96
<b>Apéndice 15.</b> LRMS-DART <sup>+</sup> del compuesto <b>3</b> .....	97
<b>Apéndice 16.</b> LRMS-DART <sup>+</sup> del compuesto <b>4</b> .....	98
<b>Apéndice 17.</b> LRMS-DART <sup>+</sup> del compuesto <b>5</b> .....	99
<b>Apéndice 18.</b> LRMS-DART <sup>+</sup> del compuesto <b>6</b> .....	100
<b>Apéndice 19.</b> Tabla de Fragmentos de los compuestos ( <b>2-5</b> ) por LRMS-DART <sup>+</sup> .....	101
<b>Apéndice 20.</b> Tabla RMSD entre ligandos para B3LYP y estructura cristalina rayos X.....	101
<b>Apéndice 21.</b> Tabla de datos cristalinos y refinamiento de la estructura para <b>1</b> .....	102
<b>Apéndice 22.</b> Tabla de coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento de <b>1</b> ... ..	103
<b>Apéndice 23.</b> Tabla de longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para <b>1</b> .....	104
<b>Apéndice 24.</b> Tabla de parámetros de desplazamiento anisotrópico (Å <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) para <b>1</b> .....	107
<b>Apéndice 25.</b> Tabla de coordenadas de H y parámetros de desplazamiento para <b>1</b> .....	108
<b>Apéndice 26.</b> Tabla de enlaces de hidrógeno para <b>1</b> [Å y °].....	109
<b>Apéndice 27.</b> Estructura molecular de <b>1</b> .....	110
<b>Apéndice 28.</b> . FT-IR del compuesto <b>1</b> .....	111
<b>Apéndice 29.</b> FT-IR del compuesto <b>2</b> .....	112
<b>Apéndice 30.</b> FT-IR del compuesto <b>3</b> .....	113
<b>Apéndice 31.</b> FT-IR del compuesto <b>4</b> .....	114
<b>Apéndice 32.</b> FT-IR del compuesto <b>5</b> .....	115
<b>Apéndice 33.</b> FT-IR del compuesto <b>6</b> .....	116

## LISTA DE ABREVIATURAS

CuAAC = Cicloadición azida alquino catalizada por Cu (I), por sus siglas en inglés.  
DART<sup>+</sup> = Análisis Directo en Tiempo Real polaridad positiva, por sus siglas en inglés.  
LRMS-DART<sup>+</sup> = Espectrometría de Masas de Baja Resolución-DART<sup>+</sup>, por sus siglas en inglés.  
FTIR = Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier, por sus siglas en inglés.  
GCO = Observatorio global del cáncer, por sus sigla en inglés.  
OMS (WHO) = Organización Mundial de la Salud (por sus sigla en inglés).  
EE. UU. = Estados Unidos.  
OPS = Organización Panamericana de la Salud.  
SNC = Sistema nervioso central.  
CDMX = Ciudad de México.  
ASC = Sociedad Americana de Cáncer, por sus siglas en inglés.  
UV = Ultravioleta.  
MRI = Imagen por resonancia magnética, por sus siglas en inglés.  
UIPAC = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés.  
<sup>t</sup>BuONO = Nitrito de *tert*-butilo.  
DMF = Dimetilformamida.  
Δ = Calor.  
No C<sup>12</sup> = Numero de carbonos.  
Ac. = Acido.  
CL = Cuerpo Lúteo.  
Aprox. = Aproximadamente.  
DHEA = Deshidroepiandrosterona.  
DHEAS = Sulfato de deshidroepiandrosterona.  
°C = Grados Celsius.  
K = Kelvin  
QC = Química Clic.  
Cu Cat. = Catalizada por cobre.  
pH = potencial de Hidrogeno.  
RuAAC = Cicloadición azida alquino catalizada por Ru, por sus siglas en inglés.  
DFT = Teoría Funcional de Densidad, por sus sigla en inglés).  
CAACs = Carbenos alquil amino ciclicos.  
SPAAC = Cicloadición de azida-alquino promovida por tensión, por sus siglas en inglés.  
PBS = Tampón fosfato salino, por sus siglas en inglés.  
ADN = Ácido desoxirribonucleico.  
CCR = Cáncer de Colon Rectal.  
SN = Sustitución nucleofílica.  
pKa = - logaritmo de la constante de disociación acida Ka.  
SEAr = Sustitución electrofílica aromática.  
DHT = Dihidrotestosterona.  
LC = Línea celular.  
DU-145 y PC-3 = Línea celular de cáncer de próstata.  
HEp-2 = Línea celular de cáncer de piel.  
SF-295 y U251 = Línea celular de cáncer del Sistema Nervioso Central.  
502713, HT 29 y HCT 15 = Línea celular de cáncer de colon rectal.  
A-549 y SKLU 1 = Línea celular de cáncer de pulmón.  
K562 = Leucemia.  
MCF7 = Línea celular de cáncer de mama.  
COS 7 = Línea celular de riñón de mono verde.  
HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución, por sus siglas en inglés.

UPLC = Cromatografía líquida de ultra resolución, por sus siglas en inglés.

PTFE = Politetrafluoroetileno.

Si-TLC = Cromatografía en capa fina en sílice, por sus sigla en inglés.

$\text{CDCl}_3$  = Cloroformo deuterado.

DMSO = Sulfoxido de dimetilo.

Hz = Hertz.

d = Señal doble.

m = Señal múltiple/multiplete.

s = Señal simple.

t = Señal triple.

M = Molar.

m/z = Relación masa-carga.

g = gramos.

$\mu\text{g}$  = microgramos.

mg = miligramos.

mL = mililitros.

$\mu\text{L}$  = microlitros.

mmol = milimol.

ppm = partes por millón.

cm = centímetros.

nm = nanómetros.

mbar = milibar.

pur. = pureza.

Ta. = Temperatura ambiente.

NMR o RMN = Resonancia magnética nuclear, por sus siglas en inglés.

$^1\text{H}$ -RMN = Resonancia magnética Nuclear protónica.

$^{13}\text{C}$ -RMN = Resonancia magnética Nuclear  $^{13}\text{C}$  carbono.

MHz = Megahertz.

GHz = Gigahertz.

C=O = grupo carbonilo.

Alq = carbono de alqueno.

Trz = carbono de triazol.

Ar-X = carbono aromático con enlace a un halógeno.

Ar-O = carbono aromático con enlace a un oxígeno.

Ar-N = carbono aromático con enlace a un nitrógeno.

Trz-etis = carbono de triazol ligado a la molécula de etisterona.

Ar = carbono aromático.

CiPen-OH = carbono de un ciclopentano con enlace al alcohol.

CiPen = carbono de un ciclopentano.

CiHex = carbono de un ciclohexano.

Alif = carbono alifático.

A.P.M.M.50. = Anton Paar Modelo Monowave 50.

NCI = Instituto Nacional del Cáncer, de EE. UU., por sus siglas en inglés.

min = minutos.

hr = horas.

rpm = revoluciones por minuto.

p.e. = por ejemplo.

SRB = Sulforodamina B.

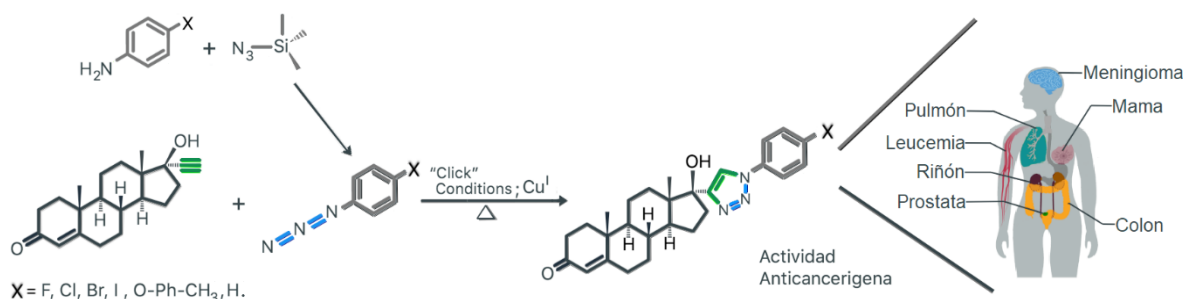
$\text{IC}_{50\%}$  = Concentración Inhibidora 50%.

$\mu\text{M}$  = micromol.

SAR = Relación estructura-actividad, por sus siglas en inglés.

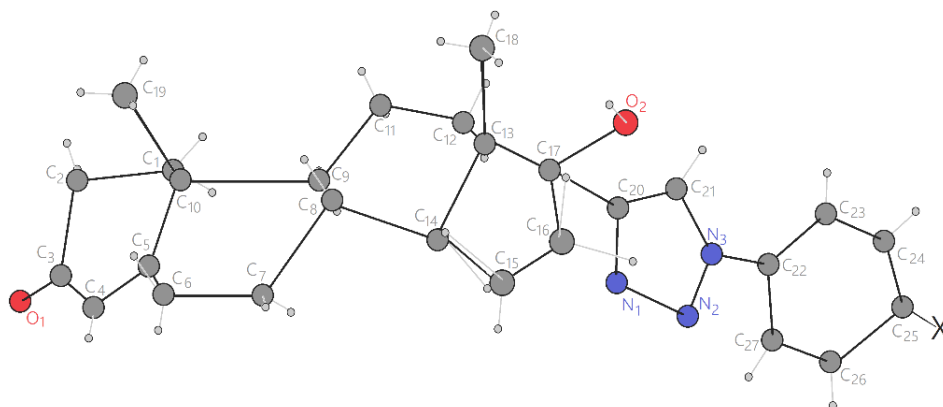


# Síntesis, caracterización y pruebas citotóxicas en diversas líneas celulares cancerosas de compuestos de derivados esteroidales 1-4-1,2,3-triazol-testosterona.



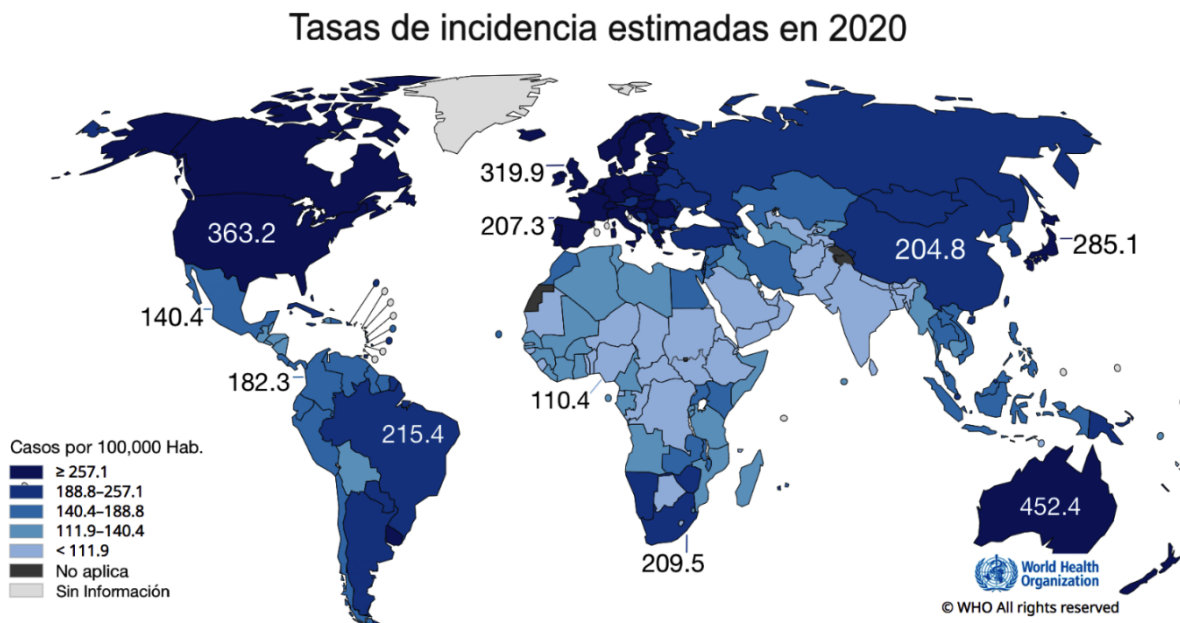
## RESUMEN

Se han sintetizado 6 nuevos compuestos derivados esteroidales 1-4-1,2,3-triazol-testosterona mediante la cicloadición azida alquino catalizada por Cu (I) (CuAAC) en un solo paso, satisfaciendo los criterios de lo que se conoce como química clic, partiendo de etisterona comercial y una gama de fenilazidas sustituidas en la posición *para*, donde se incluyeron los 4 miembros más comerciales de la familia de los halógenos. La caracterización de los 6 compuestos sintetizados se realizó por resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C; espectrometría de masas DART<sup>+</sup>, FTIR y para el primer compuesto por difracción de rayos X. Uno objetivos de este trabajo es observar la efectividad biológica de los compuestos mediante pruebas citotóxicas evaluando la actividad anticancerígena de los mismos en las siguientes líneas celulares: pulmón, leucemia, meningioma, colon, próstata, mama; la evaluación en células de riñón se utilizó como células control. Los resultados obtenidos mostraron que la actividad más alta es para el compuesto **(3)**, X=Cl obteniendo resultados anticancerígenos más altos para todas las líneas celulares estudiadas, los mejores de ellos fueron combatiendo el adenocarcinoma de leucemia (K562) y del adenocarcinoma de pulmón (SKLU 1). Los compuestos **(2)**, X=F y **(5)**, X=I también proporcionaron resultados nada despreciables sobre los carcinomas evaluados. Los resultados de los compuestos con halógeno (en la posición *para* del anillo bencénico en la posición 1 del 1,2,3-triazol) juega un papel crucial en la actividad anticancerígena de los compuestos de derivados esteroidales 1-4-1,2,3-triazol.



# 1. ANTECEDENTES

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo; en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones.<sup>[1]</sup> El Observatorio global del cáncer (GCO), organismo integrante de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuenta con un gran acervo de información estadística acerca de casos médicos y decesos atribuidos al cáncer por cada país o región en específico; en la **figura 1** se muestra la tasa de casos clínicos por cada 100,000 habitantes, observándose valores altos en la mayoría de los países con mayor desarrollo socioeconómico, por ejemplo Australia (con el mayor valor a nivel orbe, 452.4), EE.UU., Reino Unido, Japón y España; mientras que en los países con menor nivel en cuanto al desarrollo, los valores son menores. México se encuentra en la parte media baja de esta clasificación, por debajo de sus pares económicos en la región, Colombia y Brasil. En otras regiones en vías de desarrollo, observamos que Sudáfrica tiene un índice alto en los estándares del continente africano; un caso de estudio a seguir en un futuro es el de Nigeria, ya que se estima que a finales de esta década surja como la economía emergente más prolifera debido a la explotación de sus hidrocarburos, entre otros de sus recursos y que por el momento cuenta con un indicador bastante bajo, de 110.4 de casos/100,000 habitantes.<sup>[2]</sup>



**Figura 1.** Tasas de incidencias de cáncer en el 2020 a nivel mundial.<sup>[2]</sup>

Siendo el cáncer una enfermedad multifactorial, no es fácil poder determinar el porqué de esta tendencia; se podría explicar a partir de que, en los países de alto desarrollo, el consumo de productos procesados, tabaco y alcohol es superior que otros, esto entre otros factores; muy aparte esta la radiación solar y exposición a químicos a la que están expuestas sus poblaciones. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), un tercio de los nuevos casos de cáncer están asociados a factores de riesgo conductuales y

por lo tanto, modulables, es decir, que podrían ser evitados o reducidos. Dentro de estas conductas se incluye la contaminación atmosférica en las ciudades.<sup>[7]</sup>

Si bien el cáncer se considera una enfermedad de países desarrollados, la falta de políticas públicas en países en desarrollo no contribuye al decremento de casos. La OMS indico en 2018, un incremento del 13% de los casos cancerígenos causado por infecciones carcinógenas, la mayoría de ellos, concentrados en países con pocos recursos económicos, entre los patógenos que provocaron actividad cancerígena destacan: *Helicobacter pylori*, los papilomavirus humanos, el virus de la hepatitis B y hepatitis C.<sup>[1]</sup> Aunado a lo anterior, la falta de prevención, detección temprana, acceso a servicios sanitarios y tratamientos adecuados incrementan la mortandad por el padecimiento de carcinomas.

Tasa de defunciones por causas de tumor maligno por grupos de edad y sexo, 2021.  
(Defunciones por cada 10 mil habitantes)

Causa de la muerte de tumores malignos en hombres		Causa de la muerte de tumores malignos en mujeres	
<b>De 0 a 14 años</b>		<b>De 0 a 14 años</b>	
-Leucemia	0.29	-Leucemia	0.21
-Tumor maligno de las meninges, encéfalo y otras partes del SNC	0.06	-Tumor maligno de las meninges, encéfalo y otras partes del SNC	0.06
-Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	0.02	-Tumor maligno del hígado y e las vías biliares intrahepáticas	0.01
-Linfoma no Hodgkin	0.02	-Linfoma no Hodgkin	0.01
<b>De 15 a 29 años</b>		<b>De 15 a 29 años</b>	
-Leucemia	0.31	-Leucemia	0.20
-Tumor maligno de las meninges, encéfalo y otras partes del SNC	0.07	-Tumor maligno de ovario	0.10
-Linfoma no Hodgkin	0.06	-Tumor maligno del cuello del útero	0.07
-Tumor maligno de estómago	0.06	-Tumor maligno de las meninges, encéfalo y otras partes del SNC	0.05
<b>De 30 a 59 años</b>		<b>De 30 a 59 años</b>	
-Tumor maligno del colon, del recto y del ano	0.60	-Tumor maligno de la mama	1.52
-Tumor maligno del estomago	0.47	-Tumor maligno del cuello del útero	0.88
-Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	0.29	-Tumor maligno de ovario	0.54
-Leucemia	0.28	-Tumor maligno del estómago	0.45
<b>60 y mas años</b>		<b>60 y mas años</b>	
-Tumor maligno de la próstata	10.59	-Tumor maligno de la mama	4.81
-Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	4.44	-Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	3.29
-Tumor maligno del colon, del recto y del ano	3.83	-Tumor maligno del colon, del recto y del ano	2.91
-Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	3.74	-Tumor maligno del estomago	2.61

**Tabla 1.** Tasa de defunciones por tumores malignos en México durante el 2021.<sup>[3]</sup>

Durante el 2020 se registraron 90,603 decesos en México causados por tumores malignos; durante la última década se observa un alza en la tasa de defunciones ocasionados por cáncer pasando de 6.18 (en 2010) a 7.06 defunciones por cada 10 mil habitantes durante 2021, mostrando por primera vez una disminución en la tendencia (siendo 7.17 la más alta en 2020). La CDMX (9.3) y los estados de Colima (8.5), Sonora (8.1), Veracruz (8.1), Chihuahua (8.0) y Morelos (7.8) cuentan con los valores más altos en esta medición.<sup>[3]</sup>

La OMS describe que la manifestación de esta enfermedad tiene que ver con el sexo y el incremento de la edad de las personas, aumentando la probabilidad de poseer un descontrol celular que detone un melanoma en ciertas partes localizadas en el cuerpo humano. En la [tabla 1](#) se muestran las tasas de muertes en México debidas a tumores malignos (defunciones por 10 mil personas) según su edad y el sexo.

Los agentes anticancerígenos son críticos para el tratamiento del cáncer, cada vez más necesarios conforme aumenta la edad de una población, sin embargo, las secuelas asociadas al uso de estos crean una necesidad urgente en explorar nuevos fármacos con efectos secundarios bajos y alta eficacia.<sup>[62]</sup> Por lo que desde hace algunos años el reto de los laboratorios de investigación es la formulación de nuevos medicamentos eficientes y seguros para impedir la formación y contener el crecimiento tumores denominados malignos. Los esteroides, debido a su marco rígido, actividad de amplio espectro y capacidad de unión a los receptores hormonales específicos, se han convertido en los compuestos quirales preferidos para el desarrollo de diversos biofármacos.<sup>[72]</sup>

Este trabajo tuvo como objetivo lograr sintetizar 6 nuevos compuestos mediante una cicloadición azida alquino catalizada por cobre(I) (CuAAC) a partir de una progestina activa y un compuesto aromático unido a un 1,3 dipolo, en los cuales se evaluó la actividad biológica contra células cancerosas localizados de distintas partes del cuerpo y determinar la efectividad de cada uno de ellos.

## 1.1 Cáncer.

El cáncer se origina cuando las células en alguna parte del cuerpo comienzan a crecer sin control. El crecimiento de las células cancerosas es diferente al crecimiento de las células normales. En lugar de morir, las células cancerosas continúan creciendo y formando nuevas células anormales; además, las células cancerosas pueden también invadir o propagarse a otros tejidos, algo que las células normales no tienen capacidad de hacer. El hecho de crecer sin control e invadir otros tejidos es lo que les da el carácter neoplásico.<sup>[4]</sup>

La Sociedad Americana de Cáncer (ASC) propone dos categorías de clasificación: cánceres hematológicos (cánceres de la sangre) y los cánceres de tumor sólido (se desarrollan en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo). Los ejemplos comunes para la primera categoría son leucemia, linfoma y mieloma múltiple; los tumores en el seno, próstata, pulmón y colorrectal corresponden a los más comunes de la segunda categoría.

Esta clasificación solo es una de las muchas con las cuales se denominan, otras se conforman de acuerdo con las características que posee cada neoplasia; la forma y la rapidez en que se desarrollan, se propagan y como responden a los tratamientos, que cabe mencionar que son únicas para cada tipo de cáncer y en algunas ocasiones específicas para cada paciente.<sup>[5]</sup>

Una dieta balanceada, con el mínimo consumo de grasas saturadas y alimentos procesados, es una buena forma de prevenir el cáncer, la ACS cuenta con unas guías de nutrición y actividad física para reducir el riesgo de cáncer. Como ya se había mencionado antes, esta enfermedad se origina multifactorialmente y estos factores suelen ser diferentes para el desarrollo del cáncer en cada parte del cuerpo, por ejemplo, algunas instituciones asocian la disminución de riesgo de cáncer colorrectal al consumo de calcio junto con algunos productos lácteos, detallando el papel del calcio como protector del colon, pero por otro lado, un aumento potencial en la ingesta de calcio aumenta la probabilidad de tener cáncer de próstata, por lo que la ACS no recomienda el uso suplementos de alto contenido de calcio.<sup>[23]</sup>

La exposición a radiaciones es otro de los factores que incrementa la probabilidad de contraer esta enfermedad, ya sean radiaciones tan poderosas como los rayos X o una de intensidad menor como los UV. La idiosincrasia del ser humano en las últimas décadas ha propiciado el incremento en los casos de melanomas por someterse a grandes cantidades de esta radiación para efectos estéticos, en camas de bronceado o sobre exposición a rayos solares, pasando de 8.7 (en 1975) a 28 casos por cada 100 mil personas de piel blanca en los Estados Unidos.<sup>[6]</sup>

La sociedad actual está expuesta a otros factores que pueden provocar cáncer y que no están asociados al estilo de vida, algunos de ellos tienden a ser heredados o provocados por ciertas infecciones virales,<sup>[7]</sup> la aceleración de los procesos alimenticios para abastecer 8 mil millones de habitantes, los cambios en la composición atmosférica como consecuencia de la contaminación de la misma, entre cientos de factores, aunado al desinterés en general de la población, no contribuyen al decremento de incidencia de esta mortal enfermedad.

Debido a lo difícil que es diagnosticar con prontitud el cáncer, los esfuerzos en estos momentos están mayormente en combatir la enfermedad y contrarrestar los daños ocasionados por ella. A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado una gama medicamentos antineoplásicos, intentando cada vez, mejorar su limitada eficacia, dada la resistencia adquirida de algunos melanomas a la administración de estos compuestos. A medida que el número de pacientes con cáncer crece rápidamente, el desarrollo de agentes anticancerosos con un mecanismo de acción novedoso, mejor eficiencia y menos efectos secundarios ha atraído una mayor atención por parte de la química farmacéutica. Dentro de este grupo de agentes se encuentran los 1,2,3-triazoles, formando parte del este universo compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, los cuales han sido

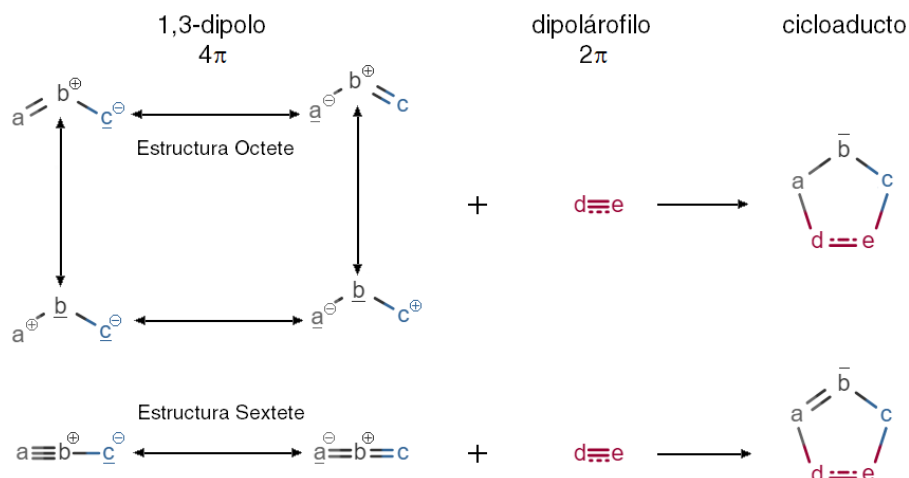
estudiados extensamente por su importancia estructural en algunos fármacos. La literatura reporta numerosas rutas para la preparación de 1,2,3-triazoles, pero la cicloadición térmica 1,3-dipolar de Huisgen de alquinos terminales con azidas orgánicas es un enfoque clásico y tradicional para su preparación.<sup>[8]</sup>

## 1.2 Reacción de Huisgen.

La formación térmica o fotoquímica de ciclobutanos a partir de alquenos y la síntesis de Diels-Alder son dos cicloadiciones importantes en las que se producen anillos de 4 y 6 miembros, respectivamente. Una cicloadición del tipo 3+2→5 que conduzca a un anillo de 5 miembros sin carga no puede ocurrir con reactivos estabilizados por octetos que no tienen carga formal. Más bien, se debe emplear un dipolo 1,3-**a-b-c**, de modo que el átomo posea un sexteto de electrones, es decir, una capa de valencia incompleta combinada con una carga formal positiva, que el átomo **c** este cargado negativamente, y el átomo central **b** tenga un par electrones no compartido;<sup>[61]</sup> era lo que publicaba Rolf Huisgen en 1963.

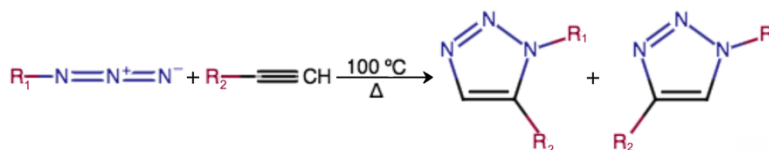
Las reacciones de cicloadición [3+2] de compuestos 1,3-dipolares con sustratos que contienen enlaces C≡C (triples) son procesos conocidos desde hace más de 100 años, si bien su estudio sistemático y aplicación en síntesis orgánica no se inició hasta la década de los años sesenta<sup>[15]</sup>. El uso de la cicloadición de alquino-azida de Huisgen se ha extendido ampliamente en varios aspectos del descubrimiento nuevos medicamentos y la bioquímica, debido a su alta regioselectividad y a las diferentes propiedades químicas y físicas de los productos 1,4 y 1,5 que de ella derivan.<sup>[68]</sup> Los productos obtenidos en estas reacciones pueden considerarse como resultantes de una cicloadición térmica según las reglas de Woodward-Hoffmann. Desde un punto de vista sintético, esta reacción permite la preparación de heterociclos de cinco eslabones con una total economía atómica. Además, debido a que presentan una compatibilidad elevada con la presencia de una considerable variedad de grupos funcionales, su aplicación en procesos de síntesis convergente resulta particularmente adecuada.<sup>[15]</sup>

De manera análoga a la reacción de Diels-Alder, un 1,3 dipolo reacciona como un sistema de 4 electrones  $\pi$  (con una fórmula general "**a-b-c**") con un dipolarófilo "**d=e**" o "**d≡e**" (que entrega 2 electrones  $\pi$ ) en una cicloadición 3+2 al producto de cinco miembros. Los 1,3-dipolos **abc** no pueden describirse mediante fórmulas de octeto neutro, pero tienen una carga positiva en el átomo central **b**; las dos fórmulas de sexteto con **b** neutra explican la elección del nombre 1,3-dipolo para estos compuestos. Las cuatro representaciones en la [figura 2](#) reflejan el carácter ambivalente de los 1,3-dipolos con propiedades nucleofílicas y electrófilas; en la [figura 2](#) no se muestran posibles estructuras resonantes de radicales. Estos sistemas de aniones heteroalilo o heteropropargilo reaccionan con una variedad de sistemas de dobles y triples enlaces para proporcionar cicloaductos de cinco miembros bajo neutralización de las cargas formales.<sup>[9]</sup>



**Figura 2.** Cicloadición (3+2) de 1,3-dipolos “a-b-c” y dipolarófilos “d-e” a heterociclos de cinco miembros (sólo se dibujan los pares de electrones libres relevantes para el sistema  $4\pi$ ).<sup>[9]</sup>

Un 1-3 dipolo es una estructura **a-b-c** con tres átomos donde existe una separación de dos cargas (2 cargas de signo opuesto), sus estructuras pueden formarse comúnmente por átomos de nitrógeno, carbono y oxígeno. Las óxidos de nitrilo y las nitronas (alilo), entre otros, son dos de los 1-3 dipolos en donde se encuentran estos tres elementos, siendo el átomo central **b**, un nitrógeno. Las azidas muestran una estructura lineal (propargilo-alenilo) donde los tres átomos; **a**, **b** y **c** son de nitrógeno (figura 3).<sup>[29]</sup>



**Figura 3.** Reacción de Huisgen.<sup>[29]</sup>

La cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas, es una variante de la denominada reacción de Huisgen, constituye la ruta más efectiva para la síntesis de los 1,2,3-triazoles. La gran utilidad de esta reacción radica en la facilidad para introducir las funciones del alquino o la azidas en moléculas orgánicas. Factores cinéticos permiten que las azidas alifáticas permanezcan prácticamente inertes hasta reaccionar con un buen dipolarófilo. Esta estabilidad cinética es directamente responsable de la baja velocidad de reacción de las cicloadiciones de alquinos y azidas que generalmente requieren elevadas temperaturas y largos tiempos de reacción, dando lugar a una mezcla de regioisómeros, los 1,2,3-triazoles 1,4 disustituídos y 1,5 disustituídos.<sup>[9]</sup> Estas condiciones pueden dar lugar a bajos rendimientos si el derivado 1,3-dipolar no es muy estable y también conlleva a difíciles metodologías de separación para obtener cada uno de los isómeros por separado. La formación de los heterociclos resultantes de estas cicloadiciones suele encontrarse muy favorecida termodinámicamente, sin embargo, la elevada energía de activación de estos procesos hace que en muchas ocasiones tengan que llevarse a cabo mediante el empleo de calentamientos prolongados.<sup>[15]</sup>



### 1.3 Azidas Orgánicas.

La colocación selectiva de grupos azida en compuestos heterocíclicos se ha vuelto un tema de investigación prioritario en la síntesis orgánica, particularmente en el descubrimiento de nuevos fármacos. A pesar de esto, no ha sido estudiado a fondo la importancia de este grupo funcional, dada la prevalencia de estructuras donde se presentan las azidas y la importancia de lo fácil que se puede diversificar para producir sustancias químicas con alto valor agregado como aminas, iminas, amidas, aziridinas y triazoles.<sup>[12]</sup> Las azidas son intermediarios versátiles en la síntesis orgánica.<sup>[14]</sup>

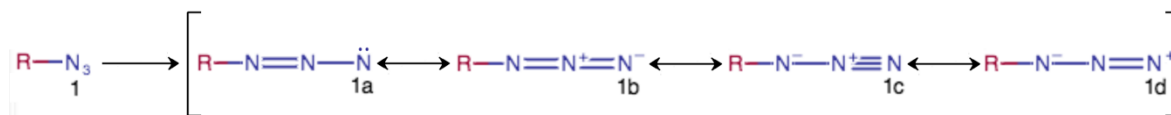
Desde el descubrimiento de las azidas orgánicas por Peter Griess, que sintetizó la fenilazidas en 1864, se han desarrollado numerosos protocolos sintéticos y aplicaciones de estas moléculas ricas en energía; en los últimos años han mostrado un resurgimiento de la popularidad del uso de azidas orgánicas en la química orgánica. Las azidas orgánicas recibieron considerable atención en las décadas de 1950 y 1960 con nuevas aplicaciones en la química de las acilas, arilas y alquiladizas. El interés industrial por los compuestos orgánicos de azidas comenzó con el uso de azidas para la síntesis de heterociclos como triazoles y tetrazoles, así como con su uso como agentes espumantes y como grupos funcionales en productos farmacéuticos.<sup>[11]</sup> Una aplicación importante de esta clase de compuestos es la cicloadición 1,3-dipolar con un reactivo insaturado para dar una variedad de heterociclos de cinco miembros.<sup>[14]</sup>

Más allá de la síntesis de nuevos compuestos, las azidas también destacan por su capacidad para generar explosiones, que no solo es propia de la azida de hidrógeno; la mayoría de las azidas son sustancias explosivas que se descomponen con la liberación de nitrógeno a través de la más mínima entrada de energía externa, por ejemplo, presión, impacto o calor. Las azidas de metales pesados se utilizan en la tecnología de explosivos, en la que sirven como detonadores. La azida de sodio son utilizadas para iniciar el proceso de las bolsas de aire de los autos. Las azidas orgánicas, particularmente la azida de metilo, a menudo se descomponen de forma explosiva.<sup>[11]</sup>

También en tiempo reciente se han utilizado las azidas conformadas por tres isótopos <sup>15</sup>N como marcador durante las reacciones para seguir el mecanismo de los compuestos químicos de interés y lograr obtener imágenes de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) hiperpolarizadas en cualquier momento durante el proceso. Este no es un método invasivo y nos muestra el comportamiento de las moléculas en reacciones química o la interacción biológica de los mismos en los organismos a los que se les ha suministrado, para este propósito, la estabilidad requerida en el grupo que sirve de etiqueta debe ser grande y un grupo azida es lo suficiente estable para poder soportar la hiperpolarización y mostrar muy buenos resultados;<sup>[13]</sup> funciones que son importantes en estos días, como las reacciones bioortogonales que veremos en algunas secciones siguientes.



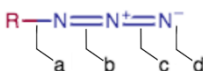
Las arilazidas gracias a su estabilidad relativamente alta son utilizadas en algunos procesos biológicos e industriales como marcadores de foto afinidad, como reticuladores en fotorresistores, para polímeros conductores y para la activación inducida por la luz de las superficies poliméricas y son intermediarios importantes procesos orgánicos. Las azidas son fuertes nucleófilos y puede ser descrita con diferentes estructuras resonantes (como se puede muestra en la [figura 4](#)), una de las más importantes es  $N=N^+=N^-$ .<sup>[11]</sup>



**Figura 4.** Estructuras resonantes de las azida.<sup>[11a]</sup>

### 1.3.1 Síntesis de Azidas Orgánicas

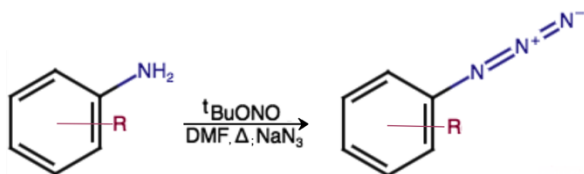
En principio, las azidas orgánicas se pueden preparar a través de cinco métodos diferentes: a) inserción del grupo  $N_3$  (sustitución o adición), b) inserción de un grupo  $N_2$  (diazotransferencia), c) inserción de un nitrógeno átomo (diazotización), d) escisión de triazinas y compuestos análogos y e) el reordenamiento de azidas.<sup>[11]</sup> En la [figura 5](#) se observa los átomos inmiscuidos para cada proceso.



**Figura 5.** Localización de las variantes para síntesis de azidas.<sup>[11a]</sup>

Si bien hay numerosos métodos disponibles para la preparación de azidas alifáticas, existe una elección limitada para las arilazidas. La ruta más sencilla para la preparación de arilazidas implica la diazotización de aminas con ácido nitroso seguida de la adición de azida sódica a baja temperatura; sin embargo, para esta transformación se requieren condiciones muy agresivas que no son compatibles con algunos grupos funcionales presentes en ciertos sustratos.

Esto llevó al grupo de J. Das a informar los resultados de una azidación con condiciones más suaves para la misma transformación. Debido a la experiencia que contaban con la desaminación de arilaminas con nitratos de alquinos, este grupo dedujo, que las arilaminas en presencia de un nucleófilo fuerte como la azida lograría que la reacción de desaminación podría desviarse hacia la formación de azida ([figura 6](#)), ya que las arilaminas sufren diazotización con nitrito de alquilo.<sup>[14]</sup>



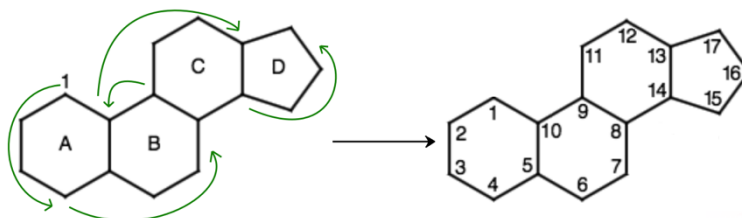
**Figura 6.** Reacción de desaminación.<sup>[29]</sup>

## 1.4 Etisterona

### 1.4.1 Hormonas Esteroideas

La estructura básica de los esteroides está dada a partir del ciclopentanoperhidrofenantreno, que se puede describir como cuatro anillos fusionados, tres de ellos de 6 átomos de carbono y uno de solo 5 átomos; otra forma con la que se le conoce a esta estructura de 17 carbonos es con el nombre de esterano.<sup>[17]</sup> Se utiliza una nomenclatura sistemática que se acordó en las primeras convenciones durante los años 30's del siglo pasado y que hoy día persiste y no se ajusta a la nomenclatura UIPAC.

Se estableció iniciar el conteo a partir del átomo superior del primer ciclo (etiquetado con la letra A) de 6 átomos carbono de izquierda a derecha perteneciente al perhidrofenantreno, continuando con el siguiente a la derecha (identificado como B), y así sucesivamente con el siguiente (identificado como C) y finalmente se culmina con los átomos pertenecientes al ciclopentano (identificado como D); en la [figura 7](#) se puede observar de forma gráfica la forma en que se lleva a cabo.

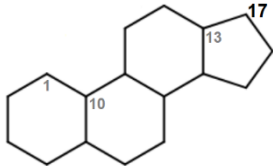
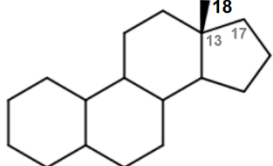
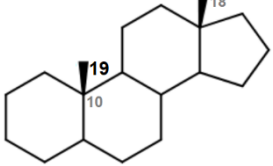
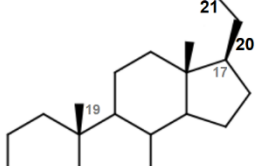
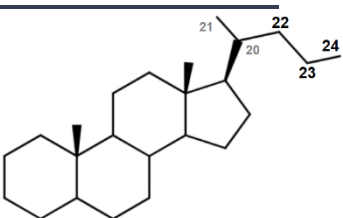
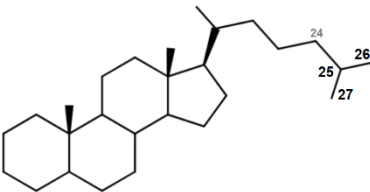
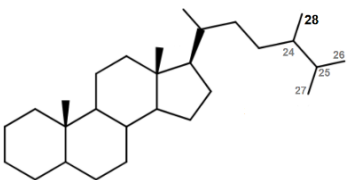
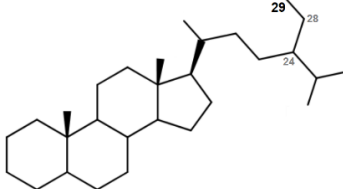


**Figura 7.** Nomenclatura sistemática de conteo de átomos de carbono del ciclopentanoperhidrofenantreno.

La clasificación más aceptada de los esteroides proviene por número de carbonos que lo componen, como ya había mencionado, la molécula de esterano está compuesta por 17 carbonos, otra forma de llamarlo es gonano (que proviene de las gónadas), conforme va incrementándose el número de átomo de carbono en ciertas posiciones específicas, el esterano va adquiriendo diferentes nombres por las distintas características y funciones que realizan en los organismos. En la [tabla 2<sup>\[31\]</sup>](#) se describen los incrementos, nombres y ejemplos característicos de para cada uno de los 8 esteroides que se atienen a esta clasificación.

Las estructuras del ciclopentanoperhidrofenantreno además de los nombres que se indican en la [tabla 2](#), también están sujetos a otras reglas de nomenclatura que indican la posición espacial de los sustituyentes, así como la ausencia carbono de un enlace entre dos carbonos en los anillos A, B, C, D o en alguna posición, por ejemplo, la del carbono 19 que es muy frecuente en compuestos que sirven como anticonceptivos. Por otro lado, esta nomenclatura también contempla la presencia de un carbono, enlace o anillo de más en el esterano.

## Clasificación de hormonas esferoidales

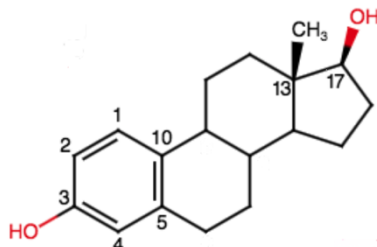
Compuesto No. C <sup>12</sup>	Principales	Características	Estructura
Gonano 17	(Esterano)		
Estrano 18	Estrógenos Estradiol Estriol Estrona	-Diferenciación sexual del cerebro, conducta sexual femenina, maduración ósea. -Producido por los ovarios, la placenta durante el embarazo y glándulas suprarrenales.	
Androstano 19	Andrógenos Testosterona Androsterona DHEA DHEAS	-Conducta sexual y fenotipo masculino, tejido muscular, agresividad, libido, espermatogénesis. -Producido en los testículos, glándula suprarrenal, androsterona en ovarios.	
Pregnano 21	Progestágenos Progesterona Glucocorticoides Cortisona Mineralocorticoides Aldosterona	-Preparación del endometrio sexual, desarrollo del embarazo, glándula mamaria; metabolismo de glucosa e hidroelectrolítico. -Producido por los ovarios y placenta; los corticoides en la glándula suprarrenal.	
Colano 24	Ácidos Biliares Ac. Cólico Ac. Dexosicólico Ac. Taurocólico Ac. Glicocólico	-Ayuda a la absorción de vitaminas liposolubles, evitan infecciones y limpian los intestinos. -Producidos en el hígado e intestino delgado.	
Colestano* 27	Colesterol Vitamina D Estanol	-Síntesis de Hormonas esteroideas; Regula el calcio y el fosforo, remodela los huesos. Reduce la absorción del colesterol. -Vitamina D a partir del colesterol.	
Ergostano* 28	Ergosterol	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px dashed black; padding-left: 10px; margin-left: 10px;"> <p>Estigmastano*</p> <p>β-Sistosterol</p> </div> </div>	
			

\*Esteroles

**Tabla 2.** Clasificación de Hormonas Esteroidales de acuerdo con la posición y con el número de carbonos.<sup>[31]</sup>

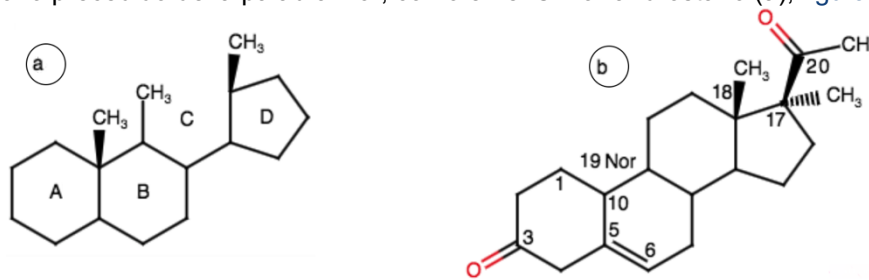
A continuación, las reglas más frecuentes aplicadas a estas hormonas:

- La forma de indicar un doble enlace entre dos átomos que no tienen numeración consecutiva se anota entre paréntesis el de mayor número; en el siguiente ejemplo observaremos al 1(10),2,4-estratrieno-3,17β-diol o (1,3 5(10)- ); en esta molécula se muestra un sustituyente hidroxilo en posición beta, por delante de la molécula del esterano (de 18 carbonos) que se muestra en la [figura 8](#).



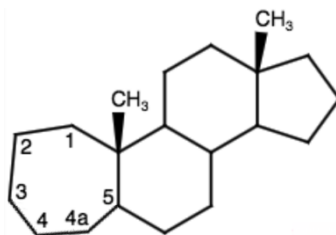
**Figura 8.** Molécula de 1(10),2,4-Estratrieno-3,17β-diol.

- La ausencia de un carbono en una posición de las que se indican en la tabla 2 se debe indicar con la palabra “Nor” que en alemán significa “ausencia de”, por lo que la 19-Nor-17α-metil-5-pregnen-3-20-ona(b), nos indica que en esta molécula de 21 carbonos no está presente el carbono 19 y que el metilo está en posición α está por detrás de la molécula del pregnano. En cambio, cuando la ausencia del carbono forma parte de uno de los ciclos del ciclopentanoperhidrofenantreno se indica el anillo que carece del átomo de carbono precedido de la palabra Nor, como en el C-Nor-androstano (a); [figura 9](#).



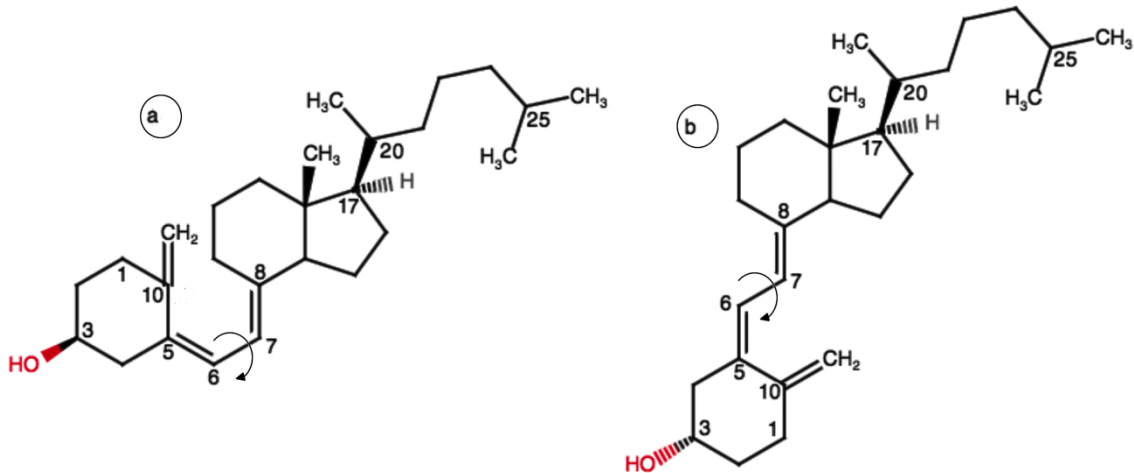
**Figura 9.** Moléculas C-Nor-androstano y de 19-Nor-17α-metil-5-pregnen-3-20-ona.

- La nomenclatura homo se da cuando hay un carbono de más en alguno de los ciclos que conforman el ciclopentanoperhidrofenantreno, repitiendo el número más cercano a la unión entre los ciclos diferenciándolo con letra iniciando por la letra a minúscula, por ejemplo, si el ciclo A en vez de tener 6 átomos de carbono tuviera 7 se denominaría como 4a-homo-androstano ([figura 10](#)).



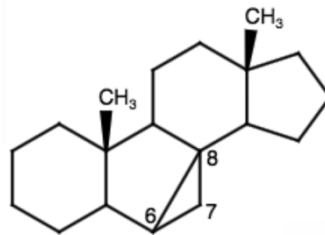
**Figura 10.** Molécula de 4a-homo-androstano.

- Cuando falta un enlace entre dos átomos de carbono de la molécula esteroidal, se denomina como seco, la nomenclatura inicia con la posición de los átomos de carbono entre los que no hay enlace seguido de la palabra seco, un ejemplo muy claro se encuentra en las dos estructuras de la vitamina D, el colecalciferol (vitamina D3) es un compuesto en donde no existe el enlace entre el carbono 9 y 10, provocando una doble configuración (cis y trans) al rotar la molécula sobre el enlace 6 y 7. En la figura 10 se muestran el cis-9,10-seco-5,7,10(19)-colestatrien-3b-ol (a) y el trans-9,10-seco-5,7,10(19)-colestatrien-3a-ol (b); figura 11.



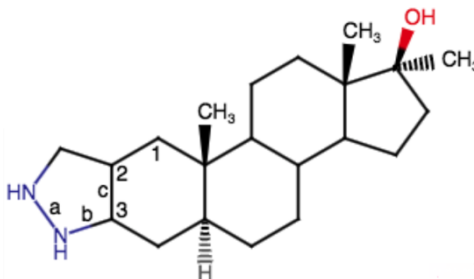
**Figura 11.** Moléculas de cis y trans-9,10-seco-5,7,10(19)-colestatrien-3b-ol.

- En caso de que haya un enlace de más entre dos átomos de carbonos que nos son adyacentes en un mismo anillo, se denomina compuesto ciclo, se inicia el nombre con los átomos de carbono inmiscuidos seguido de la palabra ciclo, la figura 12 nos muestra el compuesto 6,8-ciclo-androstrano.



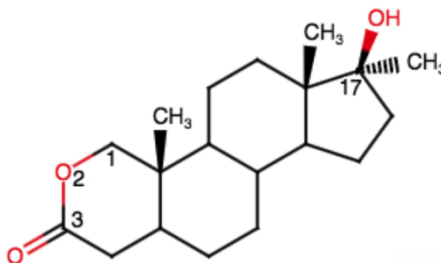
**Figura 12.** Molécula de 6,8-ciclo-androstrano.

- Un ciclo adjunto a la molécula del gonano, se identifican los átomos de carbono entre los cuales se entrelazan los anillos y se identifican con letras los enlaces de acuerdo con la importancia del anillo sustituyente hasta llegar al citado enlace donde se entrelazan; el 17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstrano-[3,2-c]pirazol-17 $\beta$ -ol (figura. 13).



**Figura 13.** Molécula de 17 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -androstrano-[3,2-c]pirazol-17 $\beta$ -ol.

- Por último, cuando un heteroátomo sustituye a un átomo de carbono del ciclopentanoperhidrofenantreno, la nomenclatura que se utiliza es la de Hantzsch – Widman para nombrar al sustituyente, por ejemplo, el oxígeno al estar en la molécula se identifica la posición agregando la palabra correspondiente, en esta caso “oxa”, 17β-Hidroxi-17α-metil-2-oxa-5α-androstan-3-ona (figura 14).



**Figura 14.** Molécula de 17β-Hidroxi-17α-metil-2-oxa-5α-androstan-3-ona.

### 1.4.2 Colesterol

El colesterol y los fosfolípidos son constituyentes esenciales en todas las membranas celulares y, por ello, necesarios para el mantenimiento de la funcionalidad y supervivencia de las células. Si las células no reciben colesterol exógeno de las lipoproteínas de baja densidad, las células tienen la capacidad de sintetizar colesterol desde una molécula tan abundante y sencilla como es el acetato, de tal forma que las células aseguran sus necesidades de colesterol y por ello su supervivencia. Por otro lado, el exceso de colesterol, consecuencia de una alteración en el metabolismo lipídico, es capaz de producir aterosclerosis, que representa la primera causa de muerte en todo el mundo, y muy especialmente en los países más desarrollados.<sup>[16]</sup>

El colesterol es una estructura molecular de ciclopentanoperhidrofenantreno con cabeza polar (grupo hidroxilo) y cola apolar.<sup>[17]</sup> El colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroidales, como los glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos y progesterona. La síntesis de hormonas esteroidales a partir de colesterol tiene lugar en las células de las glándulas suprarrenales, ovarios y testículos, y los tejidos periféricos. La conversión de colesterol a pregnenolona se lleva a cabo mediante la enzima citocromo P450<sub>scc</sub>. La pregnenolona se convierte en diferentes hormonas esteroidales a través de una serie de pasos bioquímicos que implican la acción de varias enzimas.<sup>[18]</sup> En la figura 15 se muestra un diagrama en el cual se observa los cambios en la estructura del colesterol.

### 1.4.3 Progestinas

Con el avance en los estudios de la reproducción de los mamíferos a finales del siglo XIX y las primeras tres décadas del siglo siguiente se observó que el cuerpo lúteo (cuerpo amarillo), era fundamental para el desarrollo del embarazo y que de él se emanaba una sustancia en “pro de la gestación”; la hormona secretada por el cuerpo amarillo, a grandes

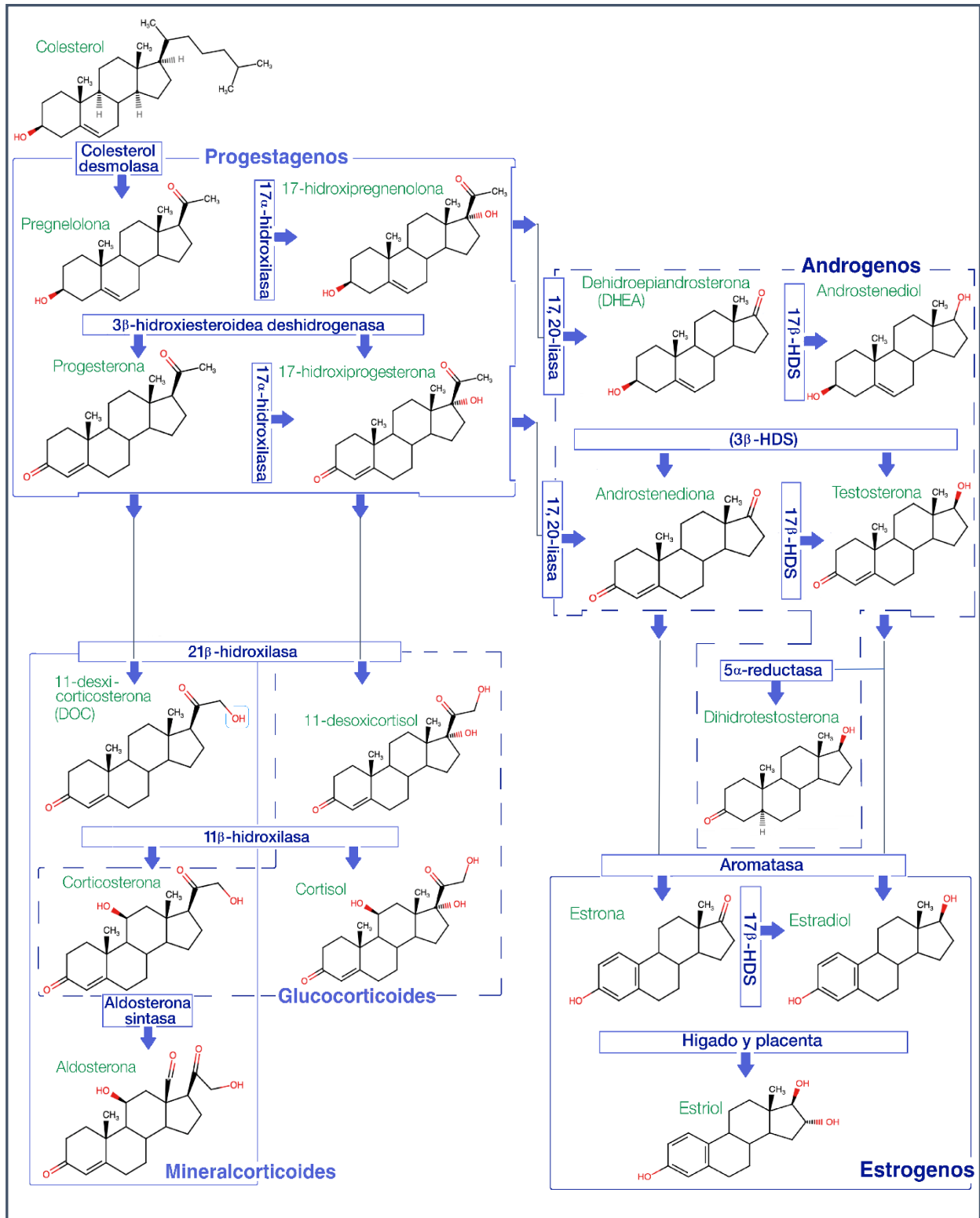


Figura 15. Hormonas esteroideas a partir del colesterol.<sup>[18]</sup>

rasgos, produce un estado especial de la mucosa uterina y prepara al útero para la recepción de los embriones induciendo la proliferación progestacional del endometrio y nutrir/proteger los ovocitos fecundados y permitir su implantación. Como lo dice su nombre, el cuerpo lúteo (CL) se presenta en la parte lútea (secretora) del ciclo menstrual (del día 16 al 28 Aprox.).<sup>[20]</sup> En 1929, Corner y Allen informaron que el extracto del CL la existencia de esta hormona especial, un par de años después lograron a purificar la sustancia del CL obteniendo un compuesto con fórmula empírica  $C_{21}H_{30}O_2$ . La hormona del CL fue nombrada como "progestina" por sus funciones pro-embarazo/gestación.<sup>[19]</sup>

La aparición de progestina en otras fases del ciclo menstrual puede conducir a efectos que no son los adecuados para la fertilidad. En 1935 determinaron llamar progesterona a este compuesto que ya había sido aislado de manera cristalina casi de manera simultánea por diferentes grupos de distintos países.<sup>[20]</sup>

Debido a que la progesterona natural era muy difícil y costosa de extraer (se requerían cerca de 50,000 cuerpos lúteos de cerdas para obtener unos cuantos miligramos), no se absorbía de manera eficiente a través de las píldoras ya que se metabolizaba antes de causar un efecto en las hembras. En los años siguientes se inició la síntesis de la progesterona a partir de otras hormonas y del mismo colesterol (como lo realizan los organismos); las dosis tenían que ser muy grandes en animales de talla pequeña para observar cambios en su proceso de reproducción. Esta situación llevo a probar con todos los compuestos (hormonas esteroides) de estructuras parecidas que se fueron sintetizando, durante ese mismo tiempo, en los distintos laboratorios en todo el mundo, ahí fue que nacieron las progestinas.<sup>[21]</sup>

Las progestinas fueron sintetizadas para generar los mismos efectos de la progesterona, es decir, realizar en parte los efectos de la progesterona e interactuar con los receptores de esta, con la diferencia que la larga vida de las progestinas con respecto a las progesterona que también pueden interactuar con otros receptores, eso sí, causando efectos secundarios, los cuales hasta últimas fechas son aprovechados y en otros evitados según el caso particular de cada usuario. La tarea principal de las progestinas radica en reducir la cantidad y elasticidad del moco cervical para dificultar la movilidad de los espermatozoides; en algunos casos retrasa o inhibe la ovulación y evita que el endometrio consiga un tamaño adecuado que otorgue las condiciones adecuadas para un embarazo temprano.<sup>[22]</sup>

Como se ha mencionado antes, las progestinas se iniciaron a sintetizar a partir de 1930, pero fue hasta principios de los años cincuenta que se patento la Noretisterona (una progestina, la etisterona sin el carbono 19) que sirvió como principio activo de la primera píldora anticonceptiva, la cual fue desarrollada por los laboratorios Syntex en México. Una década después "la píldora" (como se le llamó coloquialmente) fue comercializada y con esto se llegó a uno de los eventos con mayor relevancia y menos comprendidos en la historia de la humanidad.<sup>[22]</sup>



En 1938 Hans H. Inhoffen y Walter Hohlweg trabajando en ese entonces para los laboratorios Schering, publicaron la síntesis del  $17\alpha$ -Ethinilestradiol,<sup>[25]</sup> el estrógeno que más se utiliza hoy en día en una mezcla con distintas progestinas como método anticonceptivo. Tomando en cuenta los trabajos Lavoslav Ružička y K. Hofmann en donde realizaron la sustitución con un grupo acetiluro en el carbono 17 del androstano y derivados del andostreno;<sup>[27]</sup> esta sustitución y oxidación de la cetona otorga al estradiol una mayor resistencia a la degradación en la flora intestinal, provocada por el impedimento estérico que otorga el alcohol terciario hacia el lado  $\beta$  y el alquino terminal en el lado  $\alpha$ , haciendo posible que sea funcional por medio de vía oral; el estradiol al ser ingerido es rápidamente inactivado al oxidarse los grupos hidroxilo.

La adición de acetileno podría dar como resultado dos isómeros cis-trans; sin embargo, la formación de un isómero parece estar fuertemente favorecida, por la misma estructura del sustrato, la hormona esteroideal, ya que el producto entra por el lado  $\alpha$ , obteniendo un rendimiento del 90%. Con fines de caracterización, presentaron, entre otras cosas, el monobenzoato, bien cristalizado, que después de la saponificación alcalina, vuelve al material de partida con propiedades inalteradas. Este hallazgo subraya la unidad del compuesto de etinilo.<sup>[27]</sup>

#### 1.4.4 Etisterona.

La etisterona puede verse como la versión etinilada de la testosterona, entre otras moléculas que contienen el grupo  $17\alpha$ -etinilo. Inhoffen y Hohlweg en la misma publicación reportan la síntesis de la etisterona ( $17\alpha$ -Ethinilttestosterona), con la misma lógica de sustitución en el carbono 17. La ingesta de 60 mg de progesterona la describieron como ineficaz, al contrario solo con 4 mg de etisterona la prueba oral mostró buenos resultados en conejos; con 2 mg de etisterona se observaron un tercio de eficacia respecto a la progesterona administrada de manera subcutánea.<sup>[25]</sup> También mostraron que la eficacia disminuía a un cuarto en la ingesta después de cambiar el grupo etinil por uno vinilo; y la eliminación del grupo hidroxilo de la etisterona la volvía completamente ineficaz tanto por vía subcutánea (10 mg) y oral (20 mg).<sup>[27]</sup>

Para la síntesis de la etisterona (III) partieron de la deshidroepiandrosterona (DHEA) (I) que se le añadió un grupo acetileno obteniendo el etinilandrostenediol (II), y por último paso oxidaron el alcohol secundario del carbono 3 a un grupo ceto por medio de isopropilato de aluminio en acetona-benceno. A finales del mismo año, el premio nobel

Ružička y Hofmann reportaron la síntesis de (III) partiendo de (II) agregando *terc*-butilato de aluminio mediante la reacción de Oppenauer en acetona obteniendo resultados aproximados en el punto de fusión  $264-266\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $270-272\text{ }^{\circ}\text{C}$  en cada caso; y en la relación de rotación entre los compuestos de (II) y (III) de  $142^{\circ}$  semejantes a los de  $\Delta^5$ -androstenediol y la testosterona de  $159^{\circ}$ . Para caracterizar el nuevo derivado de testosterona se preparó su oxima. Además, la banda de absorción ubicada en  $2385\text{ \AA}$  (log

$\epsilon = 4.35$ ) en una solución alcohólica indica la presencia de un grupo ceto  $\alpha$ -insaturado (figura 16).<sup>[26]</sup>

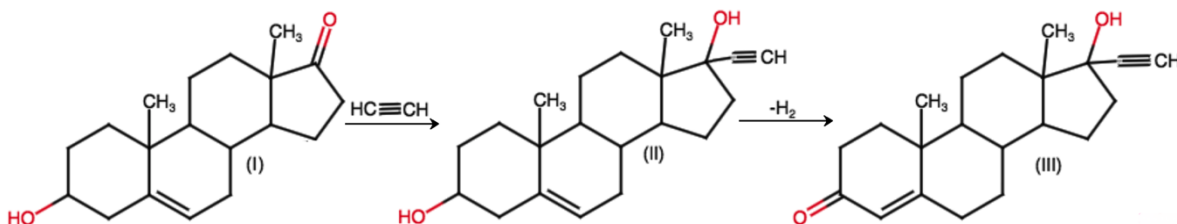


Figura 16. Síntesis de Etisterona a partir de DHEA.<sup>[27]</sup>

Como hemos visto en los párrafos anteriores el grupo alquino terminal es fundamental para resistir la degradación de las hormonas esteroides sintéticas; además un buen dipolo-fílico para ser utilizado en las reacciones de cicloadición 1-3 dipolar.

Por otro lado, se reportó por primera vez en 1994, que compuestos con estructuras semejantes al estradiol obtuvieron buenos resultados para evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) lo que es fundamental para el crecimiento de tumores y es una característica dominante en varias enfermedades angiogénicas como la retinopatía diabética, la artritis, los hemangiomas y la psoriasis. El 2-metoxiestradiol, un metabolito de estrógeno endógeno de función previamente desconocida es un potente inhibidor de la proliferación y migración de células endoteliales, así como de la angiogénesis in vitro. Por lo tanto, el 2-metoxiestradiol es el primer esteroide que tiene una alta actividad antiangiogénica por sí mismo. Estos resultados sugieren que este compuesto puede tener potencial terapéutico en el cáncer y otras enfermedades angiogénicas.<sup>[28]</sup>

## 1.5 Química Clic

La Química Clic (QC) esencialmente busca de forma rápida generar nuevas propiedades y funciones en sus productos de reacción a partir de moléculas pequeñas. Actualmente es una herramienta de síntesis química reconocida en el ámbito científico, farmacéutico, biotecnológico y en la ciencia de los materiales, ya que ha contribuido al desarrollo de materiales más durables, resistentes y versátiles.<sup>[29]</sup>

La cicloadición dipolar 1,3 de Huisgen de alquinos y azidas para producir 1,2,3-triazoles no fue tan popular hasta el uso del cobre (I) como catalizador, resolviendo el problema de la regioselectividad, siendo la más reconocida entre todas las reacciones que se denominan QC, denominado la como “la reacción clic”.

El descubrimiento de la cicloadición de azida-alquino catalizada por Cu(I) en 2002, transformó la QC de un concepto de trabajo a una realidad aceptada. Esta reacción generalmente se lleva a cabo bajo condiciones suaves utilizando diversos sustratos disponibles, de alto rendimiento como productos 1,4-regioisómeros de 1,2,3-triazoles

unicos en lugar de aductos de triazol aleatorios, lo que cumple completamente con la definición conceptual de la QC. Esta reacción "casi perfecta" se ha convertido en sinónimo de QC, y a menudo se conocida como "La reacción clic".<sup>[30]</sup>

Las azidas son derivados 1,3-dipolares cuya descomposición se encuentra muy favorecida termodinámicamente, aunque debido a su elevada estabilidad cinética pueden ser aisladas. La reacción de azidas con alquinos es una cicloadición [3+2] térmica concertada que conduce, salvo en casos muy favorables, a la formación de 1,2,3-triazoles de modo no regioselectivo (figura 17).<sup>[15]</sup>

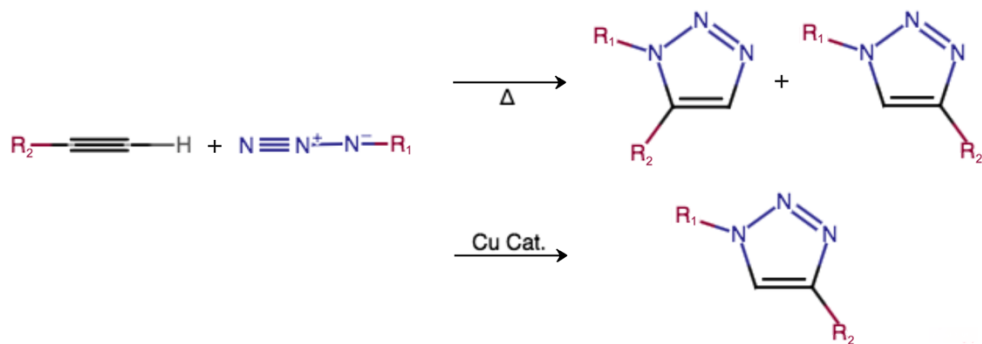


Figura 17. Cicloadición [3+2] térmica y catalizada por cobre de azidas y alquinos.<sup>[15]</sup>

Alternativamente, el creciente desarrollo de la QC también ha tenido un impacto en el desarrollo de nuevas arquitecturas híbridas de azúcares/esteroides. La formación del triazol en estos compuestos es más que un simple enlazador pasivo; se asocia fácilmente con objetivos biológicos a través de enlaces de hidrógeno e interacciones dipolares y muestra propiedades biológicas interesantes, como actividades antialérgicas, antibacterianas y anti-VIH.<sup>[72]</sup>

### 1.5.1 Inicios de la Química Clic

Si bien la primera descripción de una cicloadición catalizada por cobre de un compuesto 1,3-dipolar (nitrona) y un alquino fue realizada en el año 1993 por el grupo de Miura,<sup>[60]</sup> fue hasta los años entre 1999 y 2001 que los recién galardonados con el premio Nobel de química 2022, el grupo de Morten Meldal de la Universidad de Copenhague, Dinamarca y el de Barry Sharpless del Scripps Research Institute en California, EE. UU., describieron de manera independiente que la adición de cantidades sub estequiométricas de una sal de cobre produce un aumento significativo de la velocidad de reacción, que permite efectuar estas transformaciones a temperatura ambiente y en tiempos de reacción muy cortos. Estas reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes apróticos y prótico e incluso en agua, en un rango bastante amplio de valores de pH.<sup>[29]</sup> La QC se ocupa de la generación de sustancias mediante la unión de bloques de construcción pequeños, selectivos y modulares con enlaces de heteroátomos (C-X-C). Estos bloques de construcción contienen un alto contenido de energía incorporado que impulsa una reacción de enlace espontánea e irreversible con sitios complementarios en otros bloques

y funciona de manera confiable en aplicaciones de pequeña y gran escala. La regla general para este enfoque fue que "... todas las búsquedas deben restringirse a moléculas que sean fáciles de hacer". La QC dicta un "principio rector": un principio nacido para satisfacer las demandas de la química moderna.<sup>[33]</sup>

Las publicaciones sobre la cicloadición [3+2] mediante la reacción clic se fueron incrementando al paso de los últimos años, ya constatadas las bondades de las reacciones catalizadas por cobre [CuAAC], su fácil manejo, insensibilidad al H<sub>2</sub>O y a la oxidación, una amplia gama de sustratos, buenos rendimientos y sobretodo la regioselectividad 1-4. También se mostró el interés por la búsqueda de nuevos catalizadores metálicos para superar o mostrar la misma regioselectividad y rendimientos; por ejemplo al usar rutenio como catalizador (RuAAC) se obtienen los triazoles regioselectivos 1-5. Los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos provenientes de una reacción CuAAC también pueden ser sustituidos en la posición 5 otorgando mayor diversidad y posibilidades a este grupo de compuestos.<sup>[29][34]</sup>

### 1.5.2 Mecanismo de Reacción.

A esta fecha no se ha dilucidado por completo el mecanismo de reacción de los procesos CuAAC/QC. Entre los procesos catalizados por metales de transición, las reacciones que involucran cobre siguen siendo particularmente difíciles para una investigación mecanicista rigurosa debido al bajo potencial de reducción del cobre. A pesar de esto, la catálisis de cobre ha sido utilizada con éxito en las últimas décadas en una variedad de métodos, incluida la formación de enlaces carbono-heteroátomos; formación de enlaces C–C; procesos oxidativos; y, más recientemente, cicloadiciones dipolares.<sup>[52]</sup>

En 2005, Fokin junto con Sharpless<sup>[54]</sup> (entre otros autores) publicaban que las especies mononucleares de Cu(I) eran los catalizadores activos, formando un intermediario de triazoluro de Cobre(I), proponiendo un mecanismo de reacción haciendo conjeturas por los datos obtenidos por la Teoría Funcional de Densidad (DFT) y la evidencia experimental con la que contaban (figura 18).

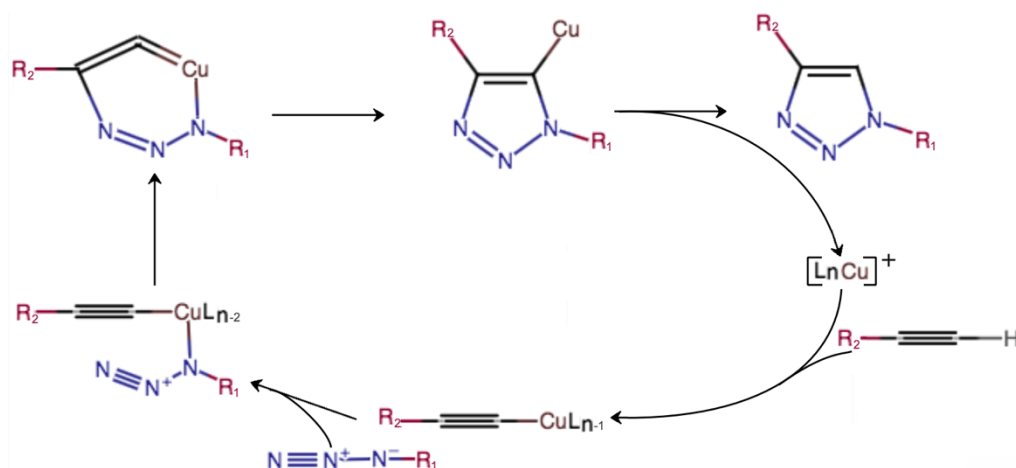


Figura 18. Primer mecanismo de la reacción de "Química clic" catalizada por Cu(I).<sup>[55]</sup>

En 2013, el grupo de Worrell y Fokin (este ultimo colaborador de Sharpless), utilizaron uno de los complejos de Nolte en una reacción CuAAC de cierta manera peculiar, el alquino terminal ya se encontraba como acetiluro de cobre, por lo que el paso de la deprotonación ya se había realizado antes de la reacción propuesta. El tiempo de reacción y la formación de la triazolida de cobre (4) se vio completamente afectado con el  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$  (catalizador 3 en la figura 19), en 20 minutos se completo la reacción, mientras que sin catalizador “externo”, la reacción no se llevo a a cabo. Este hallazgo dio paso a proponer la participación de intermedios polinucleares de Cu(I) en el mecanismo de esta cicloadición dipolar 1,3. Los complejos monoméricos acetiluro de cobre no son reactivos frente a las azidas orgánicas a menos que se añada un catalizador de cobre exógeno.<sup>[55]</sup>

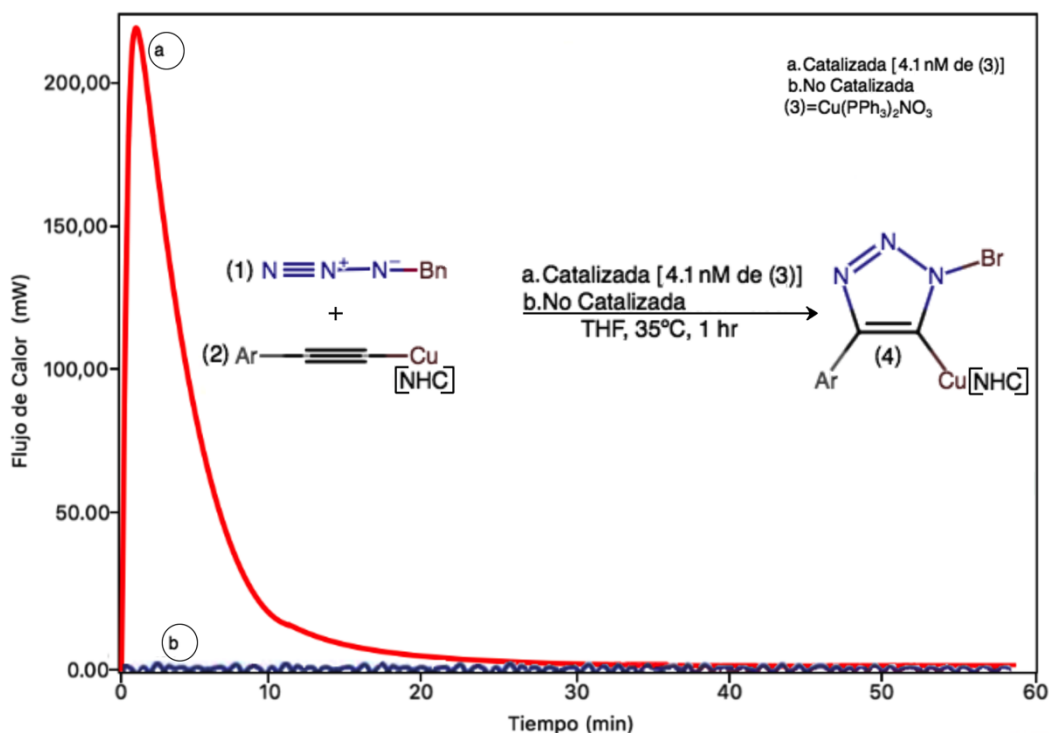


Figura 19. Graficas de una reacción CuAAC con y sin catalizador -  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ .<sup>[52]</sup>

En 2015, Jin y colaboradores,<sup>[53]</sup> retomo el trabajo de Nolte (2007)<sup>[54]</sup> y de Fokin (2013),<sup>[52]</sup> logrando sintetizar una serie de complejos cationicos de cobre, llamados carbenos alquil amino ciclicos (CAACs), con distintas características que permiten el aislamiento de especies deficientes en electrones, ricas en electrones e incluso paramagnéticas; con los cuales se pudo delimitar la interacción del cobre contra la azidas orgánicas. Gracias a la inusual estabilidad de estos complejos CAACs, se compararon los mecanismos mono y dinucleares y se aportaron pruebas inequívocas de que este último es el más favorece a la reacción desde el punto de vista cinético.

Los resultados de Liqun Jin arrojaron que:<sup>[53]</sup>

- El CAAC mononuclear de cobre reaccionaron lentamente (durante 16 horas) con la azida de bencino para dar el heterociclo metalizado (una triazolida de cobre) con un mediano rendimiento.
- Al adicionar a la “triazolida de cobre” equivalentemente fenilacetileno, se obtuvo despues de 5 horas el respectivo 1-bencil-4 fenil-1,2,3-triazol y el complejo de monocobre.
- El CAAC doblenuclear mediante la coordinación de ambos atomos de cobre reacciona rapidamente con la azida de bencilo en cloruro de metileno formando un intermediario hasta antes no conocido, un compuesto 1-bencil-4 fenil-1,2,3-triazol con las posiciones 3,5 dimetaladas.
- Al adicionar equivalentemente fenilacetileno, a la la estructura 3,5-dimetalada-1,2,3-triazol, se obtuvo despues de 5 horas el respectivo 1-bencil-4 fenil-1,2,3-triazol y el complejo doblenuclear.
- Ambos complejos mono y doble nuclear pueden producir la respectiva triazolida de cobre, teniendo el complejo bi nuclear una constancia de velocidad muy superior a la del mono nuclear.
- Por otro lado, las constancias de velocidad de la protodesmetalización para la formación del triazol y las especies catalicas en ambos casos es muy semejante con ambos complejos de Cu(I).

Lo anterior ha llevado a proponer el siguiente mecanismo de reacción para la cicloadiciones alquino azida catalizadas por Cu(I), en donde intervienen dos atomos de cobre en el ataque del acetileno para poder completar la formación del heterociclo (figura 20).

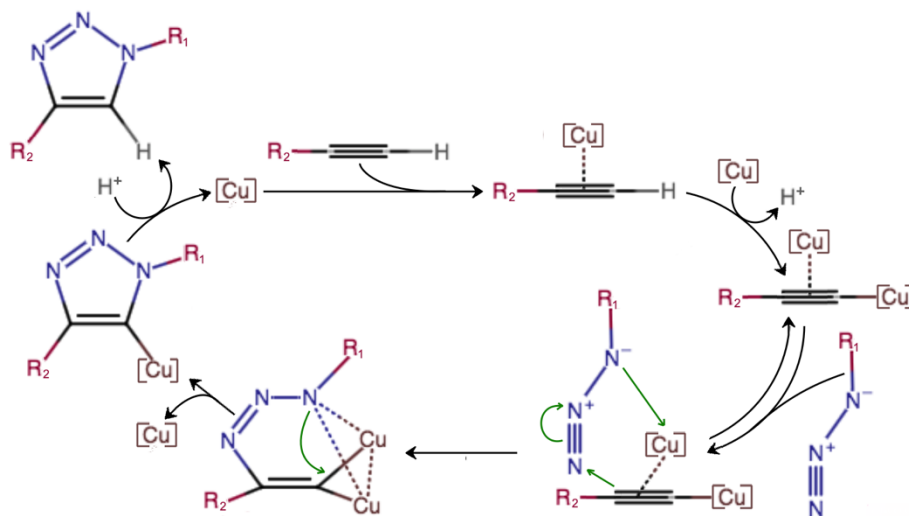


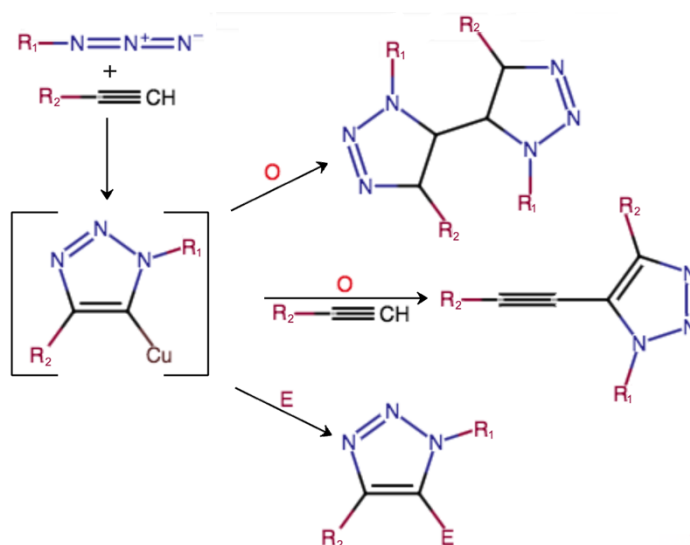
Figura 20. Mecanismo de la reacción de CuAAC con dos intermedios de cobre.<sup>[53]</sup>

Primeramente, se requiere la presencia en el medio de reacción de una base que produzca la desprotonación del alquino, o bien en ausencia de ésta por la coordinación  $\pi$  del fragmento  $C\equiv C$  al átomo de cobre, que la facilite. Posteriormente, se produce la coordinación de la azida, que se comporta como un ligando débil  $\sigma$ -donador, al átomo de cobre. La adición nucleófila del átomo de nitrógeno terminal de la azida al carbono

sustituido del acetileno conduce a un metalaciclo, que tras un proceso de contracción del anillo da lugar a un 3-triazolil complejo de cobre<sup>0</sup>. Este intermedio ha podido ser aislado del medio de reacción mediante su estabilización estérica con ligandos auxiliares voluminosos. Finalmente, en una etapa de protonación (proteólisis) se libera el triazol y se regenera el catalizador. En consideración a la regioselectividad observada, globalmente este proceso es equivalente a una cicloadición con demanda electrónica inversa, es decir, la reacción está controlada por la interacción entre el orbital LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo.<sup>[15]</sup>

El mecanismo de la cicloadición catalizada por cobre ha sido objeto de considerable atención. El catalizador de Cu(I) activo se puede generar a partir de sales de Cu(I) o sales de Cu(II) usando ascorbato de sodio como agente reductor. La adición de un ligero exceso de ascorbato de sodio evita la formación de productos de homoacoplamiento oxidativo. La principal dificultad asociada a la reacción de azidas con alquinos es la oxidación del catalizador de Cu<sup>1+</sup> a especies de Cu<sup>2+</sup>, que son inactivas en la cicloadición y que además pueden mediar reacciones competitivas de acoplamiento oxidante como la formación de diinos (reacción de Glaser-Hay).

El empleo controlado de oxidantes suaves ofrece oportunidades interesantes para la preparación de derivados más elaborados mediante reacciones de acoplamiento oxidante del intermedio cobre-triazol. Así, por ejemplo, mediante esta estrategia se ha descrito la preparación de bis-triazoles y de 5-alquiniil-triazoles por homoacoplamiento y acoplamiento con un acetiluro de cobre, respectivamente, del complejo de triazolilo (figura 21). Otro aspecto interesante de la reactividad del intermedio cobre-triazol consiste en la reacción con electrófilos, que permite la preparación de triazoles 1,4,5-trisustituidos.<sup>[15]</sup>

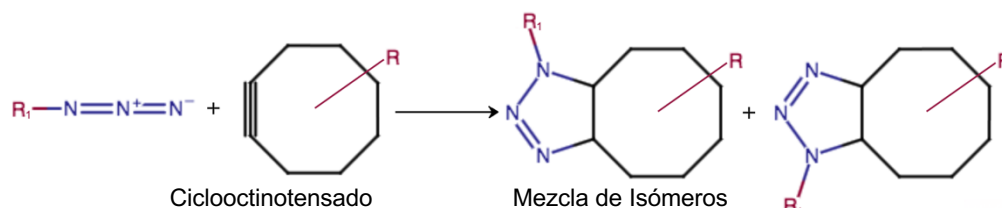


**Figura 21.** Reactividad del intermedio cobre-triazol.<sup>[15]</sup>

## 1.5.2 Química Clic sin catalizadores y Química Bioortogonal.

### 1.5.2.1 Química Clic libre de Cu(I).

El tercer grupo en haber sido galardonado con el premio Nobel de química 2022 como consecuencia haber dirigido importantes esfuerzos de investigación hacia el desarrollo de procedimientos libres de metales para generar triazoles en condiciones suaves<sup>[88]</sup> y poder ser aplicada la reacción de QC dentro de seres vivos, es el de Carolyn R. Bertozzi de la Universidad de Stanford en California EE.UU., en 2004, Bertozzi y colaboradores utilizaron la característica de los cicloalquinos, especialmente los ciclooctinos altamente tensos, como una solución para reemplazar el CuAAC en los sistemas biológicos (figura. 22).<sup>[37]</sup>



**Figura 22.** Cicloadición de azida-alquino promovida por tensión (SPAAC).<sup>[37]</sup>

Nuevamente basado en azidas, este tipo de cicloadición dipolar 1,3 se denominó como cicloadición de azida-alquino promovida por tensión (Strain-Promoted AzideAlkyne Cycloaddition, SPAAC). El grupo de Bertozzi pudieron demostrar que la reacción SPAAC que involucra una estructura ciclooctina biotinilada y varias azidas alifáticas se desarrolló, cómo se mencionaba antes, en condiciones suaves en acetonitrilo o mezclas de acetonitrilo y solución tampón fosfato salino (PBS), aunque a una velocidad baja en las concentraciones utilizadas. Esta cicloadición de ciclooctino (3+2) de azida funcionó bastante bien en ausencia de Cu<sup>I</sup>, aunque potencialmente dio lugar a una mezcla de compuestos isoméricos.<sup>[37]</sup> Además del ciclooctino demostró que el que otros dipolarófilos como ebnminas y enolatos y alquenos activados son precursores útiles para la formación de triazoles.<sup>[88]</sup>

### 1.5.2.2 Química Bioortogonal

Este desarrollo de la aplicación directa de SPAAC en células humanas acentúa otro concepto: el de la química bioortogonal.<sup>[37]</sup> Las reacciones químicas bioortogonales son aquellas que no interactúan ni interfieren con la biología, han permitido la exploración de numerosos procesos biológicos que antes eran difíciles de estudiar. Un grupo funcional bioortogonal ampliamente utilizado es la azida, que se puede incorporar en una miríada de moléculas biológicas alimentando células u organismos con sustratos metabólicos funcionados con azida. La abundancia, la ubicación y la dinámica de las biomoléculas marcadas con una azida se pueden monitorear mediante ligación química con sondas que tienen una funcionalidad complementaria. La reacción clic catalizada por cobre entre azidas y alquinos terminales es ideal para muchas aplicaciones, pero el cobre (I) tiene el



efecto secundario indeseable de ser citotóxico en bajas concentraciones. La reacción de azidas con alquinos tensados, como ciclooctinos, alivia esa carga al formar fácilmente un producto de triazol sin un catalizador tóxico. Tales reacciones, además de otras cicloadiciones seleccionadas.<sup>[39]</sup> Lo relevante de este tipo de química es que se puede realizar en dentro de los organismos vivos, deberían poder ocurrir en condiciones fisiológicas sin interferir o verse afectadas por los procesos biológicos circundantes.

Los dos conceptos de química clic y química bioortogonal han tenido un tremendo impacto en la química y sus ciencias vecinas. Los descubrimientos de CuAAC, SPAAC y otras reacciones relacionadas abordaron una importante necesidad insatisfecha y estimularon una intensa actividad en muchas áreas diferentes.<sup>[37]</sup>

### **1.5.2.3 Química clic, economía atómica y química verde.**

Al hablarse de la química bioortogonal, contamos con un tipo de química excepcional en el cual se evita el uso de cualquier compuesto o proceso que suponga un peligro para un organismo en específico. A pesar de que este trabajo no se realizó con SPAAC, si no con CuAAC, posee grandes ventajas sobre la gran mayoría de las reacciones convencionales, en los siguientes párrafos se describirán las grandes ventajas que presentan las reacciones mediante química clic.

La economía atómica y la química verde son un par de conceptos deben considerarse como fundamentales en el campo de la química sostenible para promover la eficiencia y la reducción de impactos ambientales en la síntesis de compuestos químicos en general.

Los nuevos sistemas en la química moderna han ido en búsqueda de mejorar la selectividad en las reacciones y con frecuencia se pasa por alto una segunda característica de la eficiencia: la cantidad de reactivos que terminan en el producto, una característica a la que podríamos referirnos como economía atómica.<sup>[63]</sup> Cuanto mayor sea la proporción de átomos presentes en los reactivos que se convierten en productos, mayor será la economía de átomos de la reacción. Este enfoque busca minimizar la generación de subproductos no deseados, lo que a su vez reduce la cantidad de residuos y la energía necesaria para purificar los productos finales.

La química verde, por otro lado, busca minimizar los impactos ambientales en el proceso y a lo largo de todo el ciclo de vida de un producto químico. Esto implica el uso de métodos que son inherentemente más seguros, más eficientes y menos dañinos para el medio ambiente. Los principios de la química verde incluyen la prevención de la generación de residuos, el uso de reactivos y solventes más seguros, la maximización de la eficiencia en el uso de recursos y la minimización de los riesgos para la salud humana y el ecosistema.

Sin duda la química clic es una de estas reacciones que nos brindan estas características muy importantes, alta tolerancia a grupos funcionales, formación de un solo producto, alta economía atómica, alto rendimiento, sin necesidad de purificación en columna.<sup>[64]</sup>

Las nuevas vías verdes juegan un papel vital en el campo de la química sintética mediante la erradicación de solventes y químicos dañinos o el manejo adecuado de materiales de desecho.<sup>[64]</sup> Logrando con ello que la química del clic posea un enfoque fructífero para la fabricación de nuevas moléculas en distintos campos de la industria.

Al alinearse la química clic con la química verde y la economía de átomos se obtienen reacciones altamente selectivas, eficientes y de alta modularidad que permiten la unión rápida y específica de fragmentos moleculares. Esta aproximación minimiza la formación de subproductos y la necesidad de pasos adicionales en la síntesis. En conjunto, la economía de átomos, la química verde y la química clic representan un enfoque integral para una síntesis química más sostenible. Al considerar la eficiencia en el uso de átomos, la reducción de residuos y la selección de métodos reactivos seguros y eficientes, podemos contribuir al desarrollo de procesos químicos más amigables con el medio ambiente y al avance de la ciencia en beneficio de la sociedad.

## 1.6 Triazoles.

La química heterocíclica se ha vuelto en un campo muy relevante e independiente de la química, con una historia propia, presencia en la sociedad y con buenas perspectivas a futuro. Los primeros compuestos conocidos por la humanidad fueron de origen heterocíclico. La vida; como la nuestra, depende totalmente de los compuestos heterocíclicos, nace a partir de purinas/piridinas, se nutre de carbohidratos y en caso de enfermedad, se cura con medicamentos, muchos de los cuales son de naturaleza heterocíclica.<sup>[40]</sup>

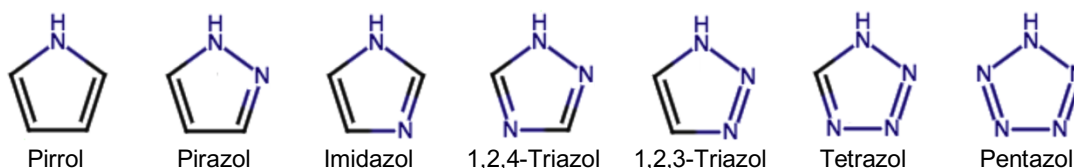
Los azoles representan una amplia, muy interesante y perspectiva clase de compuestos aromáticos heterocíclicos de cinco miembros cuya estructura contiene de uno y hasta cinco átomos de nitrógeno y también puede contener al menos un átomo de azufre u oxígeno como parte del anillo conjugado del azol.

Los azoles forman una familia heterogénea de compuestos que comparten un anillo azólico central; <sup>[41]</sup> el anillo azólico es un heterociclo insaturado conformado que ya se había mencionado por 5 átomos, en donde el número de heteroátomos y la localización de estos funge un papel central para la interacción y reactividad de estos.

La clasificación de los azoles que únicamente incluyen como heteroátomo en el anillo azólico átomos de nitrógeno es la siguiente:

- Pirrol: Con un solo átomo de nitrógeno y 4 de carbono.
- Pirazol: Dos átomos de nitrógeno en la posición 1 y 2 del heterociclo.

- Imidazol: Dos átomos de nitrógeno en la posición 1 y 3 del heterociclo.
- 1,2,3 triazol y 1,2,4 triazol: Con tres átomos de nitrógeno, los números que anteceden al nombre es la ubicación de cada uno de los heteroátomos.
- Tetrazol: Cuatro átomos de nitrógeno.
- Pentazol: Nombre para el de cinco átomos de nitrógeno.



**Figura 23.** Fórmulas estructurales de azoles neutros no sustituidos (sólo incluye nitrógeno).<sup>[41]</sup>

En la [figura 23](#) se pueden apreciar las diferencias entre los anillos azólicos neutros según la cantidad de heteroátomos de nitrógeno.

Los medicamentos que incluyen los azoles son los medicamentos antifúngicos que consumimos con cotidianidad durante más de medio siglo para combatir los problemas ocasionados por la *Cándida ssp*, entre otros hongos que afectan algunas zonas cutáneas de nuestro cuerpo. Los antimicóticos fueron de los primeros fármacos conformados por azoles primeramente a partir de imidazoles (clotrimazol, miconazol, ketoconazol) entre los años 60s y 80s y en los años noventa se colocaron en venta los primeros medicamentos hechos a partir de triazoles (fluconazol, itraconazol).<sup>[42]</sup> Estos medicamentos han ido evolucionando con el tiempo a fin de minimizar los efectos adversos y aumentar el metabolismo y eliminación de los hongos; los antimicóticos de cuarta generación comienzan a ser conformados por tetrazoles.

El nombre de triazol fue otorgado por Joan Adolf Bladin en 1885. En 1989 el químico Andreocci en Italia lo llamo pirrodiazol considerándolo como un compuesto análogo al pirrol; durante las siguientes 3 décadas siguientes los sucesores de Andreocci, llevaron a cabo las investigaciones sobre los 1,2,4-triazoles. La síntesis de estos compuestos fue retomada cuando se descubrió que ciertos triazoles eran capaces de evitar la turbidez en las emulsiones utilizadas para revelar fotografías y algunas otras utilidades herbicidas, además de ser como anticonvulsivos. Todos los triazoles son de origen sintético, aun no se ha detectado un anillo de triazol en la naturaleza.<sup>[42]</sup>

El triazol es una clase importante de compuestos heterocíclicos que presentan una amplia gama de actividades farmacológicas. También conocido como pirrodiazol, es un sistema de anillos di insaturados de cinco miembros que contiene tres átomos de nitrógeno en un núcleo heterocíclico y se presenta en dos formas isoméricas posibles, 1,2,3 triazoles y 1,2,4 triazoles.<sup>[43]</sup>

Constituyen el esqueleto básico de varios compuestos medicinales que poseen propiedades antibacterianas, antimicrobianas, anticancerígenas y anti-VIH (inmunoestimulante); también en medicamentos anticonvulsivo, antipalúdico, antiviral, analgésico, antioxidante, antiproliferativo, antitumoral.<sup>[43][44]</sup> Sin olvidar que son grandes antimicóticos.

Los triazoles tienen una fórmula molecular de  $C_2H_3N_3$  y presentan en dos posibles formas isoméricas, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazoles (figura 23), en la primera de ellas los tres átomos de nitrógeno están adyacentes enlazados con dos átomos de carbono y dos dobles enlaces en su sistema cíclico; el otro isómero posee los átomos de nitrógeno en las posiciones 1, 2 y 4 y los dos carbonos en las 3 y 5 presentando dos dobles enlaces. En ambos uno de los átomos de nitrógeno es de tipo pirrol y los otros dos similares a la piridina.<sup>[45]</sup> Físicamente se describen como cristales de color blanco a amarillo pálido solubles en agua o alcohol, con un punto de fusión de alrededor de los 120 °C.<sup>[43]</sup> Los triazoles son grupos funcionales relativamente estables y los enlaces de triazol se pueden usar en una variedad de aplicaciones (por ejemplo, reemplazando la cadena principal de fosfato del ADN).<sup>[46]</sup>

### 1.6.1 Compuestos 1,2,4-Triazol.

Todos los átomos del 1,2,4-triazol tienen hibridación  $sp^2$  tienen electrones  $6\pi$  deslocalizados sobre el anillo que forman el carácter aromático del ciclo, es también conocido como s-triazol (simétrico), que se puede observar en la figura 24, en donde también se puede observar diferencia entre los nitrógenos tipo pirrol y piridina. La sustitución electrofílica se lleva a cabo en los nitrógenos debido a la alta densidad de electrones.<sup>[45]</sup>

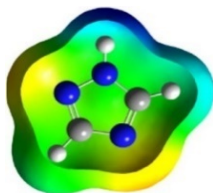
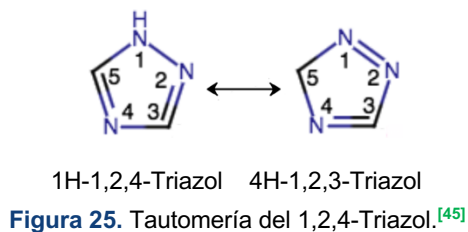


Figura 24. 1,2,4-Triazol.<sup>[45]</sup>

El conocimiento de las preferencias tautoméricas y los factores que afectan el equilibrio es esencial para comprender la reactividad de los compuestos químicos y sus efectos en los sistemas biológicos. Existen dos formas tautoméricas en este heterociclo, el 1H-1,2,4-triazol y el 4H-1,2,4-triazol, que son difícil de separar por el rápido intercambio de una forma a otra, ambos se muestran en la (figura 25); los métodos teóricos y analíticos muestran que el tautómero preferido es la estructura del 1H<sup>[45]</sup>. El tautomerismo en sistemas heterocíclicos de cinco miembros es un fenómeno intrigante, que ha sido reconocido durante mucho tiempo. El conocimiento de las preferencias tautoméricas y los

factores que afectan el equilibrio son esenciales para comprender la reactividad de los compuestos en los procesos químicos y sus efectos en los sistemas biológicos.<sup>[45]</sup>



Entre los 1,2,4-triazoles, los 3(5)-amino-1,2,4-triazoles han sido reconocidos como piezas fundamentales para la construcción de estructuras más complejas. El método más sencillo y se usó para la formación de este tipo de triazoles es la ciclocondensación de amidoguanidinas.<sup>[48]</sup> De igual manera, se pueden sintetizar a partir de hidracinas y formamidas con calentamiento por microondas en ausencia de catalizadores. Otro método de obtención involucra la ciclación oxidativa de amidinas con nitrilos o la dimerización oxidativa de las mismas, utilizando cobre como catalizador en una atmósfera de oxígeno,<sup>[50]</sup> la diferencia se encuentra en elegir el radical que queremos obtener en las posiciones 3 y 5 del triazol, el de la amidina y el nitrilo o dos veces el del amidina; utilizando las mismas amidinas para obtener también radicales en el nitrógeno de la posición 1, sin duda la regioselectividad de estas reacciones otorga una gran oportunidad para la síntesis de moléculas con ciertas características específicas. Estos casos solo son unos cuantos ejemplos de reacciones para formar 1,2,4-triazoles, en la bibliografía por lo menos podemos encontrar 9 métodos bien caracterizados y con buenos rendimientos en la obtención de los productos.

Los átomos de carbono en el 1H-1,2,4-triazol son  $\pi$ -deficientes debido a que tienen dobles enlaces con átomos de nitrógeno más electronegativos y la densidad electrónica de ambos carbonos es baja y susceptible a la sustitución nucleofílica (SN) en condiciones ambiente. Es una base débil, su  $pK_a$  es de 2,19 para las especies protonadas. El protón NH- en el N-no\_sustituido-1,2,4-triazol es de naturaleza acida. El  $pK_a$  del 1,2,4-triazol es de 10.26. Los iones triazolío formados también son propensos a formar nucleófilos. La sustitución electrofílica (SEAr) toma lugar solo en los átomos de nitrógeno debido a su gran densidad electrónica.<sup>[45]</sup>

Otra de las propiedades de los 1,2,4-triazoles es que se puede fusionar junto con las pirimidinas, que por sí solos son base estructural de compuestos que van desde herbicidas hasta la actividad antitumoral, para formar estructuras más complejas con mayor importancia fármaco-industrial como las 1,2,4-triazolo[1,5, $\alpha$ ]pirimidinas,<sup>[50]</sup> por ejemplo el Trapidil, un fármaco vaso dilatador y reduce el aglutinación de plaquetas para evitar la trombosis, que se muestra en la [figura 26](#).

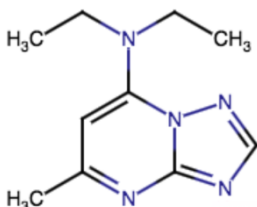


Figura 26. Trapidil-1,2,4-triazolo-[1,5,α]-piridina.<sup>[50]</sup>

Sin más los 1,2,4-triazoles son los compuestos que impulsaron una era en distintas industrias, pero en lo particular en el ramo farmacéutico vinieron a dar solución a inhibir y dar una respuesta benéfica para la salud de los humanos.

### 1.6.2 Compuestos 1,2,3-Triazol.

Los 1,2,3 triazoles son una importante estructura heterociclica debido a sus extensas actividades biológicas. Esta estructura se puede obtener fácilmente con rendimientos de buenos a excelentes en la escala de miligramos mediante la química clic.<sup>[87]</sup> El campo emergente de la química clic ofrece un enfoque único para la síntesis de moléculas que contienen 1,2,3-triazoles. Esta reacción debe su utilidad en parte a la facilidad con la que pueden introducir azidas y alquinos en una molécula y su relativa estabilidad en diversas condiciones.<sup>[29]</sup>

Gracias al auge de la química clic, los 1,2,3-triazoles han cobrado gran importancia en los últimos años, tomando mayor importancia que los 1,2,4-triazoles, que considerablemente fueron más utilizados por diferentes industrias donde fueron encontrando su nicho durante el transcurso del siglo pasado. Los 1,2,3-triazoles son unidades de conexión para la síntesis de nuevos compuestos muy atractivos debido a que son estables a la degradación metabólica y pueden formar puentes de hidrógeno, lo que puede ser favorable en la unión de distintos targets biomoleculares y puede mejorar la solubilidad.<sup>[51]</sup>

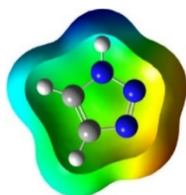
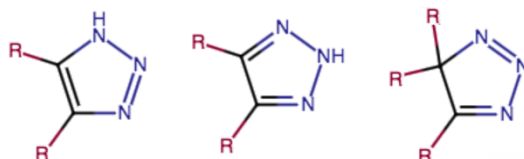


Figura 27. 1,2,3-triazol.<sup>[51]</sup>

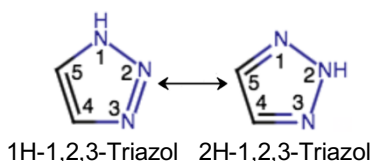
El 1,2,3-triazol es un heterociclo de nitrógeno insaturado, aromático, de cinco miembros, con exceso de  $\pi$  con un sistema de anillo de  $6\pi$  electrones, compuesto por tres átomos regulares de nitrógeno y dos de carbono con dos enlaces dobles. De los tres átomos de nitrógeno, uno es de tipo pirrol y los otros dos son de tipo piridina. Todos los átomos en los 1,2,3-triazoles son  $sp^2$ . Los electrones  $6\pi$  hibridados y disponibles están deslocalizados alrededor del anillo, responsables de su carácter aromático.<sup>[45]</sup>

Se pueden distinguir tres grupos principales en los 1,2,3-triazoles dependiendo de la posición de los sustituyentes en el anillo. Mientras que 1H- y 2H-1,2,3-triazol son compuestos aromáticos los isómeros 4H no lo son. Esto refleja en la abundancia de ejemplo de triazoles 1H- y 2H-1,2,3-triazol y la rareza de los 4H-1,2,3-triazol. En la bibliografía a los 1,2,3-triazoles se les denomina v-triazol para diferenciarlos de s-triazol, los 1,2,4-triazol 1N-1,2 no sustituido,<sup>[46]</sup> como se mencionó en la sección pasada.



**Figura 28.** Deslocalización de los dobles enlaces respecto a los sustituyentes.

Las dos formas tautoméricas del 1,2,3-triazol están en equilibrio, tanto en solución como en fase gaseosa (figura 29). En fase gaseosa el tautómero 2H del 1,2,3-triazol se presenta en 99.9% de la mezcla de equilibrio. En solución, el momento dipolar de loa 1H es mucho más alto y favorece a estas estructura, como consecuencia, se observan mezclas de 1H y 2H-1,2,3-triazol. En estado sólido, el 1,2,3-triazol existe como mezcla como mezcla 1:1 de tautómeros 1H y 2H, mientras que 4-fenil-1,2,3-triazol y 4-nitro-1,2,3-triazol se encuentran respectivamente, en las formas tautoméricas 2H y 1H respectivamente. El momento dipolar experimental para el benceno en la mezcla tautomérica 1H- y 2H-1,2,3-triazol es 1.85D a 258·C y 2.08. Los momentos dipolares experimentales son los siguientes: 1H-1,2,3-triazol 4.38D y 2H-1,2,3-triazol 0.22D. El 1H-1,2,3-triazol es tanto una base débil (pKa 1.17) como un ácido débil (pKa 9.4) de fuerza comparable al fenol. Los 1H-1,2,3-Triazol-4,5-dicarbonitrilo (pKa 2.53), 4,5-dibromo-1H1,2,3-triazol (pKa 5.37) y 4-nitro-1H-1,2,3 -triazol (pKa 4.80) son compuestos mucho más ácidos. El 1-metil-1H-1,2,3-triazol (pKa 1.25) muestra una basicidad comparable al 1H-1,2,3-triazol, pero el 2-metil-2H-1,2,3-triazol es una base mucho más débil.<sup>[45]</sup>



**Figura 29.** Tautomería del 1,2,3-Triazol.<sup>[45]</sup>

## 1.7 Agentes anticancerígenos.

El cáncer tiene distintos estados que medicamento están clasificados según la fase de evolución. Hoy en día los tratamientos para esta enfermedad son dispares en función del tipo de cáncer, por ejemplo, se emplea la terapia biológica que consiste en un anticuerpo monoclonal, o el tratamiento con radioterapia donde se utilizan rayos de alta energía para destruir las células cancerosas, y el tratamiento del Cáncer de Colon Rectal (CCR) más aplicado es la cirugía. Sin embargo, el más estudiado está siendo la quimioterapia, donde

se usan fármacos para destruir células cancerosas. Estos fármacos entran en el torrente sanguíneo y pueden afectar las células cancerosas de todo el cuerpo. Los fármacos anticancerosos se administran ordinariamente por la vena, aunque algunos pueden darse de forma oral.<sup>[4]</sup>

Los agentes anticancerígenos son críticos para el tratamiento del cáncer, pero los efectos secundarios y la resistencia a los medicamentos asociados con los agentes anticancerígenos que se usan actualmente crean una necesidad urgente de explorar nuevos fármacos con efectos secundarios bajos y alta eficacia.<sup>[62]</sup>

La quimioterapia contra el cáncer, que emplea fármacos anticancerígenos, citotóxicos o citostáticos, actúan ralentizando o deteniendo la proliferación rápida de las células cancerígenas.<sup>[56]</sup> Las biomoléculas son una opción atractiva como vectores de entrega y se han explorado diferentes moléculas con distintos grados de éxito. Las hormonas sexuales como los estrógenos y los andrógenos son de particular interés debido a su importancia en los cánceres del sistema reproductivo. Los estrógenos naturales y sintéticos se han unido a una variedad de diferentes unidades organometálicas y de coordinación con el objetivo de apuntar a los receptores de estrógeno.<sup>[59]</sup>

### 1.7.1 Hormonas Esteroidales

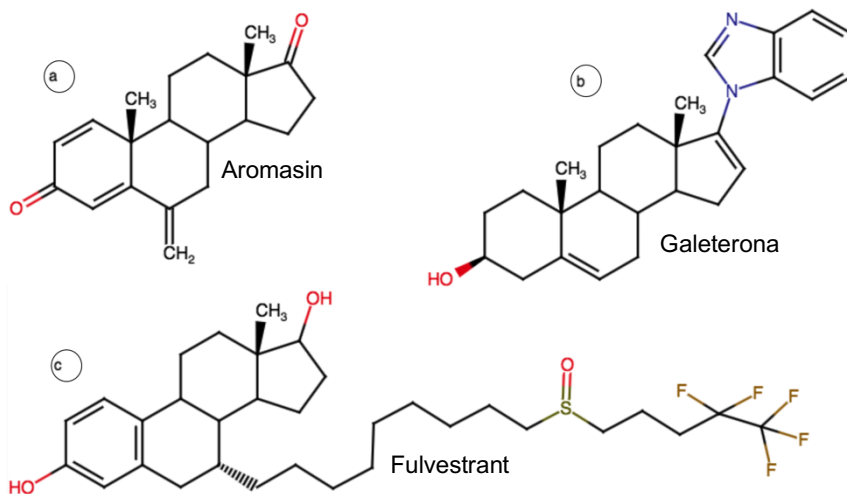
Los esteroides, que se encuentran naturalmente en animales, plantas y hongos, podrían actuar como moléculas de señalización o como componentes importantes de las membranas celulares que alteran la fluidez de la membrana.<sup>[62]</sup> Esteroides como el estradiol, la testosterona, DHEA y el pregneno, son desde su origen biológicamente activos, pero generalmente con baja toxicidad, por lo que las células cancerosas sensibles a los esteroides podrían aceptar preferentemente estas composiciones moleculares.<sup>[57]</sup>

A pesar de que algunos esteroides como el estrógeno y sus receptores están involucrados directamente en el desarrollo de muchos tipos de tumores malignos. Estos tumores generalmente se clasifican en cuatro grupos, (1) cánceres de mama y ginecológicos, (2) cánceres de glándulas endocrinas, (3) cánceres digestivos y (4) carcinoma de pulmón.<sup>[4]</sup>

El Aromasin, Galeterone y Fulvestrant (figura 30) son algunos de los agentes anticancerígenos que surgieron en los farmacóforos esteroideos, por lo que los esteroides han sido de gran interés en los últimos años como parte estructural de nuevos fármacos.<sup>[62]</sup> En particular el fulvestrant se une a las proteínas que comúnmente son llamadas receptores de estrógeno, que se encuentran en algunas células de cáncer de mama. A veces, estas proteínas hacen que las células cancerosas se multipliquen. El fulvestrant bloquea estas proteínas e imposibilita que se multipliquen las células cancerosas. El aromasin (exemestano) se utiliza en combinación de otros medicamentos para combatir el cáncer de mama y la galeterona es utilizada contra el cáncer de próstata.

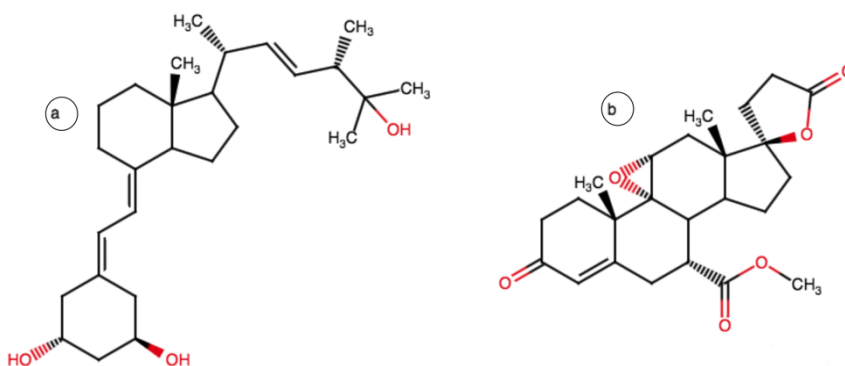


Los receptores de esteroides (SR) se conocen desde hace mucho tiempo como actores clave en la fisiopatología del cáncer de mama. Durante las últimas décadas, se han estudiado ampliamente, pero siguen siendo un tema importante de investigación sobre el cáncer de mama. La familia de SR comprende receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR), andrógenos (AR), glucocorticoides (GR) y mineralocorticoides (MR).



**Figura 30.** Medicamentos contra el cáncer con estructuras esteroidales.

Hoy en día, la terapia endocrina del cáncer de mama se basa en apuntar a ER y algunos al receptor de vitamina D (VDR). Entre estos compuestos se encuentran el Paricalcitol (análogo de la vitamina D, a) y la Eplerenona (antagonista de MR, b) para la prevención de la cardiotoxicidad (disfunción del músculo cardíaco a causa de la exposición a un tratamiento antineoplásico).<sup>[58]</sup> Las estructuras se muestran en la [figura 31](#).



**Figura 31.** Eplerenona y Paricalcitol.

En los informes de la literatura, se sabe que la etisterona compite por la unión del receptor de AR y suprime los niveles de activación transcripcional de AR en relación con la dihidrotestosterona (DHT). La cicloadición de azida-alquino (CuAAC) para producir una familia de conjugados multivalentes que exhiben una potente actividad anti proliferativa en células LNCaP-abl, un modelo de cáncer de próstata resistente a la terapia. sería crucial en AR farmacología y biología química.<sup>[72]</sup>

Ruiz y et al., utilizó etisterona disponible comercialmente (17- $\alpha$ -etnil-testosterona o [(17- $\alpha$ -etnil-17- $\beta$ -hidroxi-androst-4-en-3-ona] y (4-bromobencil)dimetilamina como reactivos en una reacción de Sonogashira catalizado por paladio. La unión del complejo de esteroide y metal (complejo de platino con 17- $\alpha$ -[4'-etnil-dimetilbencilamina]-17- $\beta$ -testosterona) mediante un conector alquino es atractiva debido a su viabilidad sintética y porque, como unidad espaciadora, introduce distancia sin volumen estérico (figura 32). Obteniendo buenos resultados en las pruebas citotóxicas de cáncer de mama y ovario.<sup>[59]</sup>

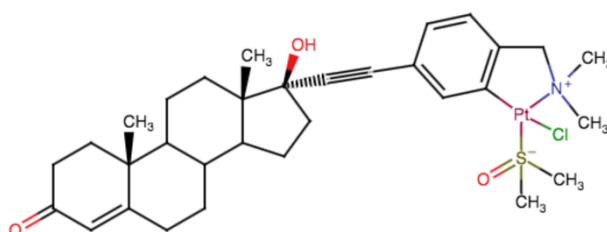


Figura 32. Complejo de platino.<sup>[59]</sup>

## 1.7.2 1,2,3-triazol

El 1,2,3-triazol es un componente básico privilegiado en el descubrimiento de nuevos agentes anticancerígenos, y algunos de sus derivados ya se han aplicado en clínicas o en ensayos clínicos para combatir el cáncer.<sup>[62]</sup> Los heterociclos de 1,2,3-triazol son “scaffolds” (andamios) medicinales privilegiados bien conocidos debido a sus importante actividad biológica, que incluyen anti-VIH, antimicrobiano, antialérgico, antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_3$ , antituberculosos, antagonistas del receptor cannabinoide, anticonvulsivo, actividad antiprotozoaria, etc. <sup>[24][74]</sup>

Los mecanismos precisos por los cuales los triazoles pueden inducir citotoxicidad no están completamente claros, pero se han propuesto varios posibles mecanismos. Además, se ha demostrado que algunos compuestos de triazol pueden evitar el abastecimiento de nutrientes evitando el crecimiento o interactuar con proteínas específicas en las células, lo que puede afectar su actividad y conducir a la muerte celular.<sup>[74][76]</sup> Algunos de los compuestos que contienen 1,2,3-triazol, como la cefatrizina y el carboxiamidotriazol (figura 33), ya se han utilizado en clínicas o están bajo evaluación clínica para el tratamiento del cáncer, lo que revela su potencial como posibles fármacos contra el cáncer.<sup>[48]</sup>

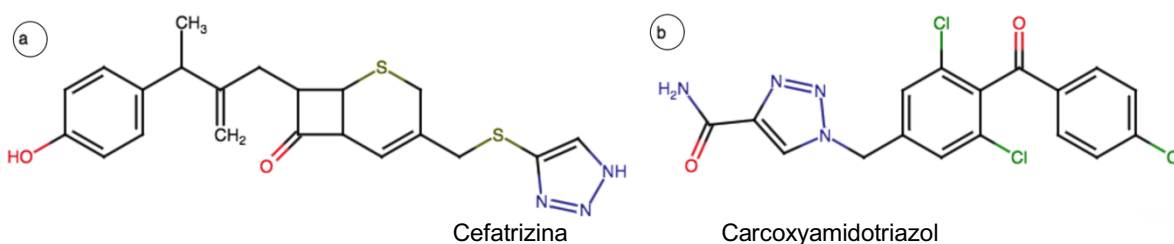


Figura 33. Medicamentos contra el cáncer con 1,2,3-Triazol.<sup>[48]</sup>

### 1.7.3 Compuestos híbridos 1,2,3-Triazol – Hormonas Esteroidales.

Es concebible que la hibridación de la estructura de 1,2,3-triazol con otros farmacóforos anticancerosos tenga el potencial de proporcionar nuevos candidatos anticancerosos con baja toxicidad y alta eficacia contra los cánceres resistentes a los fármacos. Aly et al. informaron una actividad antimicrobiana significativa de un compuesto obtenido al convertir el colesterol en su derivado triazol mediante la reacción de clic. Las moléculas híbridas tienen el potencial de reducir los efectos secundarios y superar la resistencia a los medicamentos, ya que los híbridos con dos o más farmacóforos diferentes también pueden tener múltiples mecanismos de acción.<sup>[62]</sup>

Los esteroides son bien conocidos por su amplia gama de actividades biológicas debido a los diversos grupos funcionales que se colocan alrededor del núcleo tetracíclico rígido. Algunos derivados de la pregnenolona (figura 34) fueron preparados por Bandy et al. y se evaluó la citotoxicidad in vitro en siete líneas celulares: DU-145, PC-3 (próstata), HEP-2 (hígado), HEP-2 (piel), SF-295 (SNC), 502713 (colon), HCT-15 y A-549 (pulmón). La mayoría de los compuestos sintetizados mostraron una excelente actividad contra las líneas celulares de cáncer derivadas de próstata, DU-145 y PC-3. El compuesto 1a (R=4-COCH<sub>3</sub>) mostró una buena actividad anticancerígena frente a las líneas celulares DU-145, PC-3, SF-295, 502713 y HCT-15 y fue más potente frente a la línea celular PC-3 con un valor IC<sub>50%</sub> de 0,03 μM.<sup>[8]</sup>

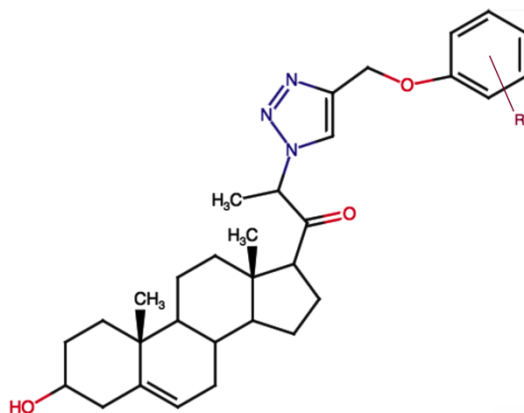


Figura 34. Compuesto de Bandy et al.<sup>[8]</sup>

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1 Objetivo General.**

Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos derivados esteroidales 1-4-1,2,3-triazoles -testosterona sintetizados mediante CuAAC a partir de diferentes fenilazidas y etisterona.

### **2.2 Objetivos Particulares.**

- Sintetizar y caracterizar los heterociclos de cinco miembros 1,4-1,2,3-triazoles obtenidos por reacciones de ciclación de la etisterona con las fenilazidas correspondientes, a través de técnicas analíticas como: resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas de baja resolución DART<sup>+</sup>, FTIR y difracción de rayos X.
- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos derivados esteroidales 1-4-1,2,3-triazol-testosterona frente a varias líneas celulares de cáncer humano.
- Estudiar la relación estructura-actividad de los compuestos de triazol en términos de sus grupos funcionales y su actividad citotóxica.

### 3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

En este capítulo se presentan los materiales, procedimientos y los resultados obtenidos en la síntesis, caracterización y evaluación biológica de esta serie de derivados esteroidales 1-4-1,2,3-etisterona-triazoles, obtenidos a través de los procedimientos de cicloadición catalizados por Cu(I), en los cuales se ha evaluado la actividad anticancerígena de estos compuestos en diferentes líneas celulares.

#### 3.1 Materiales y Equipos.

Para la formación de los 1,2,3-triazoles 1-4 disustituídos los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se utilizaron sin previa purificación, Etisterona (E1001-25G); 4(4-Metilfenoxi)-anilina (CDS000613), azida de trimetilsilano (155071), nitrito de *tert*-butilo (235385), Yoduro de cobre (I) (03140); las siguientes azidas se encuentran en solución a 0.5M disueltas en *terc*butil-metil-eter: 1-Azido-4-fluorobenceno (779253), 1-Azido-4-clorobenceno (727482), 1-Azido-4-bromobenceno (779377), 1-Azido-4-iodobenceno (779482). Los disolventes fueron grado reactivo, al igual que el carbón activado y el sulfato de cobre pentahidratado anhidro empleados en la reacción, separación y purificación de los triazoles.

Los Equipos y materiales se enlistan a continuación:

- Reactor de síntesis - Anton Paar - Monowave 50 – Calentamiento y agitación.
- Parilla de calentamiento y agitación marca Fisher.
- Balanza analítica con precisión de 0.1 µg.
- Tubo de presión de 120 mL -Ace-Glass- con tapón y rosca #25.
- Lámpara luz UV; Placas de cromatografía -Merck.
- Rota vapor - bomba de presión reducida – Buchi R210 - chiller de recirculación.
- Campana de extracción.
- Matraces tipo bola 50, 100, 250 mL.
- Vasos de precipitados de 10, 20, 50 100, 150, 500, 600 mL; tubos Falcón de 50 y 20 mL.
- Micropipetas c/ puntas de 50 a 1000 µL; pipeteador eléctrico auxiliar.
- Pipetas Pasteur, espátulas, agitadores magnéticos, soportes universales.
- Papel filtro Whatman No 42. Embudos de vidrio tallo largo.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se realizaron a 300 y 400 MHz y para carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se realizaron a 75 MHz en un Espectrómetro Bruker Avance III. Los desplazamientos químicos están dados en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Se utilizó como disolventes cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

El espectrómetro de masas empleado para la determinación de la estructura de los compuestos que se sintetizaron para la realización de este trabajo fue en un instrumento

JEOL The AccuTOF: JMS-T100LC equipado con la fuente de iones DART positivo y fueron registrados por un digitalizador de 2 GHz.

Para el análisis de cristalografía se utilizó un Difractómetro de Monocristal marca Bruker, modelo D8 Venture, con microfuentes de cobre y molibdenio; con accsorios de baja temperatura en el intervalo de 100 a 300 K.

Para los estudio de rotación óptica se utilizó un Polarímetro Perkin Elmer 343 a temperatura ambiente utilizando soluciones de cloroformo.

### 3.2 Síntesis de compuestos.

Los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich, etisterona (pureza > 99,0 %), 4 soluciones de halógeno azidobenceno (X = F, Cl, Br, I) y las dos anilinas [anilina y 4-(4-Metilfenoxi)-anilina] para la síntesis de las dos azidas faltantes; utilizándose directamente sin purificación adicional. Los disolventes empleados fueron grado HPLC o UPLC como cloroformo, *tert*-butanol, agua y acetonitrilo. Las reacciones se llevaron a cabo reacciones en tubos de vidrio a presión cerrados herméticamente usando cinta de PTFE en las tapas. En la literatura se encontró reportada la síntesis de las azidas aromáticas; 1-azidobenceno por Lindsey<sup>[69]</sup> y Barral<sup>[14]</sup> y 1-azido-4-(4-metilfenoxi)-benceno por Canseco.<sup>[70]</sup> Las síntesis se basan en el uso del azida de trimetilsililo, el trimetilsililo es un buen grupo saliente y libera el grupo funcional, pudiendo reaccionar la azida con una anilina, en tiempos prolongados de reacción y buenos rendimientos.

#### 17 $\alpha$ -(1N-benciltriazol-4-il)-testosterona – Compuesto 1.

##### 1-Azidabenceno.

En un tubo de presión con tapón de rosca se agregan 300  $\mu$ L de anilina (pur. >99.5%, 3.01 mmol), con 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, posteriormente se agregan 868  $\mu$ L de nitrito de *tert*-butilo (6.61 mmol), el tubo se coloca en un baño de agua a 5 °C. Con agitación magnética se agrega gota a gota 922  $\mu$ L de azida de trimetilsililo (6,61 mmol); con el tubo sellado y al paso de 10 min se retira del baño frio. Se mantiene en agitación durante 20 hr a Ta. Se obtiene una solución rojiza, se evapora a presión reducida el CH<sub>3</sub>CN. El residuo se lavó con C<sub>5</sub>H<sub>12</sub> (30 ml), se filtra al generarse un precipitado; se obtiene una solución color ámbar, se evapora completamente el disolvente a presión reducida, obteniéndose la azida en forma de líquido aceitoso rojizo (297 mg, 82.92%).

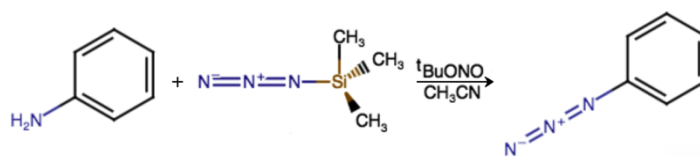


Figura 35. Azidobenceno.

### 17 $\alpha$ -(1N-benciltriazol-4-il)-testosterona.

En una reacción de un solo paso se hicieron reaccionar 200 mg de etisterona (pureza > 99,0%, 0.640 mmol) y 103 mg de 1-azidobenceno recién sintetizado (0.860 mmol) en una mezcla de CHCl<sub>3</sub> (10 mL), agua: *tert*-butanol 1:1 (10 mL) y acetonitrilo (5 mL). Después se añadieron 56 mg de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.224 mmol) y 133 mg de ascorbato de sodio (0.672 mmol) en un tubo reacción de alta presión. Dejando reaccionar durante 18 horas a una temperatura de 65 °C con agitación. Preparación: el producto se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL). Después se secó con sulfato sódico anhidro, se filtro y evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo (30 mL); se añadió carbón activado (20 g) y se calentó a 45 °C durante 10 minutos con agitación, después se filtró y la fase orgánica se evaporó nuevamente a sequedad. El compuesto amarillento se disolvió en diclorometano (10 mL) y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (3 g). La fase orgánica se evaporó hasta quedar completamente seco dando el triazol puro microcristalino blanco que se lavó con C<sub>5</sub>H<sub>12</sub> (50 mL) y se secó a alto vacío durante 30 minutos. (226 mg, 82%) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.87 (s, 1H, H<sub>C21-Trz</sub>), 7.75 (m, 2H<sub>C23-24 Ar</sub>), 7.52 (m, 1H<sub>C25-26 Ar</sub>), 5.69 (s, 1H, H<sub>C4 Alq</sub>), 2.30 (m, 9H, *etist*), 1.82 (m, 10H, *etist*), 1.18 (s, 3H, H<sub>C19 Alif</sub>), 1.09 (s, 3H, H<sub>C18 Alif</sub>), 0.77(td [ <sup>3</sup>J15.2 Hz, <sup>3</sup>J6.4 Hz]), 0.59 (td [ <sup>3</sup>J16.4 Hz, <sup>3</sup>J6.4 Hz]). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NRM (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  199.65 (C<sub>3</sub> C=O), 171.29 (C<sub>5</sub> Alq), 154.38 (C<sub>20</sub> trz-*etis*), 137.18 (C<sub>27</sub> Ar), 129.91 (C<sub>23-24</sub> Ar), 128.86 (C<sub>4</sub> Alqueno), 123.98 (C<sub>22</sub> Ar), 120.52 (C<sub>25-26</sub> Ar), 119.33 (C<sub>21</sub> trz), 82.40 (C<sub>17</sub> CiPen-OH), 53.28 (C<sub>13</sub>), 49.15 (C<sub>9</sub>), 47.09 (C<sub>14</sub>), 38.71 (C<sub>10</sub>), 38.06(C<sub>8</sub>), 35.72 (C<sub>1</sub> CiHex), 34.02 (C<sub>2</sub> CiHex), 32.95 (C<sub>16</sub> CiPen), 32.86 (C<sub>6</sub> CiHex), 31.20 (C<sub>7</sub> CiHex), 28.92 (C<sub>12</sub> CiHex), 23.86 (C<sub>11</sub>-CiHex), 23.77 (C<sub>34</sub> Alif), 20.77 (C<sub>15</sub> CiPen), 17.57 (C<sub>19</sub> Alif), 14.40 (C<sub>18</sub> Alif). MS (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 413.578 g/mol). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+32.65°(c=0.098, CHCl<sub>3</sub>) IR( $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 473, 516, 552, 596, 662, 687, 757, 799, 864, 911, 998, 1024, 1072, 1117, 1191, 1223, 1274, 1314, 1425, 1500 (trz), 1665 (C=O), 2854 (C=C), 2916, 2947, 3488 (C-OH). El compuesto fue caracterizado por difracción de rayos X mostrando la conectividad esperada.

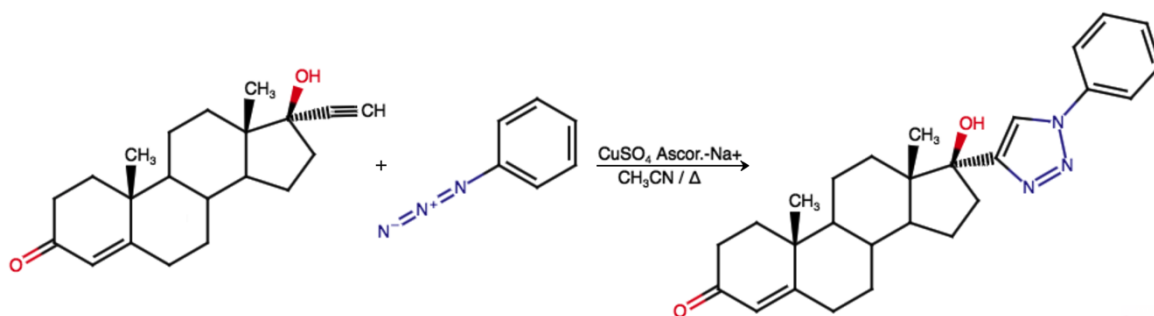


Figura 36. Compuesto 1.

## 17 $\alpha$ -(1N-(4-fluorobencil)-triazol-4-il)-testosterona – Compuesto 2.

En una reacción tipo “one-pot” se mezclaron 383 mg de etisterona [ pureza (pur.) >99%, 1.23 mmol] y 2525  $\mu$ L de 1-Azido-4-fluorobenceno (pur. 95%, 1,26 mmol) con 2.50 mL de agua y con 2.5 mL de alcohol *tert*-butílico. Después se agregaron 79 mg de sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 0.315 mmol) y 62 mg de ascorbato de sodio ( $\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6$ , 0.315 mmol) para formar la especie catalítica  $\text{Cu}^I$ . Se adicionó 1 mL de acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para favorecer la solubilidad de la etisterona. La disolución resultante se colocó en tubo de reacción con tapa y se introduce a un reactor de inducción térmica marca Anton Paar Modelo Monowave 50 (A.P.M.M.50.) con agitación magnética de 1000 rpm durante 8 hr a 90 °C. Después de terminada la reacción, se dejar enfriar, la reacción resultante se extrae agregando cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ , 30 mL x2). Las fases orgánicas se concentraron y se lavaron en un embudo de separación al cual se agregaron 40 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , la operación se repite dos veces más. Se agregaron 40 g de sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) para eliminar residuos de agua y se filtra. Después se agregaron 40 g de carbón activado para retirar cualquier tipo de impureza inorgánica (trazas de especies de Cu) con agitación magnética calentando a 45-48 °C durante 10 min, se filtró y se lavó con 40 mL  $\text{CHCl}_3$ . Después de este procedimiento, se evaporó el  $\text{CHCl}_3$  hasta obtener un residuo sin disolvente. El residuo se lavó con 50 mL de pentano ( $\text{C}_5\text{H}_{12}$ ), se decantó y evaporó hasta la sequedad, obteniéndose el triazol puro en polvo con apariencia microcristalina de color crema (374 mg, 68%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.80 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}21\text{Triz}}$ ), 7.72 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}25-26}$  Ar), 7.21 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}23-24}$  Ar), 5.69 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}4}$  Alq), 2.36 (m, 9H, etist), 1.85 (m, 10H, etist), 1.17 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}19}$  Alif), 1.09 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}18}$  Alif), 0.76(td [ $^3\text{J}_{11.4\text{Hz}}$ ,  $^3\text{J}_{4.8\text{Hz}}$ ]), 0.58(td [ $^3\text{J}_{12.6\text{Hz}}$ ,  $^3\text{J}_{4.8\text{Hz}}$ ]).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NRM ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  199.61 ( $\text{C}_3$  C=O), 171.25 ( $\text{C}_5$  Alq cuaternario), 164.16 ( $\text{C}_{27}$  Ar-F), 154.57 ( $\text{C}_{20}$  trz-etis), 133.49 ( $\text{C}_{23-24}$  Ar), 123.98 ( $\text{C}_4$  Alq), 122.53 ( $\text{C}_{22}$  Ar-N), 119.53 ( $\text{C}_{21}$  trz), 117.00 ( $\text{C}_{25-26}$  Ar), 82.43 ( $\text{C}_{17}$  CiPenCq-OH), 53.28 ( $\text{C}_{13}$  CiPen), 49.13 ( $\text{C}_9$  CiHex), 47.08 ( $\text{C}_{14}$  CiPen), 38.10 ( $\text{C}_{10}$  CiHex), 36.44 ( $\text{C}_8$  CiHex), 35.71 ( $\text{C}_1$  CiHex), 34.03 ( $\text{C}_2$  CiHex), 32.93 ( $\text{C}_{16}$  CiPen), 32.86 ( $\text{C}_6$  CiHex), 31.68 ( $\text{C}_7$  CiHex), 28.92 ( $\text{C}_{12}$  CiHex), 23.88 ( $\text{C}_{11}$ -CiHex), 20.75 ( $\text{C}_{15}$  CiPen), 17.55 ( $\text{C}_{19}$  Alif), 14.32 ( $\text{C}_{18}$  Alif). Espectrometría de masas de baja resolución DART<sup>+</sup> (LRMS-DART<sup>+</sup>), ( $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}$  449.586 g/mol); masa exacta: 449.2479 m/z,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450$  m/z (100%);  $[\text{M}+\text{H}+1]^+ = 451$  m/z (29.2%),  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 452$  m/z (4.1%),  $[\text{M}^+-\text{F}] = 432$  m/z. IR( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 414, 458, 516, 567, 602, 667, 712, 752, 806, 818, 866 ( $\text{C-F}$ ), 953, 998, 1026, 1110, 1188, 1229, 1261, 1333, 1385, 1424, 1434, 1489, 1540 (triaz), 1650 (C=O), 2858 (C=C), 2927, 3404, 3469 (C-OH).

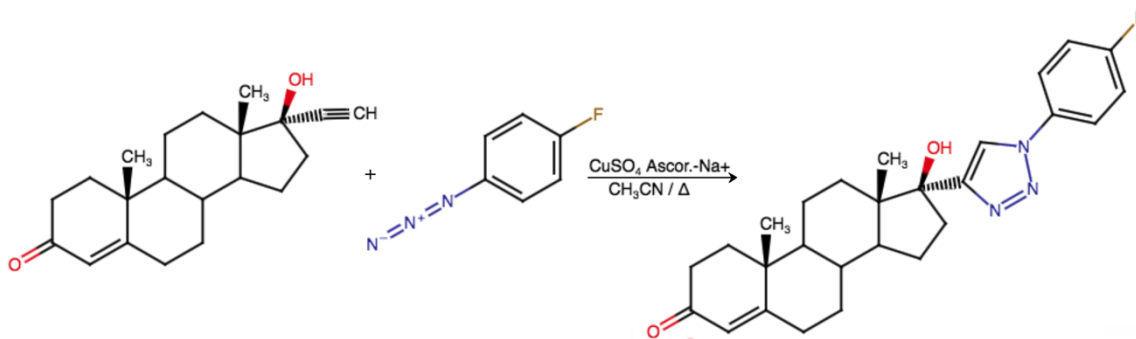


Figura 37. Compuesto 2.



### 17 $\alpha$ -(1N-(4-clorobencil)-triazol-4-il)-testosterona – Compuesto 3.

En una reacción “one-pot” se mezclaron 383 mg de etisterona (pur. >99%, 1.23 mmol) y 2525  $\mu$ L de 1-Azido-4-clorobenceno (pur. 95%, 1,26 mmol) con 2.50 mL de agua y con 2.5 mL de alcohol *tert*-butílico. Después se agregaron 79 mg de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.315 mmol) y 62 mg de  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6$  (0.315 mmol) para formar la especie catalítica  $\text{Cu}^I$ . Se adicionó 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  para favorecer la solubilidad de la etisterona. La disolución resultante se colocó en tubo de reacción con tapa y se introduce a un reactor de inducción térmica marca A.P.M.M.50. con agitación magnética de 1000 rpm durante 8 hr a 100 °C. Después de terminada la reacción, se dejar enfriar, la reacción resultante se extrae agregando 30 mL de  $\text{CHCl}_3$ , se repite una vez la operación. Las fases orgánicas se concentraron y se lavaron en un embudo de separación al cual se agregaron 40 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , la operación se repite dos veces más. Se agregaron 40 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro para eliminar residuos de agua y se filtra. Después se agregaron 40 g de carbón activado para retirar cualquier tipo de impureza inorgánica (trazas de especies de Cu) con agitación magnética y se calentó a 45-48 °C durante 10 min, se filtró y se lavó con 40 mL  $\text{CHCl}_3$ . Después de este procedimiento, se evaporó el  $\text{CHCl}_3$  hasta obtener un residuo sin disolvente. El residuo se lavó con 50 mL de  $\text{C}_5\text{H}_{12}$ , se decantó y evaporó hasta sequedad obteniéndose el triazol puro en polvo con apariencia microcristalina de color blanco (427 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  7.83 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}21\text{Trz}}$ ), 7.70 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}25-26 \text{ Ar}}$ ), 7.49 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}23-24 \text{ Ar}}$ ), 5.69 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}4 \text{ Alq}}$ ), 2.30 (m, 9H,  $\text{etist}$ ), 1.82 (m, 10H,  $\text{etist}$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}19 \text{ Alif}}$ ), 1.09 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}18 \text{ Alif}}$ ) 0.77(td [ $^3J_{11.6 \text{ Hz}}$ ,  $^3J_{4.4 \text{ Hz}}$ ]), 0.58 (td [ $^3J_{12.4 \text{ Hz}}$ ,  $^3J_{4.4 \text{ Hz}}$ ]).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NRM ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  199.61 ( $\text{C}_3 \text{ C=O}$ ), 171.23 ( $\text{C}_5$  cuaternario Alq), 154.71 ( $\text{C}_{20}$  trz-etis), 135.65 ( $\text{C}_{27 \text{ Ar-CI}}$ ), 134.59 ( $\text{C}_{25-26 \text{ Ar}}$ ), 130.07 ( $\text{C}_{23-24 \text{ Ar}}$ ), 123.99 ( $\text{C}_4 \text{ Alq}$ ), 121.65 ( $\text{C}_{22 \text{ Ar-N}}$ ), 119.27 ( $\text{C}_{21}$  trz), 82.44 ( $\text{C}_{17}$  CiPen-OH), 53.27 ( $\text{C}_{13}$ ), 49.13 ( $\text{C}_9$ ), 47.10 ( $\text{C}_{14}$ ), 38.12 ( $\text{C}_{10}$ ), 36.44 ( $\text{C}_8$ ), 35.71 ( $\text{C}_1$ ), 34.03 ( $\text{C}_2$ ), 32.93 ( $\text{C}_{16}$ ), 32.85 ( $\text{C}_6$ ), 31.68 ( $\text{C}_7$ ), 28.92 ( $\text{C}_{12}$ ), 23.90 ( $\text{C}_{11}$ ), 20.75 ( $\text{C}_{15}$ ), 17.55 ( $\text{C}_{19}$ ), 14.39 ( $\text{C}_{18}$ ). LRMS-DART+, ( $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$  466.023 g/mol); masa exacta: 465.2183 m/z,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$  m/z (100%),  $[\text{M}+\text{H}+1]^+ = 467$  m/z (30.0%),  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 468$  m/z (32.0%),  $[\text{M}+\text{H}+3]^+ = 469$  m/z (10.0%),  $[\text{M}+\text{H}+4]^+ = 470$  m/z (2.1%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.59^\circ$  (c=0.034,  $\text{CHCl}_3$ ) IR( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 476, 519, 571, 668, 751, 801, 831, 869 (C-Cl), 914, 950, 1024, 1086, 1190, 1227, 1268, 1332, 1372, 1445, 1497 (triaz), 1614, 1658 (C=O), 2861 (C=C), 2935, 3443 (C-OH).

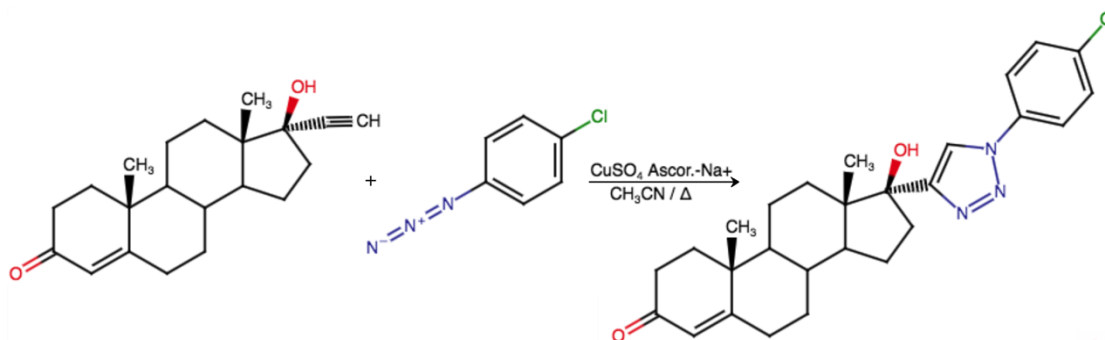


Figura 38. Compuesto 3.

#### 17 $\alpha$ -(1N-(4-bromobencil)-triazol-4-il)-testosterona – Compuesto 4.

En una reacción “one-pot” se mezclaron 383 mg de etisterona (pur. >99%, 1.23 mmol) y 2525  $\mu$ L de 1-Azido-4-bromobenceno (pur. 95%, 1,26 mmol) con 2.50 mL de agua y con 2.5 mL de alcohol tert-butílico. Después se agregaron 79 mg de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.315 mmol) y 62 mg de  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6$  (0.315 mmol) para formar la especie catalítica  $\text{Cu}^I$ . Finalmente se adicionó 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  para favorecer la solubilidad de la etisterona. La disolución resultante se colocó en tubo de reacción con tapa y se introduce a un reactor de inducción térmica marca A.P.M.M.50 con agitación magnética de 1000 rpm durante 8hrs a 100  $^\circ\text{C}$ . Después de terminada la reacción, se dejar enfriar, la reacción resultante se extrae agregando 30 mL de  $\text{CHCl}_3$ , se repite la operación una vez más. Las fases orgánicas se concentraron y se lavaron en un embudo de separación al cual se agregaron 40 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , la operación se repite dos veces más. Se agregaron 40 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro para eliminar residuos de agua y se filtra. Después se agregaron 40 g de carbón activado para retirar cualquier tipo de impureza inorgánica (trazas de especies de Cu) con agitación magnética y se calentó a 45-48  $^\circ\text{C}$  durante 10 min, se filtró y se lavó con 40 mL  $\text{CHCl}_3$ . Después de este procedimiento, se evaporó el  $\text{CHCl}_3$  hasta obtener un residuo sin disolvente. El residuo se lavó con 50 mL de  $\text{C}_5\text{H}_{12}$ , se decantó este, después se evaporó hasta sequedad obteniéndose el triazol puro en polvo con apariencia microcristalina de color blanco ligeramente amarillento. (437 mg, 70 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.83 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_{21}\text{Trz}}$ ), 7.64 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $4\text{H}_{\text{C}_{23-24-25-26} \text{Ar}}$ ), 5.69 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_4 \text{Alq}}$ ), 2.30 (m, 9H,  $\text{etist}$ ), 1.82 (m, 10H,  $\text{etist}$ ), 1.17 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}_{19} \text{Alif}}$ ), 1.08 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}_{18} \text{Alif}}$ ), 0.77 (td [ $^3J_{11.4}$  Hz,  $^3J_{4.8}$  Hz]), 0.58 (td [ $^3J_{12.3}$  Hz,  $^3J_{4.8}$  Hz]).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NRM ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  199.60 ( $\text{C}_3 \text{C=O}$ ), 171.21 ( $\text{C}_5 \text{Alq}$ ), 154.74 ( $\text{C}_{20} \text{trz-etis}$ ), 136.15 ( $\text{C}_{25-26} \text{Ar}$ ), 133.04 ( $\text{C}_{23-24} \text{Ar}$ ), 123.99 ( $\text{C}_4 \text{Alq}$ ), 122.44 ( $\text{C}_{22} \text{Ar-N}$ ), 121.88 ( $\text{C}_{27} \text{Ar-Br}$ ), 119.20 ( $\text{C}_{21} \text{trz}$ ), 82.45 ( $\text{C}_{17} \text{Cipen-OH}$ ), 53.27 ( $\text{C}_{13}$ ), 49.13 ( $\text{C}_9$ ), 47.10 ( $\text{C}_{14}$ ), 38.13 ( $\text{C}_{10}$ ), 36.45 ( $\text{C}_8$ ), 35.71 ( $\text{C}_1$ ), 34.03 ( $\text{C}_2$ ), 32.93 ( $\text{C}_{16}$ ), 32.86 ( $\text{C}_6$ ), 31.68 ( $\text{C}_7$ ), 28.92 ( $\text{C}_{12}$ ), 23.89 ( $\text{C}_{11}$ ), 20.75 ( $\text{C}_{15}$ ), 17.55 ( $\text{C}_{19}$ ), 14.39 ( $\text{C}_{18}$ ). LRMS-DART $^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$  510.474 g/mol); masa exacta: 509.1678 m/z,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510$  m/z (100%),  $[\text{M}+\text{H}+1]^+ = 511$  m/z (30.0%),  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 512$  m/z (100.0%),  $[\text{M}+\text{H}+3]^+ = 513$  m/z (30.0%),  $[\text{M}+\text{H}+4]^+ = 514$  m/z (5.0%). IR ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 466, 518, 585, 597, 668, 749, 801, 829, 869 ( $\text{C-Br}$ ), 952, 999, 1024, 1071, 1126, 1190, 1228, 1273, 1333, 1385, 1443, 1494 (triaz), 1616, 1658 ( $\text{C=O}$ ), 1728, 2865 ( $\text{C=C}$ ), 2940, 3449 ( $\text{C-OH}$ ).

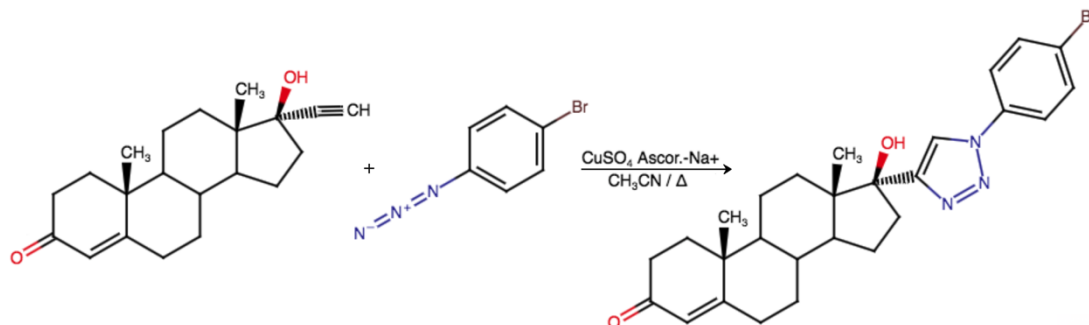


Figura 39. Compuesto 4.

## 17 $\alpha$ -(1N-(4-iodobencil)-triazol-4-il)-testosterona – Compuesto 5.

En una reacción “one-pot” se mezclaron 383 mg de etisterona (pur. >99%, 1.23 mmol) y 2525  $\mu$ L de 1-Azido-4-iodobenceno (pur. 95%, 1,26 mmol) con 2.50 mL de agua y con 2.5 mL de alcohol *tert*-butílico. Después se agregaron 79 mg de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.315 mmol) y 62 mg de  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6$  (0.315mmol) para formar la especie catalítica  $\text{Cu}^I$ . Finalmente se adicionó 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  para favorecer la solubilidad de la etisterona. La disolución resultante se colocó en tubo de reacción con tapa y se introduce a un reactor de inducción térmica marca A.P.M.M.50. con agitación magnética de 1000 rpm durante 8hrs a 100  $^\circ\text{C}$ . Después de terminada la reacción, se dejar enfriar, la reacción resultante se extrae agregando 30 mL de  $\text{CHCl}_3$ , se repite la operación una vez más. Las fases orgánicas se concentraron y se lavaron en un embudo de separación al cual se agregaron 40 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , la operación se repite dos veces más. Se agregaron 40 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro para eliminar residuos de agua y se filtra. Después se agregaron 40 g de carbón activado para retirar cualquier tipo de impureza inorgánica (trazas de especies de Cu) con agitación magnética y se calentó a 45-48  $^\circ\text{C}$  durante 10 min, se filtró y se lavó con 40 mL  $\text{CHCl}_3$ . Después de este procedimiento, se evaporó el  $\text{CHCl}_3$  hasta obtener un residuo sin disolvente. El residuo se lavó con 50 mL de  $\text{C}_5\text{H}_{12}$ , se decantó este, después se evaporó hasta sequedad obteniéndose el triazol puro en polvo con apariencia microcristalina de color blanco ligeramente pardo (485 mg, 71 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.84 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $3\text{H}_{\text{C}_{21}\text{-Trz C}_{25\text{-}26}$  Ar), 7.51 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}_{23\text{-}24}$  Ar), 5.68 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}_4}$  Alq), 2.30 (m, 9H, *etist*), 1.82 (m, 10H, *etist*), 1.18 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}_{19}}$  Alif), 1.09 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}_{18}}$  Alif); 0.76(td [ $^3J_{11.7}$  Hz,  $^3J_{4.8}$  Hz]), 0.57 (td [ $^3J_{12.3}$  Hz,  $^3J_{4.8}$  Hz]).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NRM ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  199.59 ( $\text{C}_3\text{C=O}$ ), 171.24 ( $\text{C}_5$  Alq), 154.75 ( $\text{C}_{20}$  trz-*etis*), 138.96 ( $\text{C}_{25\text{-}26}$  Ar), 136.80 ( $\text{C}_{23\text{-}24}$  Ar), 123.96 ( $\text{C}_4$  Alq), 121.97 ( $\text{C}_{22}$  Ar-N), 119.11 ( $\text{C}_{21}$  trz), 93.58 ( $\text{C}_{27}$  Ar-I), 82.42 ( $\text{C}_{17}$  CiPen-OH), 53.24 ( $\text{C}_{13}$ ), 49.09 ( $\text{C}_9$ ), 47.08 ( $\text{C}_{14}$ ), 38.68 ( $\text{C}_{10}$ ), 36.42 ( $\text{C}_8$ ), 35.68 ( $\text{C}_1$ ), 34.02 ( $\text{C}_2$ ), 32.92 ( $\text{C}_{16}$ ), 32.86 ( $\text{C}_6$ ), 31.66 ( $\text{C}_7$ ), 28.92 ( $\text{C}_{12}$ ), 23.89 ( $\text{C}_{11}$ ), 20.73 ( $\text{C}_{15}$ ), 17.54 ( $\text{C}_{19}$ ), 14.38 ( $\text{C}_{18}$ ). LRMS-DART $^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_3\text{I}$  557.474 g/mol); masa exacta = 557.1539 m/z,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558$  m/z (100%),  $[\text{M}+\text{H}+1]^+ = 559$  m/z (30.0%),  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 560$  m/z (5.0%).  $[\alpha]_D^{25} = +11.70^\circ$  ( $c=0.094$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 406, 432, 459, 512, 529, 567, 596, 669, 693, 753, 802, 829, 868, 917 ( $\text{C-I}$ ), 949, 955, 985, 1029, 1058, 1117, 1190, 1229, 1260, 1295, 1328, 1357, 1378, 1393, 1415, 1429, 1450, 1467, 1492, 1539 (triaz), 1585, 1614, 1648, 1677 ( $\text{C=O}$ ), 2854, 2887( $\text{C=C}$ ), 2923, 3407 ( $\text{C-OH}$ ).

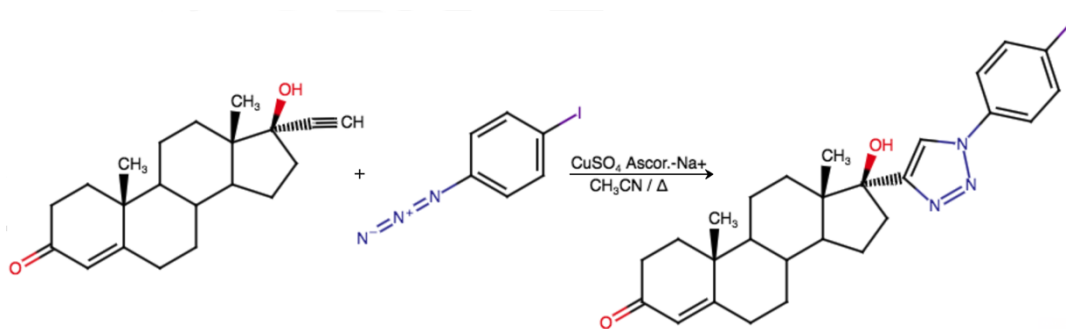


Figura 40. Compuesto 5.

## 17 $\alpha$ -(1N-(4-(4-oxo-fenil)bencil)-triazol-4-il)-testosterona – Compuesto 6.

### 1-Azido-4-(4-metilfenoxi)-benceno.

Una solución de 600 mg de 4-(4-metilfenoxi)-anilina (pur. 96%, 3.01 mmol) en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN se enfrió con un baño frío para mantener la temperatura entre 0 y 5 °C. A continuación, se añadió nitrito de *tert*-butilo (870  $\mu$ L, 6.62 mmol) a la disolución inicial seguido de la adición lenta de azidotrimetilsilano (923  $\mu$ L, 6.62 mmol) con agitación enérgica. La disolución resultante se mantuvo con agitación a baja temperatura durante una hora, después se retiró el baño frío para alcanzar la Ta. y se dejó la reacción con agitación durante una noche. Preparación: La solución rojiza obtenida se evaporó rotándolo a una presión de vacío de 110 mbar hasta que se eliminó todo el acetonitrilo y alcanzar el vacío total. El residuo se lavó con C<sub>5</sub>H<sub>12</sub> (3 X 30 mL), se filtró a través de un filtro de PTFE (0,45  $\mu$ m) y se lavó con acetonitrilo (2 X 5 mL). La solución de color ámbar se evaporó a alto vacío para obtener un sólido microcristalino de color marrón rojizo. La cromatografía en capa fina de sílice (Si-TLC) mostró una conversión completa respecto al material de partida amina. No se realizaron más pruebas analíticas y el producto de azida se utilizó tal como se había sintetizado para realizar la síntesis por química de clic del compuesto (5). (553 mg, 83 %).

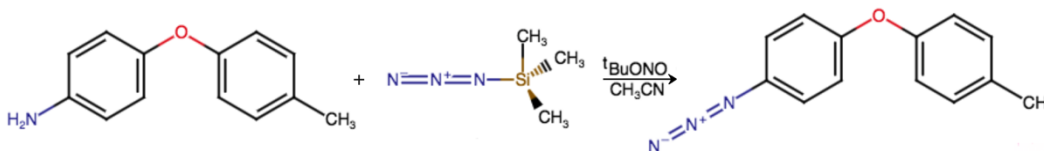


Figura 41. Azida-4-(4-metilfenoxi)-benceno.

### 17 $\alpha$ -(1N-(4-(4-oxo-fenil)bencil)-triazol-4-il)-testosterona.

En una reacción en solo paso se mezclaron 383 mg de etisterona (pur. >99%, 1.23 mmol) y 276 mg de 1-Azido-4(4-metilfenoxi)-benceno (1.23 mmol) con 3.50 mL de agua y con 3.5 mL de alcohol *tert*-butílico. Se integra la especie catalítica Cu<sup>I</sup>, al agregar 19 mg de yoduro de cobre [CuI(I), 0.98 mmol]. Finalmente se adicionó 2 mL de acetonitrilo para favorecer la solubilidad de la etisterona. La disolución resultante se colocó en tubo de reacción con tapa y se introduce a un reactor de inducción térmica con agitación magnética de 1000 rpm durante 8hrs a 100 °C. Al terminar se dejar enfriar, el producto se extrae agregando 30 mL de CHCl<sub>3</sub>, repitiendo la operación. Las fases orgánicas se concentran y se lavan en un embudo de separación, al cual se agregaron 40 mL de H<sub>2</sub>O, repitiendo dos veces más. Se agregaron 40 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para eliminar residuos de agua y se filtra. Se agregaron 40 g de carbón activado para retirar cualquier tipo de impureza inorgánica (trazas de especies de Cu) con agitación magnética y se calentó a 45-48 °C durante 10 min, se filtró y se lavó con 40 mL CHCl<sub>3</sub>. Después de este procedimiento, se evaporó el CHCl<sub>3</sub> hasta obtener un residuo sin disolvente. El residuo se lavó con 50 mL de C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>, se decanta, después se evaporó hasta sequedad obteniéndose el triazol puro en polvo con apariencia microcristalina de color blanco (493 mg, 75 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.77 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}21\text{-Trz}}$ ), 7.64 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}23\text{-}24\text{ Ar}}$ ), 7.17 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}31\text{-}32\text{ Ar}}$ ), 7.09 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}25\text{-}26\text{ Ar}}$ ), 6.96 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Hz,  $2\text{H}_{\text{C}29\text{-}30\text{ Ar}}$ ), 5.69 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}4\text{ Alq}}$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}34\text{ Alif}}$ ), 2.30 (m, 9H,  $\text{etist}$ ), 1.82 (m, 10H,  $\text{etist}$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}19\text{ Alif}}$ ), 1.09 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{C}18\text{ Alif}}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NRM ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  199.62 ( $\text{C}_3\text{ C=O}$ ), 171.26 ( $\text{C}_5\text{ Alq}$ ), 158.21 ( $\text{C}_{28}\text{ Ar-O}$ ), 154.29 ( $\text{C}_{20}\text{ trz-etis}$ ), 153.98 ( $\text{C}_{27}\text{ Ar-O}$ ), 134.07 ( $\text{C}_{33}\text{ Ar}$ ), 132.06 ( $\text{C}_{23\text{-}24\text{ Ar}}$ ), 130.66 ( $\text{C}_{31\text{-}32\text{ Ar}}$ ), 123.99 ( $\text{C}_4\text{ Alq}$ ), 122.21 ( $\text{C}_{22}\text{ Ar-N}$ ), 119.68 ( $\text{C}_{25\text{-}26\text{ Ar}}$ ), 119.47 ( $\text{C}_{29\text{-}30\text{ Ar}}$ ), 118.93 ( $\text{C}_{21}\text{ trz}$ ), 82.41 ( $\text{C}_{17}\text{ CiPen-OH}$ ), 53.30 ( $\text{C}_{13}$ ), 49.14 ( $\text{C}_9$ ), 47.08 ( $\text{C}_{14}$ ), 38.71 ( $\text{C}_{10}$ ), 36.45 ( $\text{C}_8$ ), 35.72 ( $\text{C}_1$ ), 34.02 ( $\text{C}_2$ ), 32.95 ( $\text{C}_{16}$ ), 32.86 ( $\text{C}_6$ ), 31.20 ( $\text{C}_7$ ), 28.92 ( $\text{C}_{12}$ ), 23.86 ( $\text{C}_{11}$ ), 23.77 ( $\text{C}_{34}$ ), 20.77 ( $\text{C}_{15}$ ), 17.57 ( $\text{C}_{19}$ ), 14.40 ( $\text{C}_{18}$ ). LRMS-DART $^+$  ( $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_3$  537.702 g/mol) masa exacta: 537.2991 m/z,  $[\text{M}+\text{H}]^+= 538$  m/z (100%),  $[\text{M}+\text{H}+1]^+= 539$  m/z (38.0%),  $[\text{M}+\text{H}+2]^+= 540$  m/z (8.0%),  $[\text{M}+\text{H}+3]^+= 541$  m/z (2.0%). IR( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 433, 469, 485, 533, 558, 674, 726, 748, 801, 833, 835, 872, 949, 996, 1010, 1023, 1043, 1065, 1104, 1125, 1164, 1199, 1227, 1244, 1267, 1297, 1328, 1350, 1389, 1419, 1438, 1501 (trz), 1613, 1671 ( $\text{C=O}$ ), 2860, 2888 ( $\text{C=C}$ ), 2928, 2952, 3538 ( $\text{C-OH}$ ).

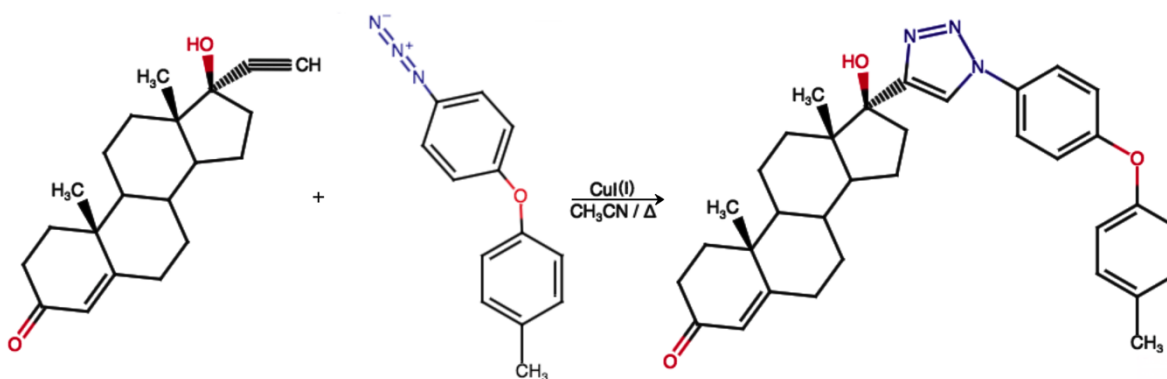


Figura 42. Compuesto 6.

## 4. CARACTERIZACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 4.1 Síntesis de los compuestos esteroidales 1-6.

La síntesis de los compuestos esteroidales ligados a 1,4-1,2,3-triazoles (**1-6**) se realizó mediante una reacción clic en un procedimiento de un solo paso a partir de etisterona (17 $\alpha$ -Ethiniltestosterona) y la correspondiente fenilazida sustituida para producir los heterociclos de cinco miembros que unen a este par de moléculas y contribuyen a las funciones biológicas de los mismos.

Se utilizaron dos fuentes diferentes de Cu(I) mostrando solidez de los protocolos de las reacciones CuAAC; el compuesto **6**, **X=Oxi** fue catalizado con yoduro de cobre y el resto de los compuestos con la reducción de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O mediante ascorbato de sodio, cada una de ellas fue utilizada por separado en los primeros artículos de la química clic, Sharpless y Medal.

Los compuestos (**1-6**) obtuvieron buenos rendimientos de reacción, los cuales oscilaron entre el 70 y el 82%, siendo el más alto el del compuesto **1**, **X=H** (tabla 3).

Rendimiento de reacción.								
Compuesto	1a(N <sub>3</sub> )	1(H)	2(F)	3(Cl)	4(Br)	5(I)	6a(N <sub>3</sub> )	6(Oxi)
Rendimiento(%)	82.92	82	68	75	70	71	81.53	75

Tabla 3. Rendimiento de la reacción.

Considerando que se trata de una reacción prácticamente estequiométrica, es decir, la cantidad de producto obtenido es cercana a la cantidad de reactivo utilizado. Los resultados nos muestran que los rendimientos obtenidos en la reacción son medianamente buenos, la eficiencia no fue la esperada, y puede ser atribuido a factores como la pureza de los reactivos, ya que no fueron sometidos a una purificación previa, las condiciones de reacción y la recolección del producto al término de la evaporación de los disolventes. Por otro lado, se logró obtener una cantidad significativa de producto, lo que indica que la síntesis es viable y puede ser escalada a mayores cantidades.

### 4.2 Caracterización de los compuestos 1-6.

La caracterización de compuestos es una etapa crucial en la investigación química, ya que permite confirmar la identidad de los productos sintetizados y obtener información sobre su estructura y propiedades. En esta sección, se discutirán los resultados de la caracterización de los compuestos obtenidos mediante técnicas de espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, espectroscopía infrarroja y cristalografía de rayos X. Se presentarán los datos obtenidos, su interpretación y su relación con la literatura existente en el área de estudio.

## 4.2.1 Espectrometría de Masas de los compuestos 1-6.

La técnica Espectrografía de Masas fue realizada en baja resolución (LRMS, por sus sigla en inglés) mediante el método de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés) utilizando polaridad positiva (LRMS-DART<sup>+</sup>) para completar la caracterización de (2-6) en solución. De acuerdo con estos resultados, los espectros de masas corresponden a la masa molecular esperada de los nuevos compuestos sintetizados. En los espectros de masas se detectó el ion molecular protonado [M+H]<sup>+</sup> para cada compuesto, que es una característica común en moléculas propensas a ser protonadas como las que fueron analizadas. Para los compuestos 2-5, que son los compuestos halogenados con X = F, Cl, Br, I; sus espectros de masas mostraron patrones distintos de abundancia isotópica esperados (tabla 4).

Comparación del valor teórico vs espectrometría de masas.					
Compuesto	2 (F)	3 (Cl)	4 (Br)	5 (I)	6 (Oxi)
Formula química	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> F	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Br	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> I	C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
Masa monoisotópica (m/z)	449.2479	465.2183	509.1678	557.1539	537.702
[M+H] <sup>+</sup> (m/z)	450	466	510	558	538
[M+H+1] (m/z)	451(29.2%)	467 (30%)	511 (30%)	559 (30%)	539(38%)
[M+H+2] (m/z)	452 (4.1%)	468 (32%)	512(100%)	560 (5%)	540(8%)

Tabla 4. Fragmentos de los compuestos obtenidos en LRMS-DART<sup>+</sup>.

## 4.2.2 Resonancia Magnética Nuclear.

### 4.2.2.1 Resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H RMN).

La formación de los compuestos (1-6), se observó mediante los experimentos de <sup>1</sup>H RMN analizando la información obtenida de los espectros en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) a 400 MHz y Ta. Inicialmente, se observó la desaparición del protón alquino de la etisterona esperado a 2.86 ppm, este desplazamiento es típico de los protones alquinos que oscilan entre 2.50 y 3.50 ppm en CDCl<sub>3</sub>. La desaparición de este protón es de hecho una ciclización [3+2] que da lugar al protón triazol aromático (Htr<sub>z</sub>, del C<sub>21</sub>) que normalmente aparece en el rango de 7.00 a 8.50 ppm. De hecho, esta magnitud se ha utilizado como señal "distintiva" para la formación de 1,4-1,2,3-triazoles seguida por <sup>1</sup>H RMN<sup>[80][81]</sup>. El desplazamiento químico de este Htr<sub>z</sub> observado para los compuestos 1 a 6 se realizó en el rango de 7.77-7.85 ppm (tabla 5), prácticamente no se observó ninguna tendencia ascendente o descendente en términos de desplazamiento químico con respecto al sustituyente que se encuentra en la posición *para* del anillo fenilo del fragmento del triazol.

Para el protón alqueno del fragmento esteroidal en el carbono C<sub>4</sub> se observó un comportamiento similar con un desplazamiento químico de alrededor de 5,69 ppm para todos los compuestos. Para los grupos metilo C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub> en la posición α (figura 43), son magnéticamente equivalentes y no se observaron acoplamiento homonucleares o



heteronucleares con los protones esteroidales restantes, ni con el protón del alcohol terciario en el carbono ipso C<sub>17</sub>.

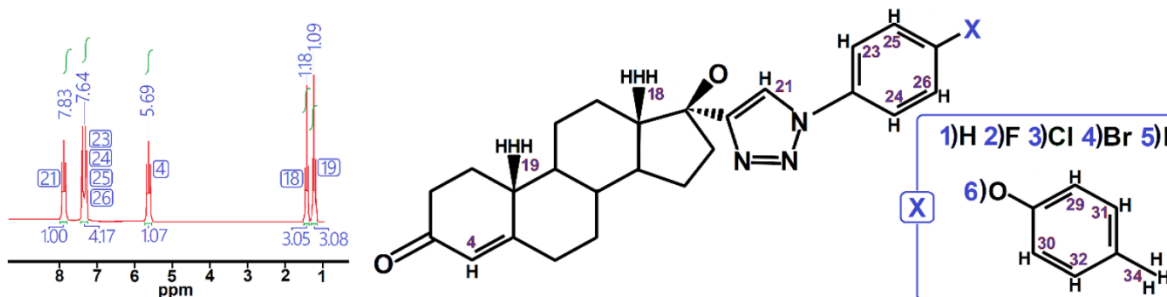


Figura 43. Compuestos esteroidales ligados a 1,4-1,2,3-triazoles <sup>1</sup>H RMN.

Compuesto		<sup>1</sup> H RMN δ(ppm)												
		2 (F)	3 (Cl)	4 (Br)	5 (I)	1 (H)	6 (Oxi)							
<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	}		}		}		}		}		}		
4	s	1	5.69	1.09	5.69	1.17	5.69	1.07	5.69	1.15	5.69	0.99	5.69	1.11
18	s	3	1.09	3.00	1.09	3.71	1.09	3.05	1.09	3.01	1.09	3.02	1.09	3.22
19	s	3	1.17	3.02	1.18	3.85	1.17	3.08	1.17	3.00	1.18	3.06	1.18	3.15
21	s	1	7.80	1.05	7.83	1.04	7.83	1.00	7.85	3.31	7.80	1.00	7.77	1.09
23	d	1	7.21	2.11	7.50	2.26	7.64	4.17	7.51	2.26	7.20	7.09	2.14	
24	d	1	7.21		7.48		7.64		7.51		7.23	7.09		
25	d	1	7.72	2.10	7.71	2.31	7.64		7.83	3.31	7.23	5.14	7.64	2.14
26	d	1	7.72		7.69		7.64		7.83		7.22	7.64		
27	d	1									7.21			
29	d	1										7.17	2.14	
30	d	1										7.17		
31	d	1										6.96	2.14	
32	d	1										6.96		
34	s	3										2.25	3.22	

Tabla 5. Comparación de resultados de <sup>1</sup>H RMN en diferentes átomos de los compuestos sintetizados.

También es importante hacer notar que las diferencias en los espectros y valores que reflejan los estudios en los compuestos **1** y **6** debido a que sus diferencias con respecto a los primeros **4**. El compuesto **X=H (1)** muestra una señal de un quinto protón (C<sub>27</sub>) en donde están los desplazamientos propios de un anillo aromático y compuesto **(6)** aporta 4 protones en la misma zona de desplazamiento aromática y una clara señal en 2.25 ppm que corresponde a los tres protones que pertenecen al C<sub>34</sub>.

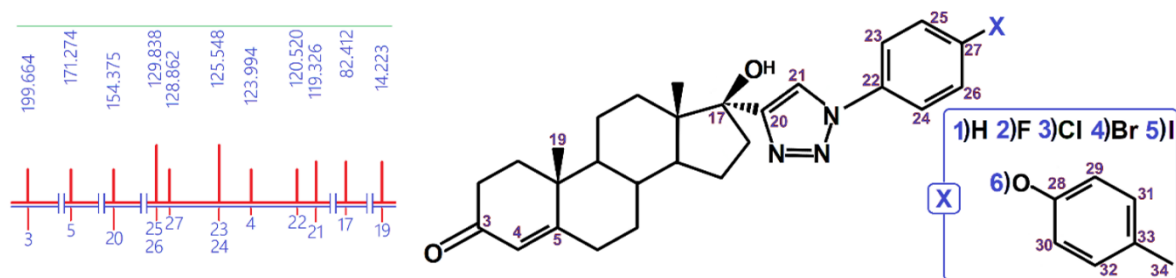


#### 4.2.2.2 Resonancia magnética nuclear del carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ RMN)

La formación de los compuestos **1-6** también está respaldada por el análisis mediante  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN. Se observaron señales debidas a los carbonos carbonílicos ( $\text{C}_3$ ) (tabla 6) de estos compuestos con desplazamientos químicos casi idénticos a  $\sim 199,61$  ppm (199,61-199,65 ppm) siendo este desplazamiento químico característico de los compuestos carbonílicos. Otra señal distintiva es la del alqueno del núcleo esteroidal  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$ , que se muestra en alrededor de 123.96 y 171,22 ppm. En cuanto a los carbonos del anillo triazólico, las señales debidas al carbono cuaternario ( $\text{C}_{20}$ ) aparecieron en torno a 171,24 ppm (171,21-171,26 ppm), y las debidas al carbono terciario ( $\text{C}_{21}$ ) unido al protón triazol ( $\text{H}_{\text{trz}}$ ), se observaron a aproximadamente 119,23 ppm (118,93-11,53 ppm). Todos estos cambios químicos están de acuerdo con otros compuestos esteroidales similares a 1,4-1,2,3-triazoles informados anteriormente.<sup>[82]</sup>

Compuesto	$^{13}\text{C}$ RMN $\delta$ (ppm)									
	$\text{C}_3$ (C=O)	$\text{C}_5$ (C=C)	$\text{C}_{20}$ (C=C)	$\text{C}_{25-26}$ (Ar)	$\text{C}_{27}$ (Ar)	$\text{C}_{23-24}$ (Ar)	$\text{C}_4$ (C=C)	$\text{C}_{22}$ (Ar)	$\text{C}_{21}$ (C=C)	$\text{C}_{17}$ (C)
<b>1</b> (H)	199.65	171.27	154.37	129.83	128.86	125.54	123.99	120.52	119.32	82.43
<b>2</b> (F)	199.61	171.25	154.57	117.00	164.14	133.49	123.98	122.53	119.53	82.43
<b>3</b> (Cl)	199.61	171.23	154.71	130.07	135.64	134.59	123.99	121.65	119.27	82.44
<b>4</b> (Br)	199.60	171.21	154.74	136.15	121.88	133.04	123.99	122.44	119.20	82.45
<b>5</b> (I)	199.62	171.24	154.75	138.96	94.3	136.80	123.96	121.97	119.11	82.42
<b>6</b> (Oxi)	199.62	171.26	154.29	119.68	153.98	130.66	123.99	122.21	119.46	82.42
	$\text{C}_{28}$ (Ar)	$\text{C}_{33}$ (Ar)	$\text{C}_{31-32}$ (Ar)	$\text{C}_{29-30}$ (Ar)	$\text{C}_{34}$ (Me)					
<b>6</b> (Oxi)	158.51	134.07	132.06	118.93	20.901					

**Tabla 6.** Comparación de resultados de  $^{13}\text{C}$  RMN en diferentes átomos de los compuestos sintetizados



**Figura 44.** Compuestos esteroidales ligados a 1,4-1,2,3-triazoles  $^{13}\text{C}$  RMN.

Se logro observar una tendencia en el desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  RMN del ( $\text{C}_{27}$ ) (Figura 44 y Tabla 6), en función de la electronegatividad del sustituyente. El compuesto **2**,  $\text{X}=\text{F}$ , arrojó el mayor desplazamiento químico, siendo el más desprotegido de la serie como era de esperar, por incluir el átomo más electronegativo de todos los que se encuentran en esa posición. Conforme avanza el numero atómico de cada sustituyente en

esa posición el apantallamiento va incrementando, tanto con los demás halógenos, como con el oxígeno; el compuesto no sustituido está mayormente influenciado por el carácter aromático del C<sub>27</sub>.

#### 4.2.2.3 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).

La espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica que se basa en la interacción de la luz infrarroja con las moléculas, lo que permite obtener información sobre la estructura de los compuestos, en concreto mediante los enlaces químicos de las moléculas. Cada tipo de enlace (por ejemplo, enlaces C=C, C=O, O-H) absorbe energía infrarroja a una frecuencia específica, por lo que presentamos en la [tabla 7](#) los valores de las intensidades de absorción de los espectros para los enlaces más representativos de la serie de compuestos de esta tesis. Los espectros de las moléculas sintetizadas son muy semejantes entre sí, se observa en general que todos tienen la misma estructura, con pocos, enlaces con oxígeno, dobles enlaces y grupos carbonilos; por lo que se destacan los enlaces del C<sub>17</sub>-OH, C<sub>4</sub>=C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>=O, C=C<sub>trz</sub> y C<sub>27</sub>-X; los valores de la tabla también son muy cercanos entre sí, además que destacan los valores relativamente bajos de los halógenos en los compuestos **2** al **5**. Koschella et al.<sup>[85]</sup> muestra resultados de FTIR de los carbonos del triazol C=C<sub>trz</sub> rondando valores por debajo de los convencionales alrededor de  $\nu=2000\text{ cm}^{-1}$ .

Compuesto	Valores de FTIR; $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )				
	C <sub>17</sub> -OH	C <sub>4</sub> =C <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> =O	C=C <sub>trz</sub>	C <sub>27</sub> -X
C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (1)	3488	2854	1665	1500	---
C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> F (2)	3469	2858	1650	1540	866
C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl (3)	3443	2861	1658	1497	869
C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Br (4)	3449	2865	1658	1494	869
C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> I (5)	3407	2887	1677	1539	917
C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (6)	3538	2888	1671	1501	---

**Tabla 7.** Valores de FTIR para los enlaces de los compuestos obtenidos.

#### 4.2.3 Rotación óptica de los compuestos 1, 3 y 5.

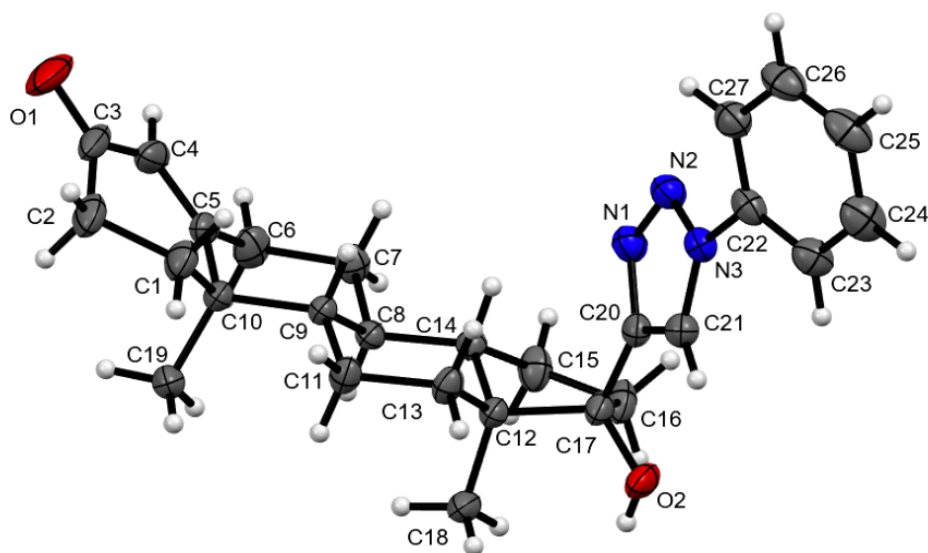
Compuesto	Rotación óptica en CHCl <sub>3</sub> .					
	1(H)		3(Cl)		5(I)	
[ $\alpha$ ] <sup>25</sup> <sub>D</sub>	+32.65°	C=0.098	+20.59°	C=0.034	+11.70°	C=0.094

**Tabla 8.** Rotación óptica.

Los tres compuestos muestran dextrorrotación para la luz de sodio D ( $\lambda=598$  nm) a las concentraciones C (g en 100 mL de  $\text{CHCl}_3$ ) definidas en la [tabla 8](#); mostrando quiralidad de la en las moléculas de los compuestos **1**, **3** y **5**, diferenciándose del valor de testosterona que ronda los  $+109^\circ$  en condiciones semejantes; lo que demuestra que los compuestos tienen estructuras parecidas, pero con ciertas distancias con respecto a la parte que aporta los 4 centros quirales en cada uno de los compuestos.

#### 4.2.4 Cristalografía por difracción de rayos X del compuesto **1**.

El análisis de estado sólido del compuesto **1** se llevó a cabo mediante técnicas de difracción de rayos X de monocristal, esta técnica de no destructiva para determinar la disposición atómica en tres dimensiones dentro de una muestra. La estructura molecular aclaró completamente el patrón de conectividad esperado deducido del análisis de la solución. La estructura molecular del compuesto **1** se representa en la [figura 45](#) y los datos cristalográficos se presentan en la [tabla 9](#). Dos grupos metilo e hidroxilo están orientados hacia el mismo lado  $\alpha$  colocado en la periferia y el marco de 1,2,3-triazol es perpendicular al fragmento de esteroide. Esto cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico con el grupo espacial  $P2_12_12_1$ .



**Figura 45.** Estructura molecular del compuesto **1**.

Formula Empírica	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>
Masa atómica -Formula	431.56
Temperatura K	298(2)
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a/Å	11.3234(2)
b/Å	12.1210(2)
c/Å	16.5164(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	2266.89(7)
Z	4
ρcalcg/cm <sup>3</sup>	1.265
μ/mm-1	0.631
F(000)	928.0
Tamaño de cristal/mm <sup>3</sup>	0.4 × 0.36 × 0.24
Radiación	CuKα (λ = 1.54178)
2θ Rango de colección de datos/°	9.05 to 136.55
Índice de rangos	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 19
Reflexiones tomadas	13232
Reflexiones independientes	4126 [Rint = 0.0248, Rsigma = 0.0250]
Datos/restricciones/parámetros	4126/0/294
Bondad-de ajustes en F2	1.067
Indices finales de R [ I  ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0976
índices finales de R [todos los datos]	R1 = 0.0401, wR2 = 0.1001
Mayor dif. entre pico/valle/ e Å-3	0.20/-0.16
Parámetro de Flack	-0.01(11)

**Tabla 9.** Refinamiento de estructura y datos del cristal para compuesto 1.

### 4.3 Actividad citotóxica de los compuestos 1-6.

La evaluación citotóxica es una parte importante del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos y productos químicos. Esta herramienta ayuda a garantizar que los compuestos sean seguros para uso en humanos y también para el medio ambiente de ser necesario.

Las pruebas de citotoxicidad se realizaron utilizando el colorante de unión a proteínas sulforodamina B (SRB) en ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, tal como se describe en los protocolos establecidos por el NCI.<sup>[49]</sup> El estudio se realizó con los compuestos 1-6 y la etisterona a una concentración de 25 μM utilizando DMSO como vehículo. Los resultados se resumen en la [tabla 9](#) donde se explora el potencial farmacológico asociado a la formación del heterociclo producido mediante la CuAAC aplicada en este trabajo.

Los compuestos **1** al **6** se analizaron in vitro contra una serie de líneas celulares de cáncer humano: glioblastoma humano (Sistema Nervioso Central, U-251), adenocarcinoma prostático humano (PC-3), adenocarcinoma colorrectal humano (HCT-15), adenocarcinoma mamario humano (MCF-7), leucemia mielógena crónica humana (K562) y adenocarcinoma de pulmón humano (SKLU-1). En este estudio se incluyeron: la hormona esteroidea que se utilizó como reactivo para sintetizar estos compuestos, además de una línea con células sanas de riñón de mono verde africano (COS7), como control; para determinar la selectividad de los compuestos contra las células sin carcinomas.

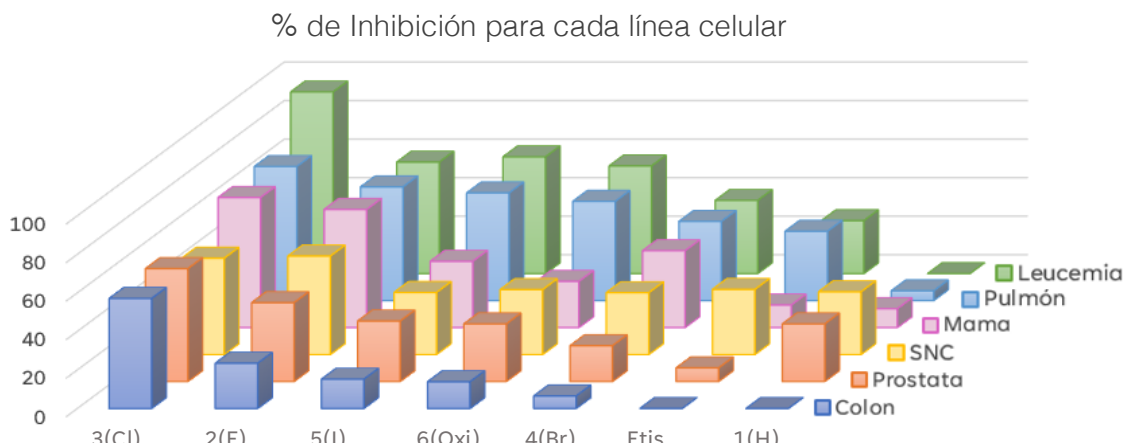
**Porcentaje de Inhibición del crecimiento por línea celular**

Compuesto	U251	PC-3	K562	HTC-15	MCF-7	SKLU 1	COS7
1 (H)	32.3	28.5	NC	NC	9.8	5.1	11.0
2 (F)	51.1	40.9	57.9	23.5	61.3	59.0	30.5
3 (Cl)	50.0	58.6	94.3	57.1	67.5	69.6	59.3
4 (Br)	32.1	18.6	38.0	6.5	39.9	41.1	15.9
5 (I)	32.2	31.4	60.6	15.2	34.4	59.9	21.1
6 (Oxi)	33.7	29.9	55.9	13.9	24.0	51.5	37.7
Etisterona	33.8	7.1	27.5	NC	11.7	36.0	2.7

U251, Sist. Nerv. C; PC-3, próstata; K562, leucemia; HTC-15, colon; MCF-7, mama; SKLU-1, pulmón y COS7, riñón

**Tabla 10.** Inhibición del crecimiento (%) por línea celular a 25µM para etisterona y los compuestos **1-6**.

En la **tabla 10** podemos observar que líneas celulares: K562 (leucemia mielógena crónica humana) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), fueron las más afectadas por la actividad de los compuestos obtenidos en este trabajo, en el resto de las líneas se obtuvieron algunos resultados interesantes que describiremos más adelante.



**Gráfico 1.** % de inhibición de las líneas celulares por cada compuesto **1-6**. SNC = Sistema Nervioso Central

En la [grafica1](#) podemos ver de manera más ilustrativa, la actividad de cada uno de los compuestos **1-6** y de su precursor, la etisterona, sobre las líneas celulares con carcinomas humanos. En la gráfica, la línea celular en donde se apreció mayor actividad citotóxica, Leucemia (K562), se encuentra al fondo del gráfico y la de menor hacia el frente, colon (HTC-15), las 4 líneas restantes fueron acomodadas de mayor a menor subsecuentemente; de igual forma se acomodaron los compuestos y la hormona esteroidea, el compuesto que presentó mejores resultados anticancerígenos (**Comp. 3, X=Cl**) se encuentra a la izquierda y el de menos (**Comp. 1, X=H**) a la derecha.

#### 4.3.1 Resultados por líneas celulares

Para proyectos de investigación sobre el cáncer, se utilizan líneas celulares que usualmente se generan a partir de una muestra de tejido del tumor de un paciente y son cultivadas en el laboratorio para el estudio de posibles curas de esta enfermedad.

Para el estudio de la citotoxicidad de los compuestos obtenidos en este trabajo se detallan algunos aspectos de líneas celulares:

- MCF-7 es una línea celular de cáncer de mama humano con receptores de estrógeno, progesterona y glucocorticoides.
- SK-LU-1 son células epiteliales que se aislaron de los pulmones de una paciente blanca de 60 años con adenocarcinoma.
- HCT-15 está conformada por células que se aislaron del intestino grueso de un paciente masculino con cáncer colorrectal.
- U-251MG derivada de un glioblastoma multiforme maligno humano. Presente en el en el cerebro o espina dorsal, que se engloba como Sistema Nerviosos Central.
- K-562 son células linfoblásticas aisladas de la médula ósea de un paciente con leucemia mielógena crónica de 53 años.
- PC-3 es una línea celular iniciada a partir de una metástasis ósea de un adenocarcinoma prostático de grado IV de un varón blanco de 62 años.

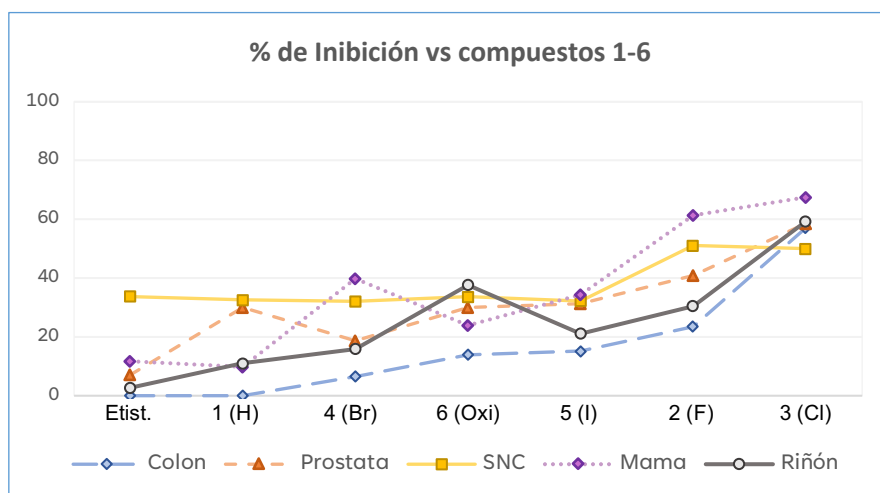
Los resultados de citotoxicidad que arroja la [tabla 10](#) fueron plasmados en las 2 graficas siguientes ([graficas 2 y 3](#)), el porcentaje de inhibición contra la respuesta de cada compuesto sintetizado (**1-6**) y la hormona esteroidea precursora (etisterona); y en ellas se observa cómo fueron afectados los 6 cultivos celulares tumorales y la línea celular COS-7, conformada de células de hígado sin carcinoma para brindarnos un panorama de las posibles afectaciones que pueden provocar estos compuestos 1,4-1,2,3-triazoles di sustituidos en las células “normales-sanas”. En el trabajo de Mohamed y colaboradores <sup>[35]</sup> emplea la línea celular COS-7 para mostrar los efectos contra productores provocados

por la doxorubicina (fármaco contra el cáncer), además de brindar una protección celular contra estos efectos.

Una bondad extra de las células COS-7 tiene que ver con su origen; estas células estas compuestas por fibroblastos, conocidos como no esteroideogénicas porque se derivan de células renales y el riñón se define como un órgano no esteroideogénico. Por lo tanto, las células COS-7 se utilizan para experimentos de transfección para analizar las acciones de moléculas funcionales, incluidos los esteroides.<sup>[36]</sup> La interacción de los compuestos 1-6 y de la etisterona no se verá afectada por una posible degradación de la hormona esteroidea al interactuar con las células de COS-7.

Como mencionamos al inicio de la sección, el accionar de los compuestos esteroidales 1-6 destacan en general en dos líneas celulares, carcinomas de Pulmón y Leucemia; por lo que optamos separara el total de líneas celulares en un par de grupos; ambos grupos se evaluaron con los resultados obtenido en COS-7, lo que nos ayudó a proponer un análisis más de citotoxicidad. El **grupo I** está compuesto por las siguiente líneas celulares HTC-15, MCF-7, U-251 PC-3 y COS-7 y el **grupo II** está compuesto por las líneas celulares restantes SK-LU-1, K-562 y COS-7.

En la **gráfica 2** en general los valores de inhibición de las líneas celulares tumorales del **grupo I** se encuentran cercanos a la línea de resultados de las células de riñón sanas, lo que fue otro factor para diferenciar cuál de ellas pertenece a un grupo u otro.

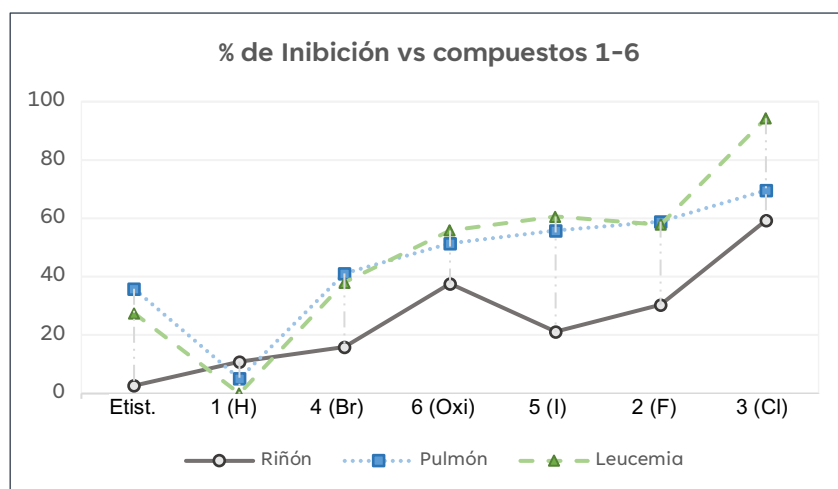


**Gráfica 2.** % de inhibición del **grupo I** de líneas celulares para cada compuesto **1-6**.

A continuación, enunciaremos algunas deducciones extraídas a partir de la **gráfica 2**:

- Este ensayo muestra que el cáncer de colon requiere mayores trabajos de eficacia y selectividad para todos los compuestos de este trabajo, por sus bajos resultados citotóxicos, encontrándose todos sus resultados por debajo de la línea de COS-7.

- b) El compuesto **6, X=Oxi** no es una opción en este estado inicial para tratar actividad tumoral en próstata, SNC, mama y como ya se había mencionado en colon, debido a bajos resultados y estar por debajo del grafico de COS-7.
- c) Los resultados muestran poca inhibición ante el compuesto **1, X=H** y la etisterona.
- d) A pesar de que los resultados de los compuestos **4, X=Br** y **1, X=H** no son tan relevantes, pueden ser precursores de posibles tratamientos para SNC/mama y SNC/próstata, respectivamente, debido a que son sus mejores respuestas y que ambos tienen bajos niveles en COS-7.
- e) Los compuestos **2, X=F**; **3, X=Cl** y **5, X=I**, fueron los que mejores resultados en este ensayo mostraron; no obstante, no proponía su uso en contra estas líneas celulares por la cercanía con los valores de COS-7. Solo el compuesto **2, X= F** es recomendable, ya que su nivel de COS-7 es el más bajo respecto a la gran respuesta contra el carcinoma de mama.
- f) Después de los puntos anteriores, el compuesto **1, X= H**, muestra que el anillo del triazol da resultados medianamente buenos contra la línea celular de PC-3 y SNC, para ser considerado en etapas tempranas de estos mielomas.



**Gráfica 3.** % de inhibición del **grupo II** de líneas celulares para cada compuesto **1-6**.

En la **gráfica 3** se encuentran los resultados del **grupo II**, conformado únicamente por las líneas celulares con carcinomas de pulmón y leucemia por los altos valores de % de Inhibición que mostraron hacia el grupo de compuestos obtenidos 1-5. Las deducciones a partir de esta gráfica son las siguientes:

- g) El mejor resultado de todas las líneas celulares con esta nueva familia de compuestos le corresponde a línea celular K-562, seguida ligeramente por detrás de SKLU-1.
- h) Las líneas SKLU-1 y K-562 son sin duda en las que mejor se acoplan los compuestos **2-6**, en general los resultados de ellos con este par de líneas celulares distan de los que obtuvieron con COS-7.



- i) El compuesto **1, X=H** no otorgo buenos resultados, no es una buena base para impedir la propagación de la línea del Grupo II.
- j) Con los datos de la [gráfica 3](#), proponemos lo mismo que en el punto d) con respecto al compuesto **4, X=Br**, podría ser utilizarse como medicamento en una detección temprana de los carcinomas, en este caso para pulmón y leucemia.
- k) El compuesto **6, X=Oxi**, a pesar de tener sus resultados por arriba de COS-7, tienen poco margen de selectividad con respecto a los compuestos 1-4.
- l) El Compuesto **5, X=I** es el mejor compuesto con respecto a su % de Inhibición para este par de líneas celulares y la selectividad respecto a COS-7.
- m) El compuesto **2, X=F**, de la mano con lo expuesto en punto e), pudiera ser una opción para el tratamiento contra cáncer de pulmón y leucemia, no la mejor, pero si para tenerla en cuenta.
- n) El compuesto **3, X=Cl** tiene un gran comportamiento contra las células de K-562; en si presenta los mejores resultados para los Grupos I y II. Lamentablemente su selectividad es relativamente baja por eso lo dicho en el punto e), pero para este par de líneas celulares podría ser una solución por su casi 70% de inhibición en SKLU-1 y 94% en leucemia.

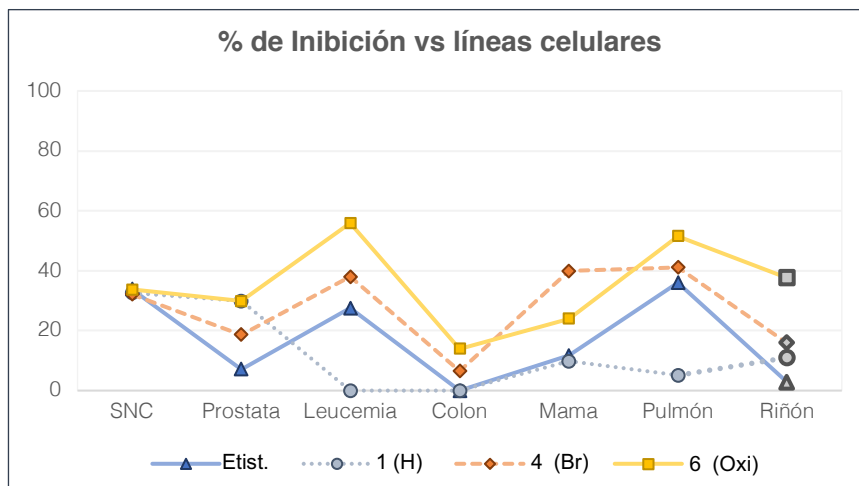
De acuerdo con lo expuesto en las [gráficas 2 y 3](#) y en los puntos de la (a) a (n), se eligieron las líneas celulares K-562 y SKLU-1 para realizar otro estudio de citotóxico del tipo de Concentración Inhibidora 50% (IC<sub>50%</sub>), que se presentara más adelante y obtener más información al respecto sobre estos nuevos compuestos sintetizados en este trabajo.

#### **4.3.2 Resultados por compuestos sintetizados 1-6.**

A continuación, en las [gráficas 4 y 5](#) se presentan los resultados de inhibición con respecto al impacto que tuvieron los nuevos compuestos esteroideos 1,4-1,2,3-triazol disustituídos 1-6 realizados en este trabajo en las líneas celulares ya mencionadas. Así como se realizó en la sección pasada, se dividieron en dos grupos los objetos de estudio, para ser más ilustrativos; los compuestos **1, 4 y 6** y su precursor se encuentran en el [grupo III](#) y los compuestos **2, 3 y 5** se estudiarán en lo que denominamos [grupo IV](#). Retomamos una fracción de la [tabla 10](#) para tener presentes los datos COS-7, que se muestran en marcados en gris oscuro dentro de las gráficas.

La [gráfica 4](#) nos muestra los resultados de los compuestos **1, 4 y 6** y etisterona ([grupo III](#)) con las líneas celulares con carcinomas y la línea celular de control COS-7 (células de riñón sanas), ratificando lo antes dicho y develando información para el examen citotóxico IC<sub>50%</sub> de la siguiente sección.

Compuesto	COS7
1 (H)	11.0
2 (F)	30.5
3 (Cl)	59.3
4 (Br)	15.9
5 (I)	21.1
6 (Oxi)	37.7
Etisterona	2.7

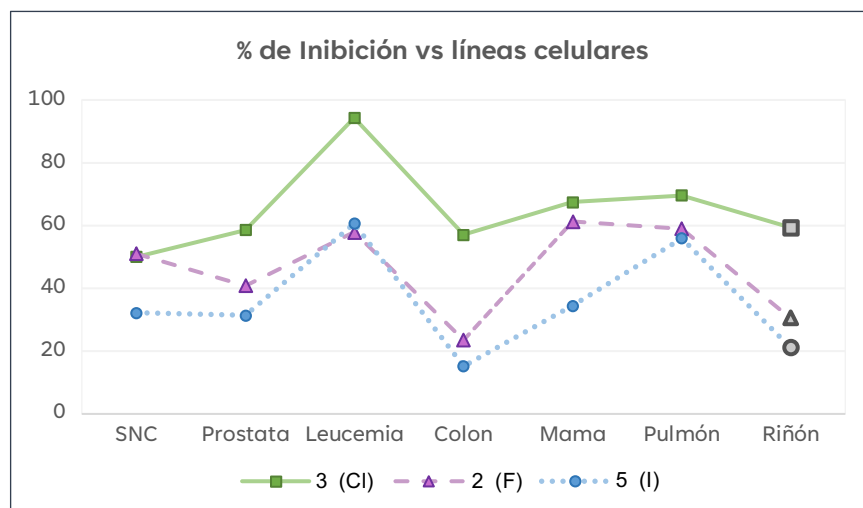


Gráfica 4. % inhibición grupo III de los comp. 1, 4 y 6 para cada línea celular.

Los datos en la gráfica 4 nos muestra el orden de “potencia” de los compuestos obtenidos por CuAAC, el compuesto 1, X=H, como se dijo en c) no tiene gran influencia en las líneas celulares, le sigue el compuesto 4, X=Br y por último con mayor poder de inhibición en este grupo el compuesto 6, X=Oxi, solo con dos resultados por encima de la selectividad. Sin olvidar los buenos resultados indicados en d) para los compuestos 1 y 4.

Las células cancerígenas de Leucemia (K-562) y pulmón (SK-LU-1) son las más afectadas por los compuestos del grupo III.

La gráfica 5 nos brinda el comportamiento de los compuestos del grupo IV (2, 3 y 5), la mayor inhibición se presentó con estos tres compuestos; la selectividad de los compuestos 3 y 5 es muy relevante comparándola con la del compuesto 3, X=Cl. La mayor selectividad como se menciona en I) la presenta el compuesto 5 cuando se contrasta contra K-562 y SKLU-1.

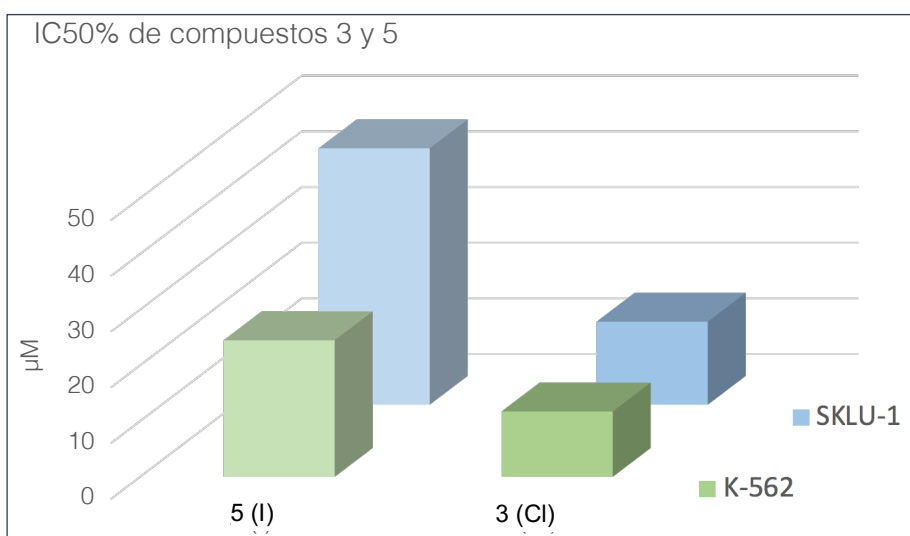


Gráfica 5. % inhibición del grupo IV de los compuestos 2, 3 y 5 para cada línea celular.

Es para destacar, lo encima que se encuentran de los demás, los resultados obtenidos por el compuesto **3, X=Cl**, ya establecido en (n). Sin duda los resultados del **grupo IV** son sumamente tentadores para continuar con estudios al respecto y así lograr mejorar la selectividad de cada uno ellos.

### 4.3.3 Resultados de citotoxicidad IC50%.

Para la preparación de un estudio de citotoxicidad IC50% se consideraron los apuntes que se establecieron en las secciones 4.3.1 y 4.3.2; eligiéndose las dos líneas celulares en donde los compuestos **1-6** obtuvieron mejores resultados: Leucemia K-562 y pulmón SKLU-1 (**grupo II**) y dos de los tres compuestos (**grupo IV**) que presentaron mayor impacto en dichas líneas, sin duda el compuesto **3, X=Cl** por ese magnifico compendio de resultados y el compuesto **5, X=I** que posee la mejor relación entre la inhibición (2/3 respecto a la del compuesto **3** en K-562) y la selectividad (tres veces mejor a la del compuesto **3**). Con esta clase de estudios de citotoxicidad IC<sub>50%</sub> podremos determinar, entre otras cosas, la concentración de un compuesto necesario para inhibir la actividad biológica en un 50% en comparación con un control sin tratamiento, o la eficacia de un compuesto sobre otro. Se exponen estos resultados de estas pruebas en la **gráfica 6 (7 y 8)**, donde se puede ver claramente el comportamiento de cada compuesto en cada línea celular.



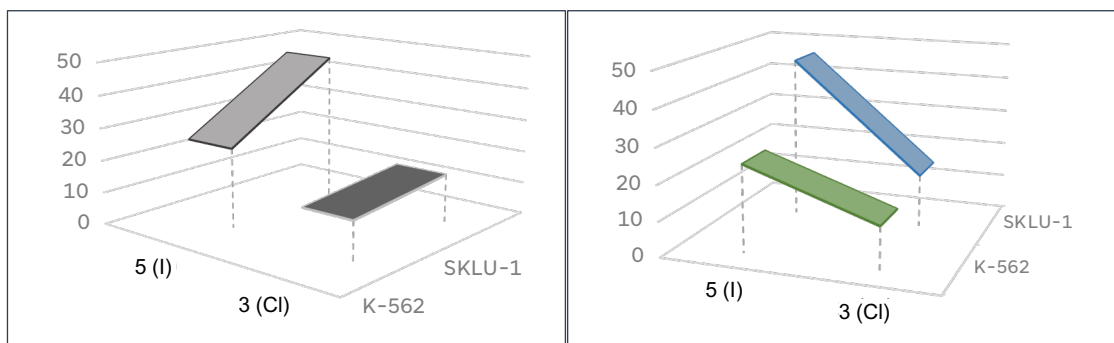
**Gráfica 6.** Cantidad de compuestos **3** y **5** (en µM) para inhibir el 50% de K-562 y SKLU-1.

Los resultados de la prueba de citotoxicidad IC50% son los siguientes:

IC<sub>50%</sub> K562: 11.72 ± 0.9 µM para **3, X=Cl** y 24.50 ± 1.0 µM para **5, X=I**.

IC<sub>50%</sub> SKLU: 14.90 ± 0.8 µM para **3, X=Cl** y 46.00 ± 2.8 µM para **5, X=I**.

En la gráfica de este tipo de un análisis  $IC_{50\%}$  (gráfica 6), los mejores resultados desde el punto de vista citotóxico están dados por las columnas de menor tamaño; debido a que se representan la menor cantidad de un compuesto para obtener el mismo resultado la inhibición del 50% de una cantidad células establecidas (gráfica 8) y también que tan eficaz es una molécula si es aplicada en dos líneas celulares diferentes (gráfica 7).



**Gráfica 7.**  $IC_{50\%}$  de los compuestos en ambas líneas celulares.

**Gráfica 7.**  $IC_{50\%}$  de la líneas celulares respecto a los compuestos 3 y 5.

Del conjunto de resultados y las gráficas 6, 7 y 8 obtenemos las siguientes observaciones:

- o) El valor del  $IC_{50\%}$  del compuesto **5**, **X=I** en la línea celular SKLU-1 al ser comparado con el del compuesto **3**, **X=CI** es tres veces menos eficiente en el carcinoma de pulmón.
- p) El valor de  $IC_{50\%}$  para el adenocarcinoma de leucemia (K562) mostró que el compuesto **3** es dos veces más activo que el **5**.
- q) El compuesto **5**, **X=I** tiene por mucho mejor afinidad para inhibir las células de K562 que las de SKLU-1.
- r) El compuesto **3**, **X=CI** es ligeramente mas activo con el adenocarcinoma de leucemia que al adenocarcinoma de pulmón. La pendiente entre resultados es muy pequeña.

El valor de  $IC_{50\%}$  del compuesto **3** es realmente bueno comparado con el del compuesto **5** y es igual de eficaz para K562 y LKSU-1. También se ratifica estos compuestos son bastante eficiente para combatir el adenocarcinoma de leucemia.

Por lo mismo, es relevante mencionar que la evolución de los diferentes tipos de carcinomas es muy distinta entre sí, por ejemplo, el cáncer de pulmón y de colon se van desarrollando por distintos mecanismos, por lo que es de esperar que su tratamiento diste uno del otro. Una herramienta que nos da más información sobre la forma en que interactúan ciertos átomos de un compuesto en las células humanas es el acoplamiento molecular (conocido como Docking), que complementa el estudio de nuevos compuestos y su interacción con proteínas de nuestro interés, buscando ser mayor profundidad a los resultados análisis de citotoxicidad; en este caso en particular en el artículo de Canseco y

colaboradores<sup>[66]</sup> se aborda más sobre el “Docking” de los compuestos sintetizados en esta tesis en particular.

#### 4.4 Discusión de resultados.

Los experimentos de LRMS-DART<sup>+</sup> permitieron la identificación precisa de la masa molecular de los nuevos compuestos comparada con la esperada, y los espectros de masas obtenidos respaldaron las estructuras propuestas para los compuestos halogenados.

Junto con los experimentos de resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN) brindaron pruebas sólidas que respaldan la creación de los compuestos (**1-6**). Esto se evidenció a través de la detección de cambios distintivos de sus precursores, como la desaparición del protón en el C<sub>21</sub> de la 17 $\alpha$ -etinil-testosterona y la señal del singulete del protón del enlace insaturado del triazol (H<sub>21</sub>). También se observaron las señales sumamente apantalladas para los grupos metilo en las posiciones C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub>; y la señal única del protón de alqueno C<sub>4</sub> del anillo A de la molécula de la hormona. En lo particular se observaron las señales del protón del compuesto **1** en el C<sub>27</sub> y en el compuesto **6** se aprecian los dos dobletes que involucran los C<sub>29</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>31</sub>, C<sub>34</sub> y el singulete de los tres protones del C<sub>35</sub>. Por otro lado, en la <sup>13</sup>C RMN se observaron detalles únicos en esta familia de compuestos, valores de desplazamiento muy semejantes en lo concerniente a la zona esteroidea y del triazol; y las diferencias presentes en el desplazamiento debido a electronegatividad del sustituyente del C<sub>27</sub>; y en lo particular del compuesto **5** las señales de los carbonos del 28 al 34.

El análisis de estado sólido del compuesto **1** mediante técnicas de difracción de rayos X de monocristal reveló una comprensión detallada de la disposición atómica tridimensional en la muestra. La estructura molecular del compuesto **1**, representada en la [figura 45](#), se caracteriza por dos grupos metilo (C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub>) e hidroxilo (unido al C<sub>17</sub>) orientados en la misma dirección  $\alpha$  y mientras que el fragmento del 1,2,3-triazol se encuentra perpendicular al marco de esteroide. Este compuesto cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico con el grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>. Para profundizar más con la cristalografía por difracción de rayos x de esta molécula en específico en el artículo de Canseco y colaboradores<sup>[66]</sup>, en donde se analiza los contactos intermoleculares de la misma y los mapas de superficie de Hishfeld para el compuesto **1**.

El estudio in vitro de los compuestos **1** al **6** mostraron diferentes actividades contra la proliferación en diversas líneas cancerosas; destacando estos resultados contra los obtenidos por la etisterona, que se muestran muy superiores en la gran mayoría de ellos, mostrando que el andamio conformado por el heterociclo de 5 miembros formado por la reacción CuAAC, potencializa la actividad de los compuestos evaluados en estas líneas celulares cáncer. Así como lo informa Scattolin y colaboradores<sup>[86]</sup> que la etisterona como agente único no provocó ninguna citotoxicidad (IC<sub>50%</sub>>100 $\mu$ M) en las células MCF-7

(cáncer de mama), en este trabajo, se observó que la gran mayoría de los resultados de nuestros compuestos supera el 11.7% de la etisterona. Cabe destacar que la selectividad de la etisterona es notable (2.7%) lo que nos ayuda a enfocar los esfuerzos para mejorar la selectividad de los compuestos **1-6** en otra parte de las estructuras de estos, haciéndolos menos agresivos con las células sanas.

Es de esperarse que la interacción del anillo del triazol, la parte aromática/halogenada o la parte esteroidea de los compuestos sintetizados sea diferente para cada parte del cuerpo humano dada la diferencia las células que componen cada uno de los tejidos y las mutaciones que conlleva el desarrollo del cáncer en las mismas; por lo que cada estudio de citotoxicidad es único; los realizados en la línea de cáncer de colon (HTC-15) requiere un estudios específicos encontrar un mayor actividad y lograr superar la curva de selectividad que nos proporcionan las células control (COS-7). La viabilidad celular respecto a los carcinomas de próstata (PC-3), sistema nervioso central (U-251) y mama (MCF-7) es medianamente exitosa, ya que el compuesto **6**, **X=Oxi**, en tres estos casos particulares, se encuentra en la misma situación que toda la línea del HTC-15 y por lo que se deben enfocar esfuerzos para estudios posteriores y superar la eficiencia del compuesto **6**.

La [tabla 11](#) muestra cuales compuestos tienen mayores áreas de oportunidad para tratar un carcinoma en específico (en tonos rojizos), las moléculas que podrían ser empleados en un futuro como terapia química en etapas tempranas de los mielomas (en tonos amarillos) y cuales podrían ser considerados para desarrollar trabajos más a fondo para mejorar la relación entre la selectividad con las células sanas y mantener o incrementar los porcentajes de inhibición citotóxica en tonos verdes.

El análisis de los resultados indica que los carcinomas de pulmón y la leucemia han demostrado ser los tipos de cáncer donde las moléculas sintetizadas muestran la actividad citotóxica más prometedor, Esta observación sugiere la necesidad de llevar a cabo estudios más detallados y exhaustivos en estas áreas. Por lo tanto, es fundamental considerar la realización de investigaciones adicionales, proyectos de investigación centrados en el desarrollo de terapias específicas para el cáncer de pulmón y la leucemia basadas en las moléculas estudiadas.

Asimismo, el mieloma de mama reflejó resultados alentadores en términos de inhibición celular, al ser uno de los canceres más recurrentes en mujeres mayores de 30 años, también se justifica una mayor investigación y exploración de posibles aplicaciones terapéuticas para esta enfermedad.

En la [tabla11](#) destacamos con colores más vivos, los resultados del compuesto **3**, **X=Cl**, ya que al seguir el procedimiento que seguimos para diferenciar los compuestos con posible desarrollo en un futuro, descartamos 3 de sus resultados y otros 2 los denominamos como de mediano éxito; sin embargo, estos 5 resultados y el magnífico valor obtenido para K562 (leucemia) fueron los mejores para cada una de las líneas

celulares analizadas. El problema de compuesto **3** es su baja selectividad o alto daño provocado a células sanas, cercano al 60%, que hace pasar un resultado muy superior al promedio como un mal resultado, si lo comparamos con su valor en COS-7. El 94% desinhibición en las células leucémicas, por sí solo, nos hace concluir que se indague más sobre este compuesto para tratar esta enfermedad en la médula ósea; sin embargo, el compuesto **3** tiene un gran potencial como anticancerígeno, se sugiere buscar bajar la toxicidad de este, para encabezar una verdadera posibilidad de lucha contra distintos tipos de cáncer.

% de Inhibición celular							
Compuesto	HTC-15	PC-3	U251	MCF-7	SKLU 1	K562	COS7
2 (F)	23.5	40.9	51.1	61.3	59.0	57.9	30.5
4 (Br)	6.5	18.6	32.1	39.9	41.1	38.0	15.9
5 (I)	15.2	31.4	32.2	34.4	59.9	60.6	21.1
3 (Cl)	57.1	58.6	50.0	67.5	69.6	94.3	59.3
1 (H)	NC	28.5	32.3	9.8	5.1	NC	11.0
6 (Oxi)	13.9	29.9	33.7	24.0	51.5	55.9	37.7
Etisterona	NC	7.1	33.8	11.7	36.0	27.5	2.7

HCT-15, colon; PC-3, próstata; U251, Sist. Nerv. C; MCF-7, mama; SKLU-1, pulmón; K562, leucemia y COS7, riñón

**Tabla 11.** Porcentaje de Inhibición celular.

Sumando más fuerza al párrafo anterior, el valor de IC<sub>50%</sub> del compuesto **3** es muy superior comparado con el del compuesto **5**, siendo 2 y 3 veces más eficiente para LKSU-1 y K-562 respectivamente, es decir, que requiere menores concentraciones para inhibir el 50% de la línea celular inicial. Esta información robustece el gran papel que puede desempeñar en un futuro el compuesto **3** para contrarrestar la Leucemia. El compuesto **3**, con **X=Cl**, es ligeramente más activo en el adenocarcinoma de leucemia que en de pulmón, la diferencia en los resultados es mínima. Esto sugiere que la eficacia del compuesto **3** es excelente y debe ser estudiado para diferentes tratamientos más allá de la leucemia y el pulmón. El compuesto se reafirma que los compuestos **5**, **X=I**, también es dos veces más afín a inhibir las células de K562 en comparación con las de SKLU-1; esto demuestra la eficacia que los compuestos **2-6** para ser especialmente beneficios en el tratamiento de la leucemia (K562).

Los compuestos halogenados han demostraron ser los altamente citotóxicos contra la mayoría de las líneas celulares como PC-3 (próstata), U251 (sistema nervioso central), MCF-7 (mama), SKLU-1 (pulmón) y K562 (leucemia); excluyendo el cáncer de colon (HTC-15).

El compuesto **2** con **X=F** ha demostrado ser el más destacado de todos los compuestos halogenados en este estudio. Su alta selectividad, efectividad en cinco de las seis líneas celulares cancerígenas y su posición como el compuesto más electronegativo entre los sustituyentes; este carácter electronegativo podría influir significativamente para poder interactuar con las moléculas y estructuras celulares. Por otro lado, los compuestos **4**, **X=Br** y **5**, **X=I** cuentan con una estupenda selectividad, que cuando se obtiene valores de citotoxicidad promedio para estos compuestos en estas líneas celulares, llega a ser el doble o 1.5 veces mayor a su interacción con COS-7. El compuesto **5** cuenta con la mayor relación entre selectividad y citotoxicidad en leucemia y pulmón; lo que lo hace también una buena fuente de estudio para futuras investigaciones anticancerígenas.

Por otro lado, Scattolin<sup>[86]</sup> nos muestran que un sistema donde se sintetizaron diversos compuestos a partir de etisterona y diversos imidazoles (figura 46) que tienen excelentes respuestas contra la proliferación de estas 3 líneas cancerígenas: de mama (MCF-7)  $>7.0 \pm 0.1 \mu\text{M}$ ; alveolos pulmonares (A549)  $>7.9 \pm 0.7 \mu\text{M}$  y colon (HT29)  $>5.4 \pm 0.7 \mu\text{M}$ ; a pesar de este tipo de compuestos muestran ciertas desventajas respecto a los compuestos de este trabajo, sobre todo en la síntesis que es más onerosa no solo por los reactivos que se utilizan, también por no ser “one pot” y por no mostrar mucha flexibilidad para obtener los productos deseados; de igual forma los rendimientos son modernamente bajos y el más importante que va en contra de la química bioortogonal, al ser consumido estaríamos introduciendo metales al organismo con posibles consecuencia dañinas a largo plazo en los tejidos y las células de los pacientes a los que se les administre.

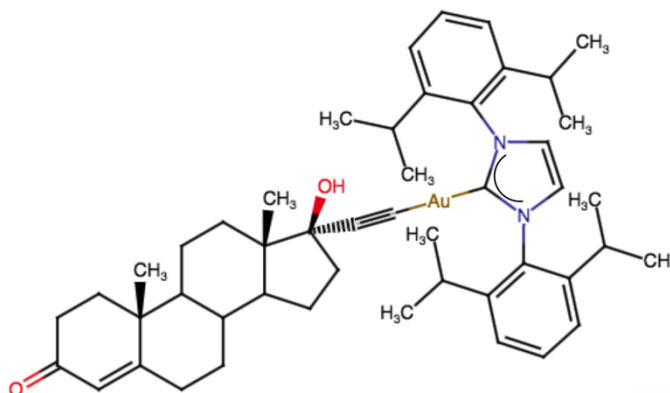


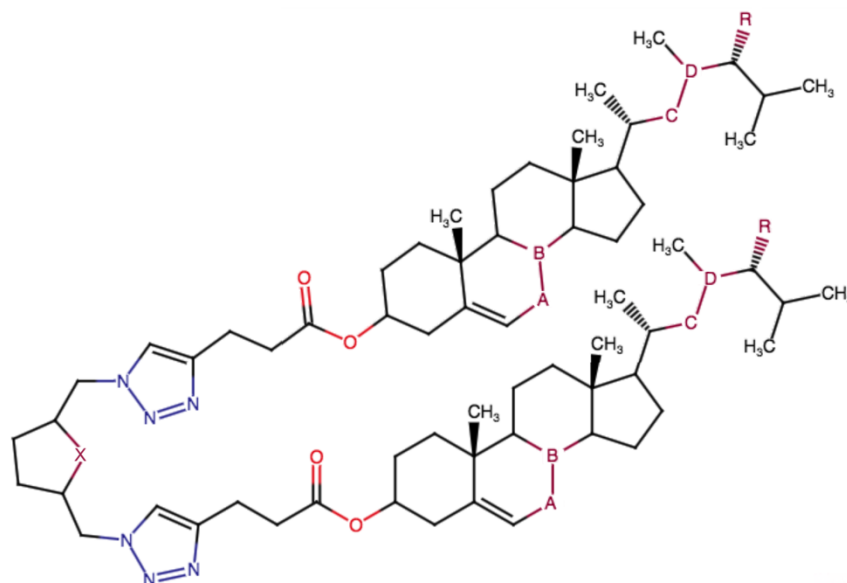
Figura 46. NHC-Au(I)-Estisterona.<sup>[86]</sup>

Un caso completamente opuesto de acuerdo con los resultados citotóxicos encontramos el trabajo de Karatavuk y colaboradores<sup>[87]</sup> en donde el colesterol, el precursor de las hormonas esteroideas, y el ergosterol fueron convertidos a sus esteres y sometidos a la reacción de química clic, con derivados de furanos y tiofenos que contienen dos grupos azida (figura 47). Los 18 compuestos obtenidos en ese trabajo se evaluaron en las MCF-7 (mama) y HT29 (colon), obteniendo valores de  $\text{IC}_{50\%}$  nada esperanzadores debido a que se encuentran  $>150 \mu\text{M}$ , el valor más bajo fue de  $159 \mu\text{M}$  para HT29 y los valores más altos (que son la gran mayoría) rondan por arriba de los  $500 \mu\text{M}$ . Aunado a ello, en comparación



con el trabajo realizado en esta tesis la síntesis no es muy flexible, es una secuencia de reacciones multipaso y no se tienen rendimientos altos en las reacciones.

Es notorio que nuestras moléculas sirven como una buena fuente para futuros estudios para contrarrestar las células mutadas por la enfermedad del cáncer. En la publicación Canseco y colaboradores <sup>[66]</sup>, como se había mencionado en párrafos anteriores, se puede obtener más información sobre el acoplamiento molecular del compuesto **3**, trazando de ahí un vector para continuar con el estudio este grupo de compuestos  $17\alpha$ -(1N-benciltriazol-4-il)-testosterona y lograr obtener avances en este ramo de la química farmacéutica que la humanidad viene demandando.



**Figura 47.** Estructura general de los dimeros de Karatavuk et al. <sup>[87]</sup>

## 5. CONCLUSIONES.

Considerando que en el escenario actual aumenta constantemente la demanda de nuevas moléculas y materiales biológicamente activos y desafiando la obtención de medicamentos en tiempos más cortos y sobre todo más potentes y menos tóxicos.<sup>[88]</sup> Por lo tanto se justifica la síntesis de estos seis compuestos 1,4-1,2,3 triazoles esteroidales unidos a través del anillo D (**1-6**) a través de una síntesis breve, sencilla, barata y con altos rendimientos de reacción y con alta economía atómica. Estos compuestos fueron totalmente caracterizados con distintas pruebas analíticas, entre las que se incluyen: resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas de baja resolución con el método de análisis directo en tiempo real (LRMS DART+) y espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) desempeñando un papel fundamental en la caracterización de estos y adicionalmente experimentos de rotación óptica. Además, uno de los ellos (**1**) se logró cristalizar y obtener su estructura molecular a través de difracción de rayos X de mono cristal, despejando cualquier duda sobre su conectividad atómica y conformación en el espacio; se observó que la parte esteroideal conserva la estereoespecificidad en cada uno de sus centros quirales. Este trabajo ejemplifica de gran manera la economía atómica que caracteriza las reacciones de Huisgen y las reacciones CuAAC, donde vienen implícitas las propiedades de la química clic.

Los resultados mostraron que los rendimientos son altamente deseables. Por lo tanto, se puede pensar que en algún momento después de realizar varias optimizaciones al proceso sintético este pueda ser escalado si así se desea.

Los hallazgos encontrados en este trabajo de investigación destacan la importancia de la evaluación de múltiples líneas celulares para comprender la potencia o actividad anticancerígena de los compuestos en las líneas celulares estudiadas. a través de un modelo estructura actividad (SAR), de los cuales podemos elucidar algún mecanismo de acción.

De manera general se encontró que el sustituyente ubicado en la posición *para* del anillo aromático ligado al átomo N<sub>1</sub> del fragmento de 1,2,3-triazol es de vital importancia para la actividad de estos compuestos por lo que estudios posteriores de análisis Docking-ligando deberán ser realizados.

## 6. REFERENCIAS.

- [01] Organización Mundial de la Salud, **2020.**, de <https://shorturl.at/bjHJM>, consultado en agosto de 2023.
- [02] a) Global Cancer Observatory, **2020.**, de <https://gco.iarc.fr/>, consultado en agosto 2023. b) J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D.M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor & F. Bray., *Int. J. Cancer.*, **2021**, 149(4), 778-789.
- [03] INEGI, **2022.**, de <https://shorturl.at/zHKV8>, consultado en agosto 2023.
- [04] A. Herrera-Gómez, S. A. Namendys-Silva, A. Meneses-García A, *Manual de Oncología, McGraw Hill.*, **2018**, 6e.
- [05] American Cancer Society, **2020**, <https://shorturl.at/eowG6>, consultado en agosto 2023.
- [06] C. W. Schmidt, *Environ. Health Perspect.*, **2012**, 120(8), A308-A313.
- [07] a) Organización Panamericana de la Salud, **2017**, <https://shorturl.at/ejsvM>., consultado en agosto 2023. b) M. I. Albarrán, S. Llanos & B. Di-Geronimo., *Respira Madrid*, **2021**, de <https://shorturl.at/pMST6>, consultado en agosto 2023.
- [08] K. Lal, & P. Yadav, *Anticancer Agents Med Chem.*, **2018**, 18(1), 21–37.
- [09] H.U. Reissig & M. Breugst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(30), 12293-12307.
- [10] J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, A. Said-Stålsmeden, N. Kann, *Chem. Rev.*, 2016, 116(23), 14726–14768.
- [11] a) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper & V. Zimmermann, *Angew. chem. int. ed.*, **2005**, Volume 44 (3), 5188-5240. b) D. Intrieri, P. Zardi, A. Caselli & E. Gallo, *Chem. Commun.*, **2014**, 50(78), 11440–11453. c) M. Goswami & B. de Bruin, *EurJOC.*, **2017**, Issue 8, 1151-1237.
- [12] a) X. Wang, S. Guo, Y. Zhang, Z. Zhang, G. Zhang, Y. Ye & K. Sun, *ASC.*, **2021**, Vol. 363 (13), 3290-3296. b) D. Intrieri, P. Zardi, A. Caselli & E. Gal, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11440—11453.
- [13] J. Bae, G. Zhang, H. Park, W. S. Warren & Q. Wang, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 14309-14315.
- [14] a) K. Barral, A. D. Moorhouse & J. E. Moses, *Org. Lett.*, **2007**, 9(9), 1809–1811. b) J. Das, S. N. Patil, R. Awasthi, C. P. Narasimhulu & S. Trehan, *Synth.*, **2005**, 11, 1801–1806.
- [15] A. Suárez, *An. RSEQ.*, 2012, Vol. 108 (4), 303-313.
- [16] J. T. Reala, J. F. Ascaso, *Dislipemias*, 2021, Vol. 33 (S1), 3-9.
- [17] S. Patel, N. Ashwanikumar, E. Robinson, Y. Xia, C. Mihai, J. P. Griffith, S. Hou, A. A. Esposito, T. Ketova, K. Welsher, J. L. Joyal, Ö. Almarsson & G. Sahay, *Nat. Commun.*, **2020**; 11, 983.
- [18] A. H. Payne & D. B. Hales, *Endocr. Rev.*, **2004**, 25(6), 947–970.
- [19] S. Mesiano, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2022**, Vol. 223, 106157.

- [20] a) J. M.Bravo, A. Medel, N. Mirto & Y. Cruz, *Rev. eNeur.*, **2021**, 2(30), 171021 b) A. Capozzi, G. Scambia, S. Lello, *Minerva Obstet. Gynecol.*, **2022**, 74(4), 364-376.
- [21] a) A. I. Ruiz, *Rev Colomb Obstet Ginecol*, **2004**, vol.55 (2), 167-173. b) J. Licea-Arenas, M. Arenas & J. Valles, *Anal. Document.*, **2002**, Num 5, 213-222. c) E. Peñaranda, R. Méndez, F. Rondón, J. F. Restrepo, G. Quintana, A. Iglesias, *Rev. Colomb. Reumatol.*, **2011**, Vol.18 (1), 8-25.
- [22] a) L. Marks, *Ciencias.*,**1997**, Num 48, 32-39. b) N. Hinke & C. Carrillo, *Ciencias*, **2008**, Num 89, 68-73. c) L. E. Miramontes, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, Vol. 45, Núm. 3 (2001) 102-104.
- [23] R. de la Peña & Y. A. Remolina, *G. M. M.*, **2016**, Vol. 152(1), 63-66.
- [24] A. Srivastava, L. Aggarwal & N. Jain, *ACS Comb. Sci.*, **2014**, 17(1), 39-48.
- [25] H. H. Inhoffen & W. Hohlweg, *Sci. Nat.*, **1938**, 26(6), 96-96. b) W. Frobenius, *J. E. R.*, **2011**; 8 (1), 32-57.
- [26] L. Ruzicka, K. Hofmann, *Helv. Chim.*, **1938**, Vol. 21(1), 88-93.
- [27] H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg, & A. Serini, *Chem. Ber.*,**1938**, 71, 1024-1032.
- [28] T. Fotsis, Y. Zhang, M. Pepper, et al., *Nature.*, **1994**, 368, 237-239.
- [29] D. Díaz, M. G. Finn, K. Barry Sharpless, Valery V. Fokin y Craig J. Hawker, *An. Quím.* 2008, 104(3), 173-180. b) J. C. Menéndez, *An. Real Acad. Farm.*, 2023, 88(4), 723-742.
- [30] P. Avti, D. Maysinger, & A. Kakkar, *Molecules*, **2013**, 18(8), 9531-9549.
- [31] A. Almaraz, G. A. Prieto, H. Valdez, I. Camacho, *Educ. Quím.*, **2018**, 14(4), 196-201.
- [32] a) Z. Kádár, D. Kovács, E. Frank, G. Schneider, J. Huber, I. Zupkó, T. Bartók, J. Wölfling, *Molecules*, 2011, 16, 4786-4806. b) A. H. Banday, S. A. Shameem, B. D. Gupta, and H. M. Sampath-Kumar, *Steroids*, 2010, 75, 801-804.
- [33] B. Amna, T. Ozturk, *Org. Commun.*, **2021**, (2), 97-120.
- [34] B. Bachiller, A. Guerrero, I. Rodríguez, *Journal of Catalysis.*, **2005**, Vol. 229 (2), 439-445.
- [35] N. A. Mohammed, I. J. Hakeem, N. Hodges, F. Michelangeli, *Biosi Rep.*, **2022**, 42(1), BSR20211464.
- [36] M. Nozaki, S. Haraguchi, T. Miyazaki, D. Shigeta, N. Kano, X. F. Lei, J. Kim-Kaneyama, H. Minakata, A. Miyazaki & K. Tsutsui, *Scient. Rep.*, **2018**, 8(1), 2167
- [37] The Royal Swedish Academy of Sciences, **2022**, <https://shorturl.at/yEKY4>, de consultado en agosto 2023.
- [38] T. Scattolin, P. Lippmann, M. Beliš, K. Van-Hecke, I. Ott, and S. P. Nolan, *Appl. Organomet. Chem.*, **2022**, e6624, 1-9.
- [39] J. C. Jewett, E. M. Sletten & C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132(11), 3688-3690.
- [40] T. Qadir, A. Amin, P. K. Sharma, I. Jeelani & H. Abe, *Open J. Med. Chem.*, **2022**, 16, e187410452202280

- [41] A. E. Kuznetsov, 'Introductory Chapter: Azoles, Their Importance, and Applications., , **2021**, Chap 1, 1-15.
- [42] a) J. R. Azanza, E. García-Quetglas & B. Sádaba, *Rev. Iberoam. Micol.*, **2007**; *24*, 223-227. b) L. C. Nocua, P. Uribe, L. Tarazona, R. Robles, J. A. Cortés, *Rev. chil. infectol.*, **2020**, *vol.37* (3), 219-230.
- [43] A. Kashyap, O. Silakari, *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, **2018**, Chap. 9, 323-342.
- [44] R. Kharb, P. C. Sharma & M. S. Yar, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2010**, *vol 21*(1), 1-21.
- [45] V. J. Ram, A. Sethi, M. Nath & R. Pratap, *The Chemistry of Heterocycles*, **2019**, Chap. 5, 149–478.
- [46] I. A. Flifel & A. N. Hlail, *Int. J. Appl. Eng.*, **2017**, *Vol. 12*, (24), 14878-14881.
- [47] D. F. Moyano, L. E. Murcia, D. A. Parra, A. E. Burgos & F. A. Aristizabal, *Rev. Colomb. Quim.*, **2012**, *41* (1), 47-59.
- [48] H.-R. Dong, J.-G. Wu, G.-Y. Huo, *Journal of Molecular Structure.*, **2022**, *Vol.1256*, 132516.
- [49] a) A. H. Banday, S. A. Shameem, B. D. Gupta, and H. M. Sampath-Kumar, *Steroids*, **2010**, *75*, 801-804. b) Z. G. Ríos-Malváez, M. A. Cano-Herrera, J. C. Dávila-Becerril, G. Mondragón-Solórzano, M. T. Ramírez-Apan, D. Morales-Morales, E. Cuevas-Yañez, *J. Mol. Struct.*, **2020**, *Vol. 1225*, 129149.
- [50] S. Pinheiro, E. Pinheiro, E. Muri, J. Pessoa, M. Cadorini & S. Greco., *Med Chem Res.*, **2020**, *29* (10), 1751–1776.
- [51] D. G. Ghiano, A. Iglesia, N. Liu, P. J. Tonge, H. R. Morbidoni & G. R. Labadiea, *Eur J Med Chem.*, **2017**, *125*, 842–852.
- [52] B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science*, **2013**, *340*(6131), 457–460.
- [53] L. Jin, D.R. Tolentino, M. Melaimi, G. Bertrand, *Sci. Adv.*, **2015**, *e1500304*, 1-5.
- [54] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, *46*(12), 2101-2103.
- [55] a) F. Himo, T. Lovell, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*(1), 210-216. b) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, **2005**, *44*, 2210-2215.
- [56] J. A. R. Salvador, J. F. S. Carvalho, M. A. C. Neves, S. M. Silvestre, A. J. Leitão, M. M. C. Silva & M. L. Sá-Melo, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*(2), 324–374.
- [57] M. Jurášek, P. Džubák, S. Rimpelová, D. Sedlák, P. Konečný, I. Frydrych, P. B. Drašar, *Steroids.*, **2017**, *117*, 97–104.
- [58] W. Kowalczyk, G. Waliszczak, R. Jach & J. Dulińska-Litewka, *Cancers.*, **2021**, *13*(19), 4779.
- [59] J. Ruiz, V. Rodríguez , N. Cutillas, A. Espinosa, M. J. Hannon, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *Volume 105* (4), 525-531.

- [60] M. Miura, M. Enna, K. Okuro & M. J. Nomura, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4999–5004.
- [61] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2(10), 565–598.
- [62] Z. Xu, S. J. Zhao & Y. Liu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 183, 11700.
- [63] B. M. Trost, *Science.*, **1991**, Vol 254 (5037), 1471-1477.
- [64] N. Sahiba, A. Sethiya, S. Gupta, *Topics in Current Chemistry.*, **2021**, 65-89.
- [65] W.G. Ballón-Paucara, R. E. Grados-Torrez, L. E. Terrazas, *Rev.Cs.Farm. y Bioq.*, **2019**, vol.7 (2), 55-72.
- [66] D. Canseco-González, I. Rodríguez-Victoria, T. Apan-Ramírez, A. O. Viviano-Posadas, J. S. Serrano-García, A. Arenaza-Corona, A. L. Orjuela, J. Alí-Torres, A. Dorazco-González, D. Morales-Morales, *Chem. Med. Chem.*, **2023**, 18, e202300190
- [67] N. Rezki, M.M. Mayaba, F. Faleh, M.R. Aouad, E.S. Helmi, *Res. Chem. Intermed.*, **2017**, 43 (2), 995e1011.
- [68] M. Danese, M. Bon, G. Piccini & D. Passerone, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, 21, 19281-19287.
- [69] R. O. Lindsay & C. F. H. Allen, *Org. Synth.*, **1942**, 22, 96.
- [70] D. Canseco-Gonzalez, A. Petronilho, H. Mueller-Bunz, K. Ohmatsu, T. Ooi, and M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 13193-13203.
- [71] a) N. G. Aher, and V. S. Pore, *Synlett*, **2005**, 14, 2155-2158. b) V. S. Pore, N. G. Aher, M Kumar, and P. K. Shukla, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11178-11186. c) N. G. Aher, V. S. Pore, and S. P. Patil, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12927-12934.
- [72] K. B. Mishra, B. B. Mishra, and V. K. Tiwari, *Carbohydr. Res.*, **2014**, 399, 2–7.
- [73] E. Johansson-Solum, A. Vik, T. V. Hansen, *Steroids*, **2014**, 87, 47-53.
- [74] S. Hu, H. Niu, P. Minkin, S. Orwick, A. Shimada, H. Inaba & S. D. Baker, *Mol. Cancer Ther.*, **2008**, 7(5), 1110-1120.
- [75] H. Y. Estupiñán, A. Berglöf, R. Zain, & C.E. Smith, *Front. Cell Dev. Biol.*, **2021**, 9, 630942.
- [76] E. Anderson, T. M. Havener, K. M. Zorn, D. H. Foil, T. R. Lane, S. J. Capuzzi, & S. Ekins, *Sci. Rep.*, **2020**, 10(1), 1-10.
- [77] B.M. Trost, *J. Sci.*, **1991**, 254(5037), 1471-1477.
- [78] M. Daško, A. Dołęga, M. Siedzielnik, K. Biernacki, J., Ciupak, A. Rachon & S. Demkowicz, *Mol.*, **2021**, 26(13), 4059.
- [79] J. Carmichael, J. B. Mitchell, W. G. DeGraff, J. Gamson, A. F. Gazdar, B. E. Johnson, & J. D. Minna, *B. J. C.*, **1988**, 57(6), 540-547.
- [80] G. Guisado-Barrios, J. Bouffard, B. Donnadiou and G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4759–4762.

- [81] A. Poulain, D. Canseco-Gonzalez, R. Hynes-Roche, H. Müller-Bunz, O. Schuster, H. Stoeckli-Evans, A. Neels and M. Albrecht, *Organometallics*, **2011**, 30, 1021-1029.
- [82] Z. Özdemir, M. Rybková, M. Vlk, D. Šaman, L. Rárová, and Z. Wimmer. *Molecules*, **2020**, 25, 2-14.
- [83] P. R. Spackman, M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, *Appl. Cryst.*, **2021**, 54, 1006-1011.
- [84] M. A. Spackman, and D. Jayatilaka, *CrystEngComm.*, **2009**, 11, 19-32.
- [85] A. Koschella, C.-Y. Chien, T. Iwata, M.S. Thonhofer, T. M. Wrodnigg & T. Heinze, *Macromol Chem Phys.*, **2019**, 221 (1), 1900343.
- [86] T. Scattolin, P. Lippmann, M. Beliš, K. Van-Hecke, I. Ott, and S. P. Nolan, *Appl. Organomet. Chem.*, 2022, e6624, 1-9.
- [87] A. O. Karatavuk, and H. R. F. Karabulut, *Monatsh. Chem.*, 2020, 151, 837-844.
- [88] D. Dheer, V. Singh & R. Shankar, *Bioorg. Chem.*, **2017**, 71, 30–54.

## 7. APÉNDICE A.

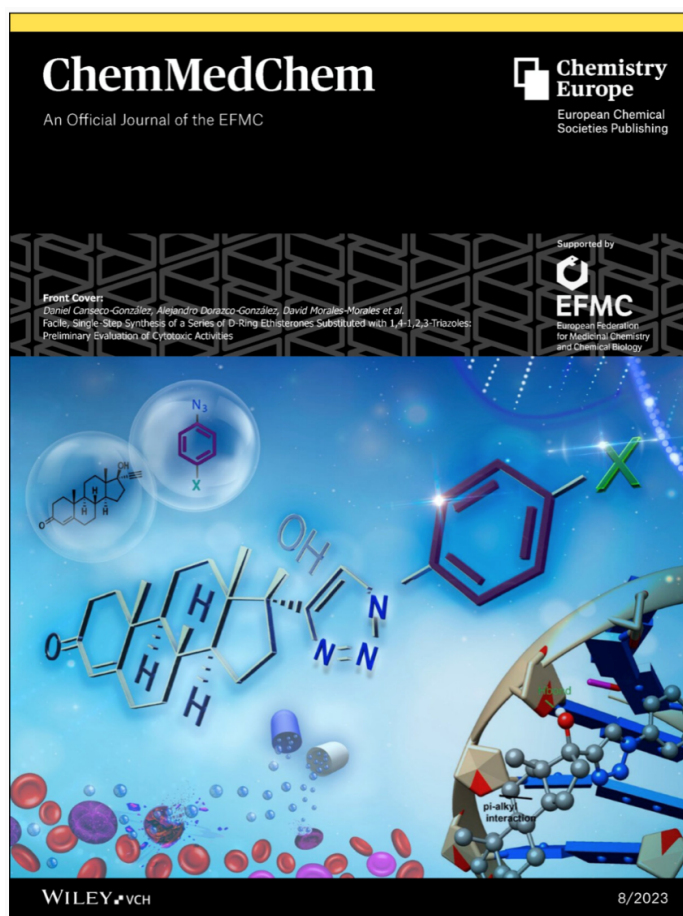
Extraído de Canseco<sup>[66]</sup> et al.

# ChemMedChem

## Supporting Information

### Facile, Single-Step Synthesis of a Series of D-Ring Ethisterones Substituted with 1,4-1,2,3-Triazoles: Preliminary Evaluation of Cytotoxic Activities

Daniel Canseco-González,\* Isaac Rodríguez-Victoria, Teresa Apan-Ramírez, Alejandro O. Viviano-Posadas, Juan S. Serrano-García, Antonino Arenaza-Corona, Adrian L. Orjuela, Jorge Alí-Torres, Alejandro Dorazco-González,\* and David Morales-Morales\*



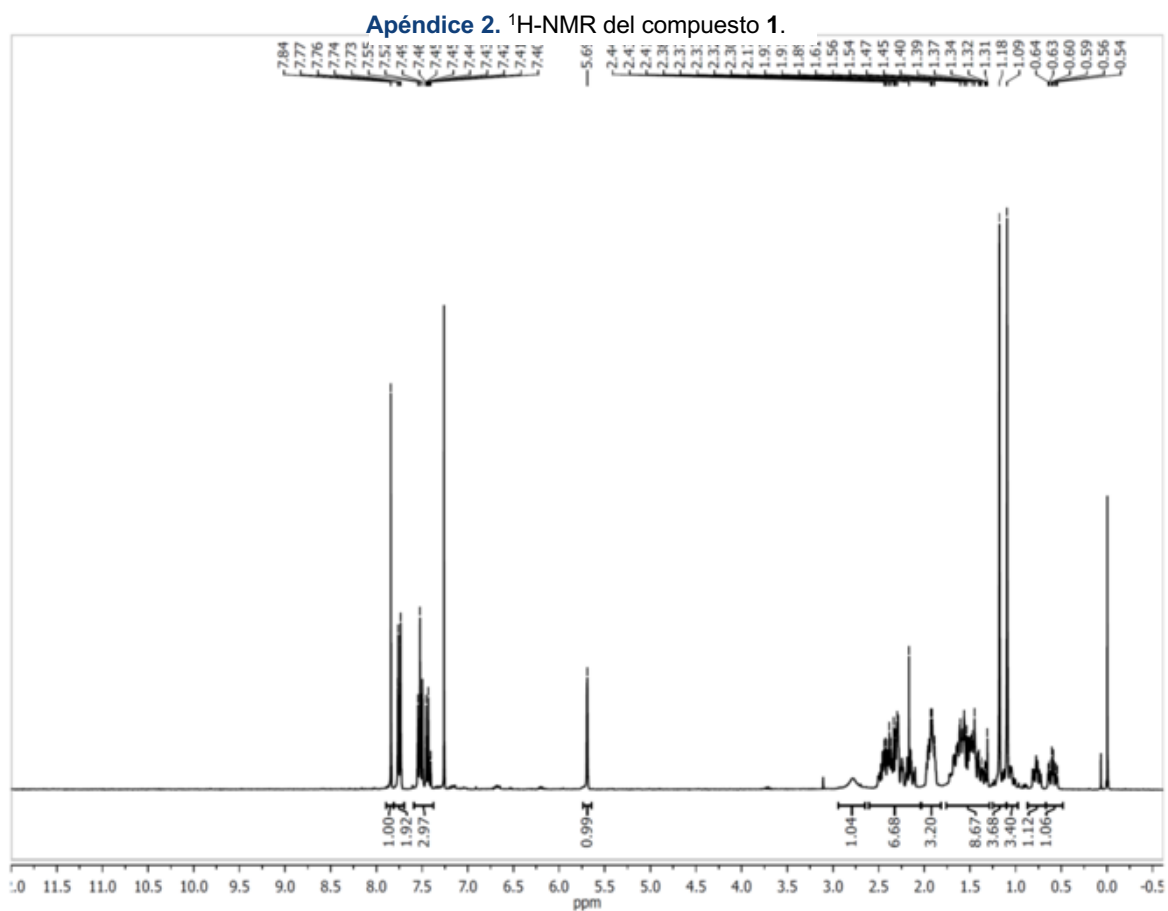
Apéndice 1. Front Cover-ChemMedChem 8/2023.<sup>[66]</sup>



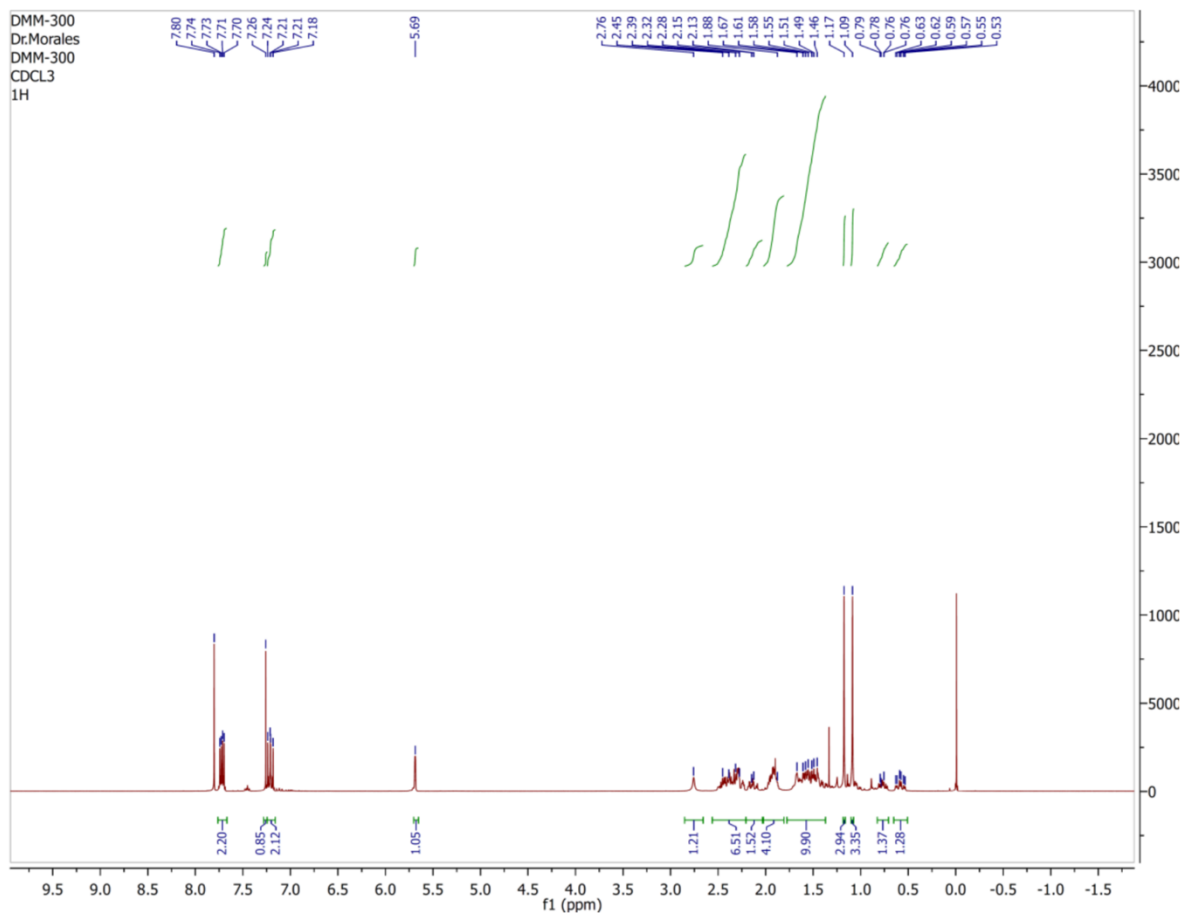
## Información Complementaria/de Soporte.

### 7.1 $^1\text{H-NMR}$ in $\text{CDCl}_3$ at 400/300 MHz.

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  of **1** at 400 MHz at 25 °C.

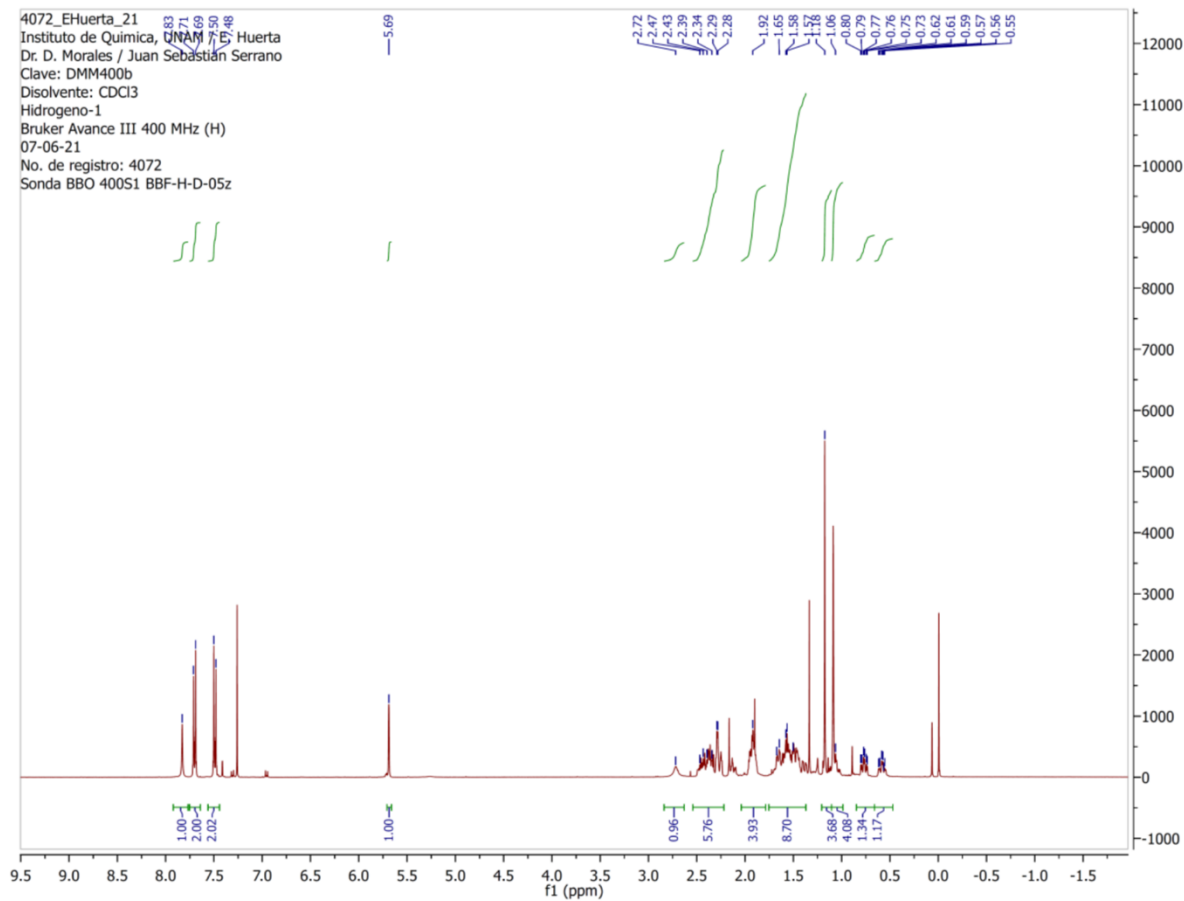


$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  of **2** at 300 MHz at 25 °C.



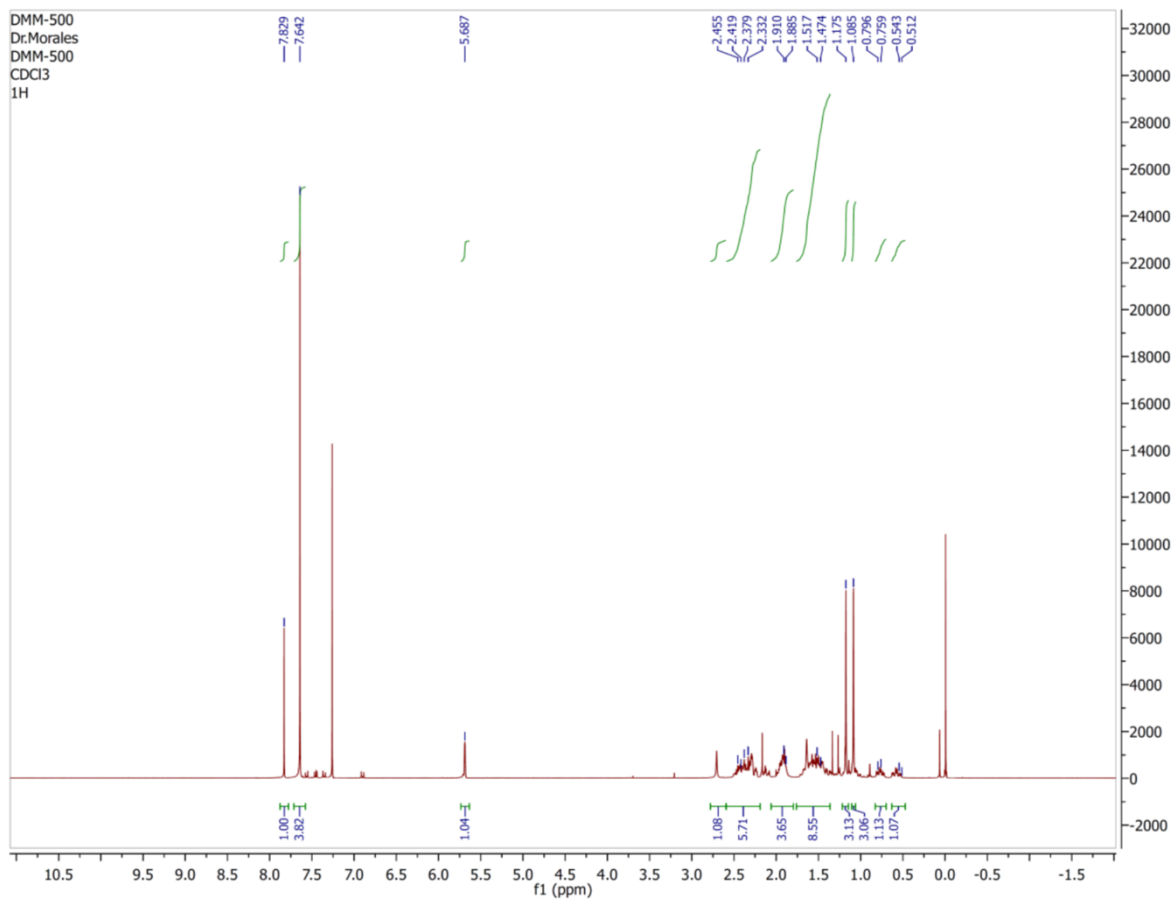
Apéndice 3.  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **2**.

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  of **3** at 400 MHz at 25 °C.



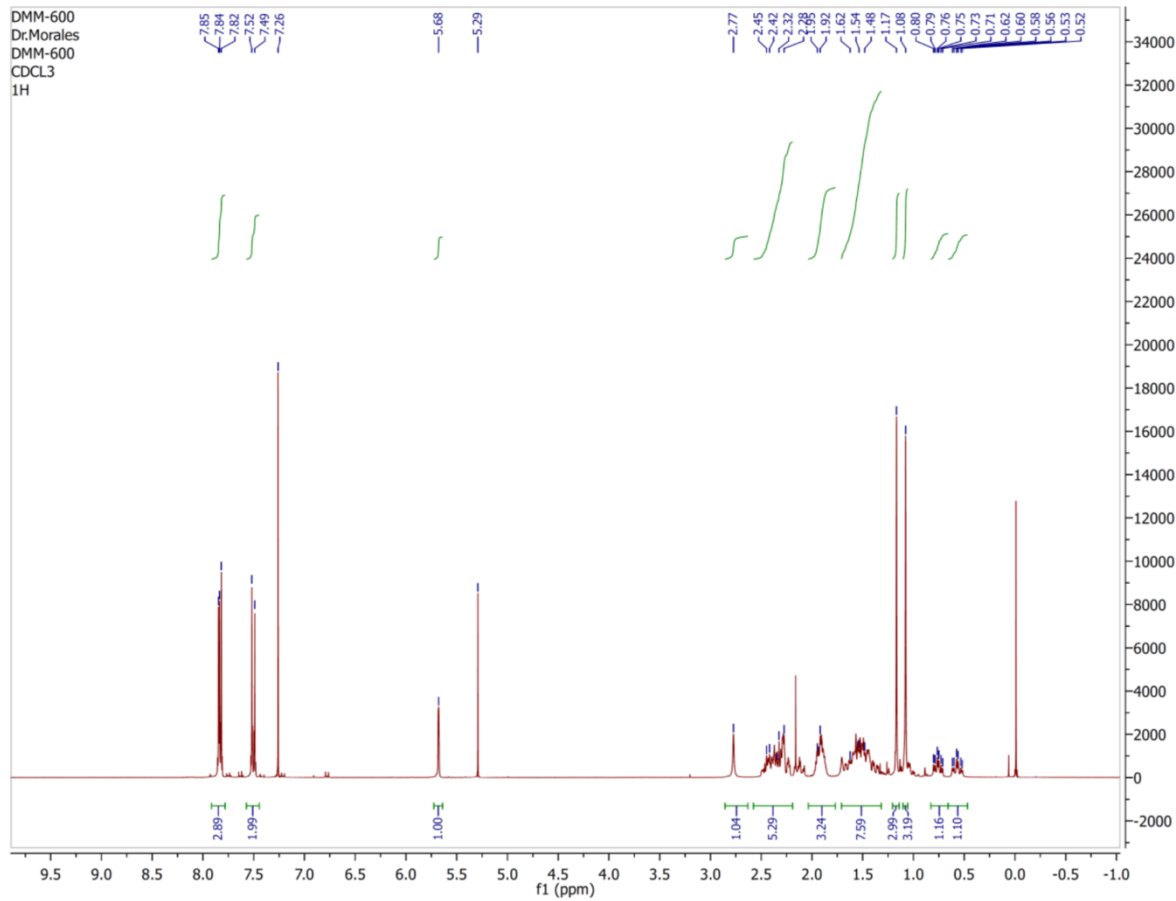
Apéndice 4.  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **3**.

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  of **4** at 300 MHz at 25 °C.



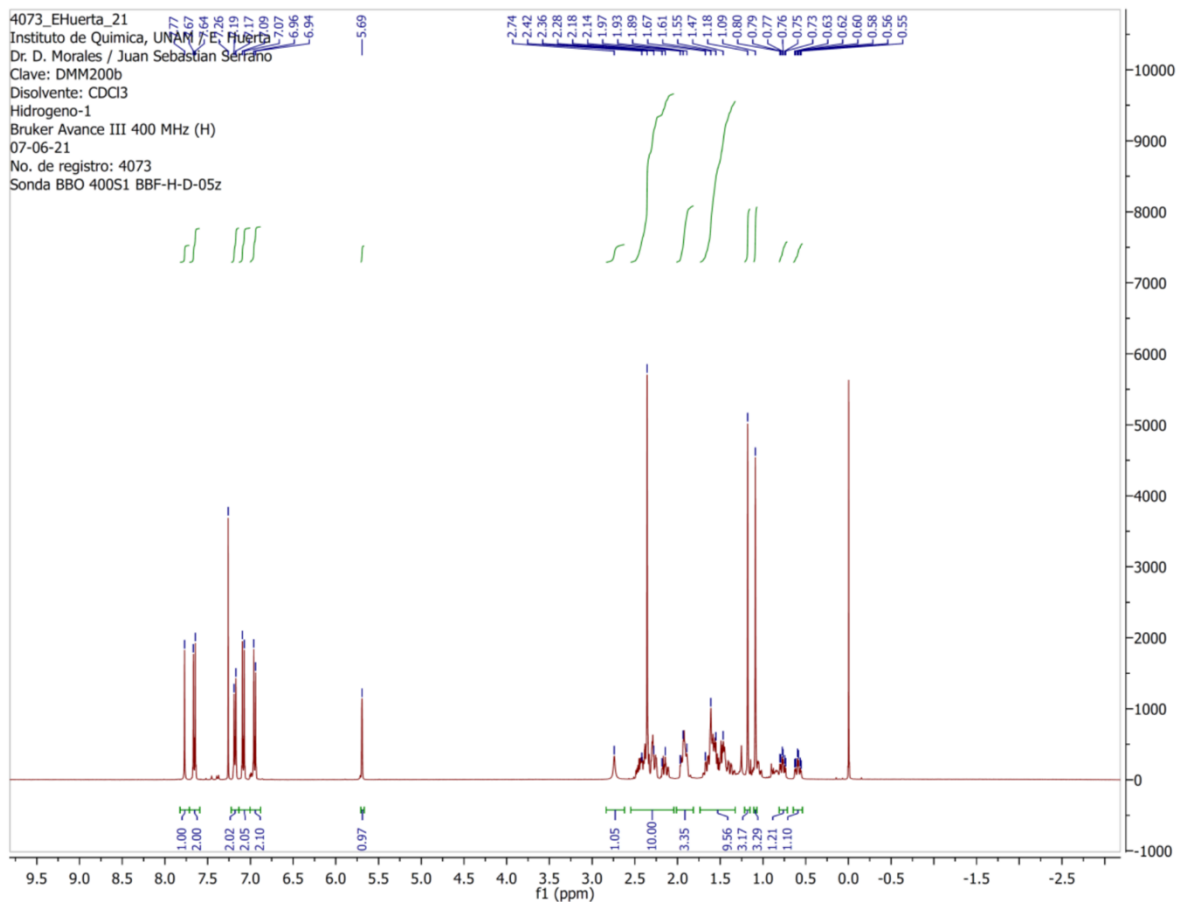
**Apéndice 5.**  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **4**.

$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  of **5** at 300 MHz at 25 °C.



Apéndice 6.  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **5**.

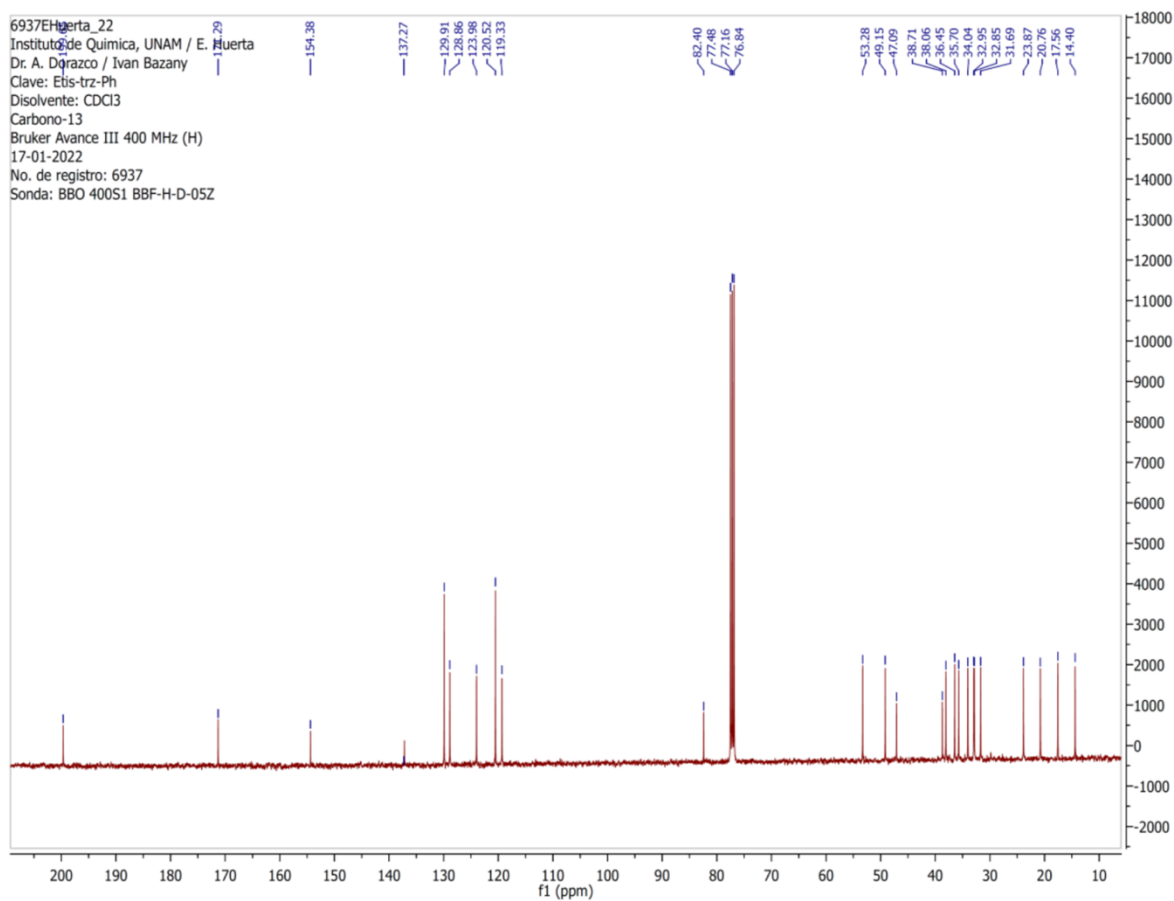
$^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  of **6** at 400 MHz at 25 °C.



Apéndice 7.  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **6**.

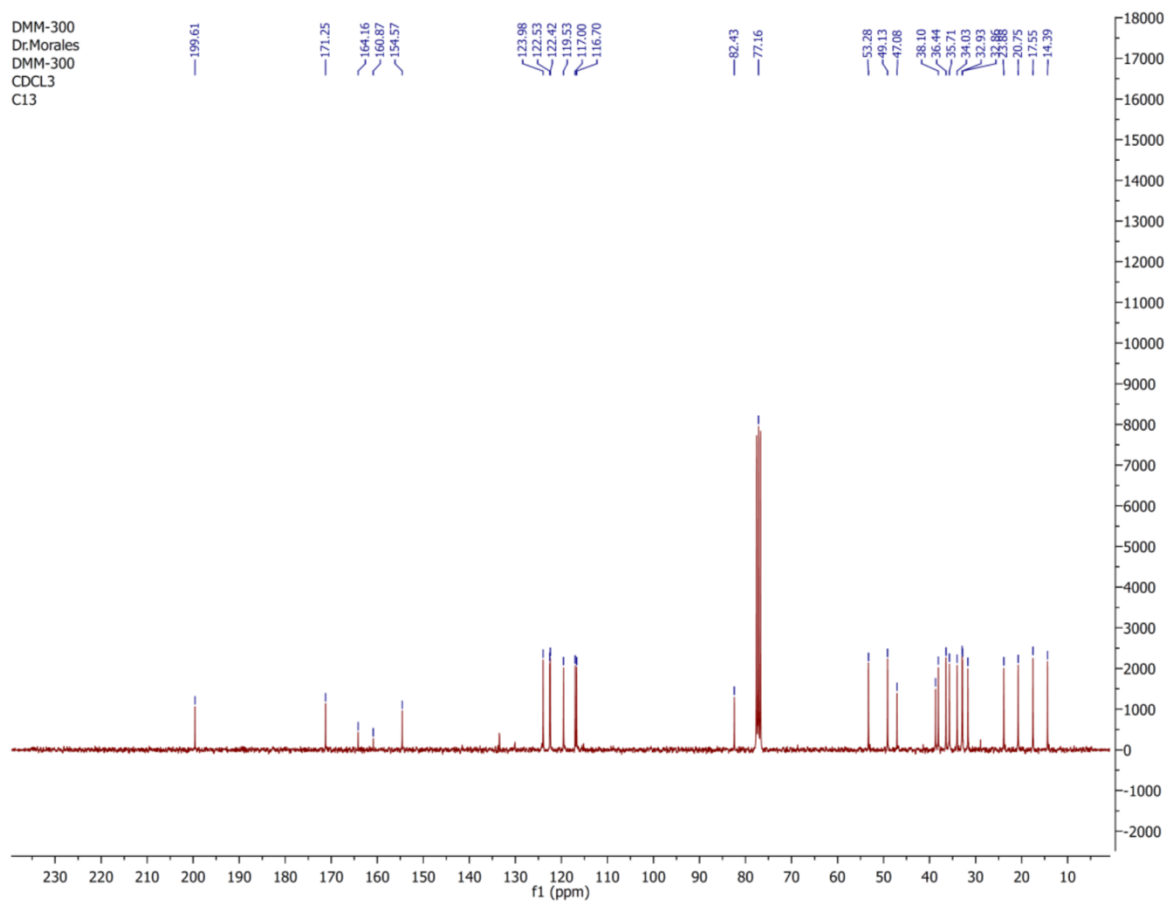
## 7.2 $^{13}\text{C}$ -NMR in $\text{CDCl}_3$ at 100/75 MHz.

$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{CDCl}_3$  of **1** at 100 MHz at 25 °C.



Apéndice 8.  $^{13}\text{C}$ -NMR para el compuesto **1**.

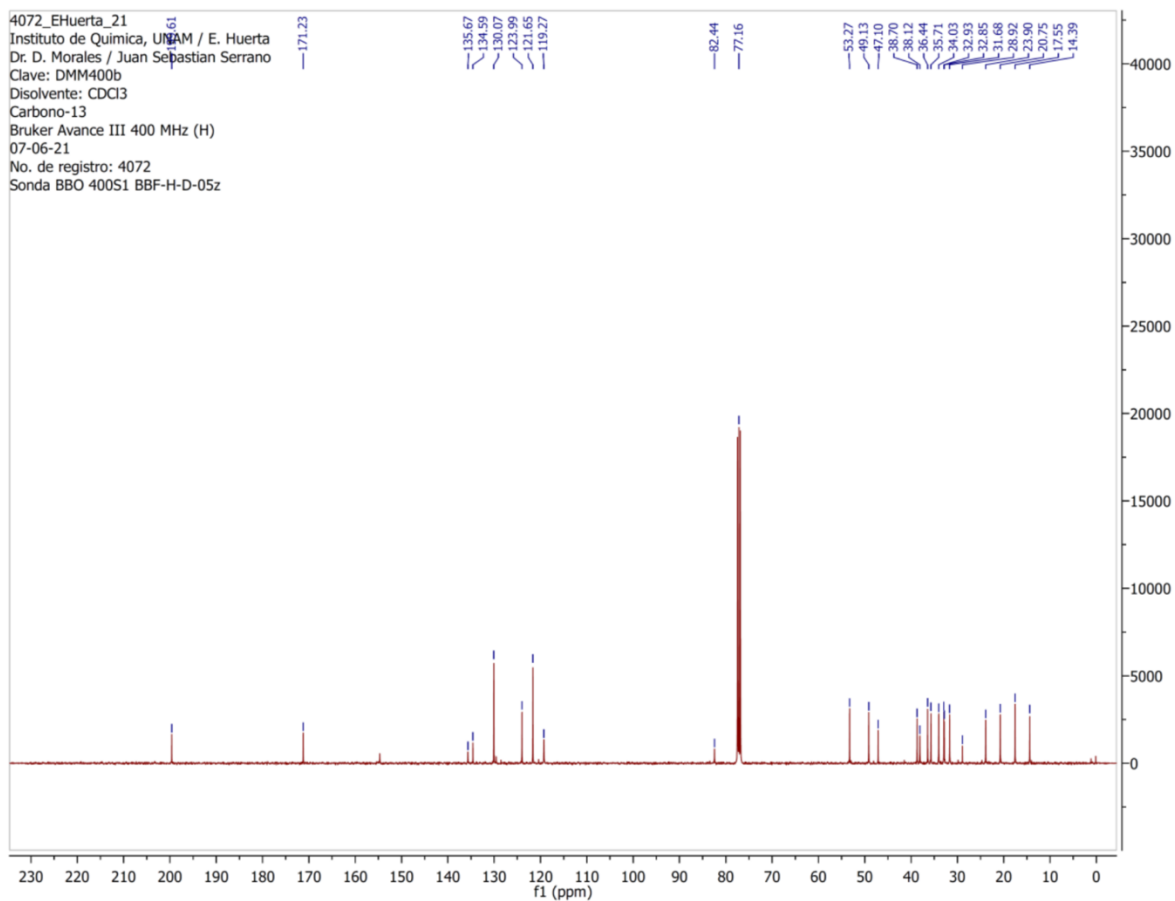
$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{CDCl}_3$  of **2** at 75 MHz at 25 °C.



Apéndice 9.  $^{13}\text{C}$ -NMR del compuesto **2**.

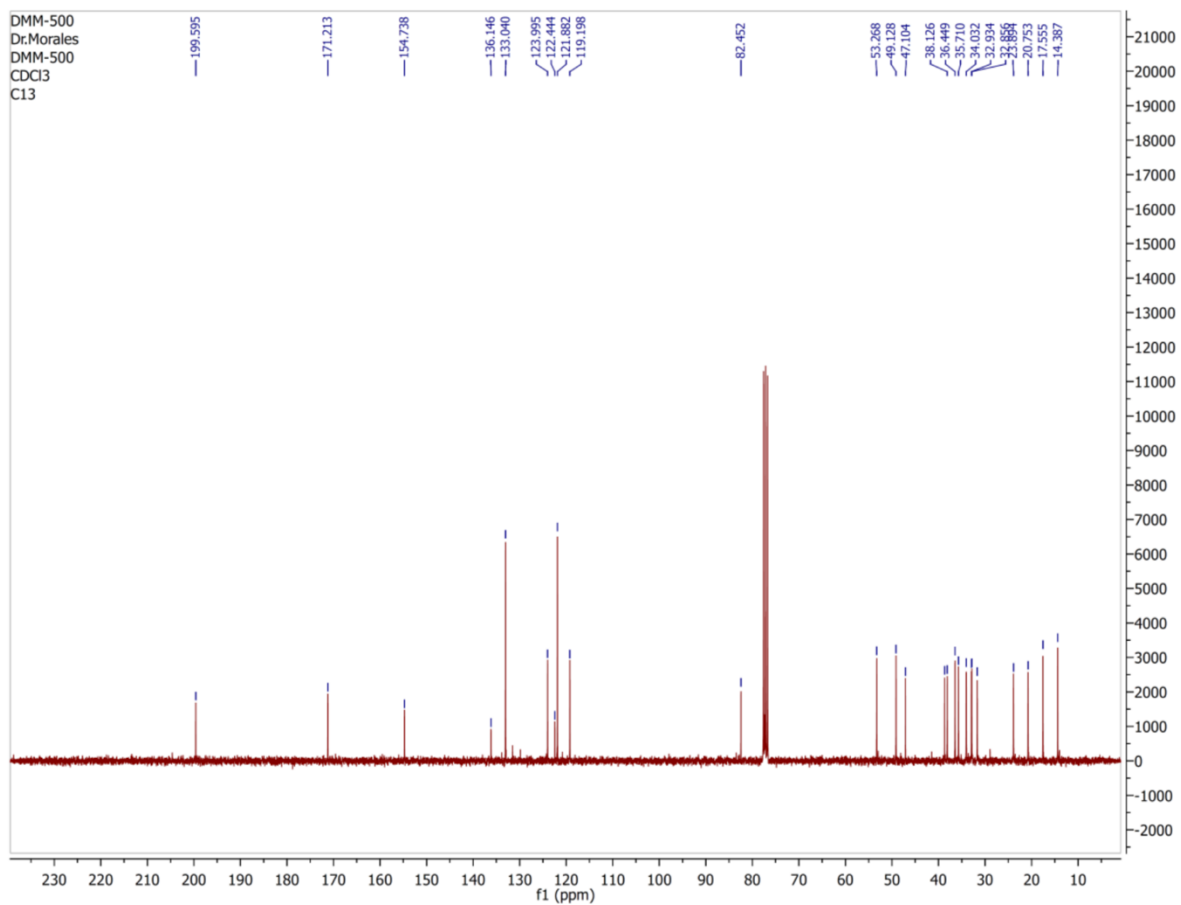


$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{CDCl}_3$  of **3** at 100 MHz at 25 °C.



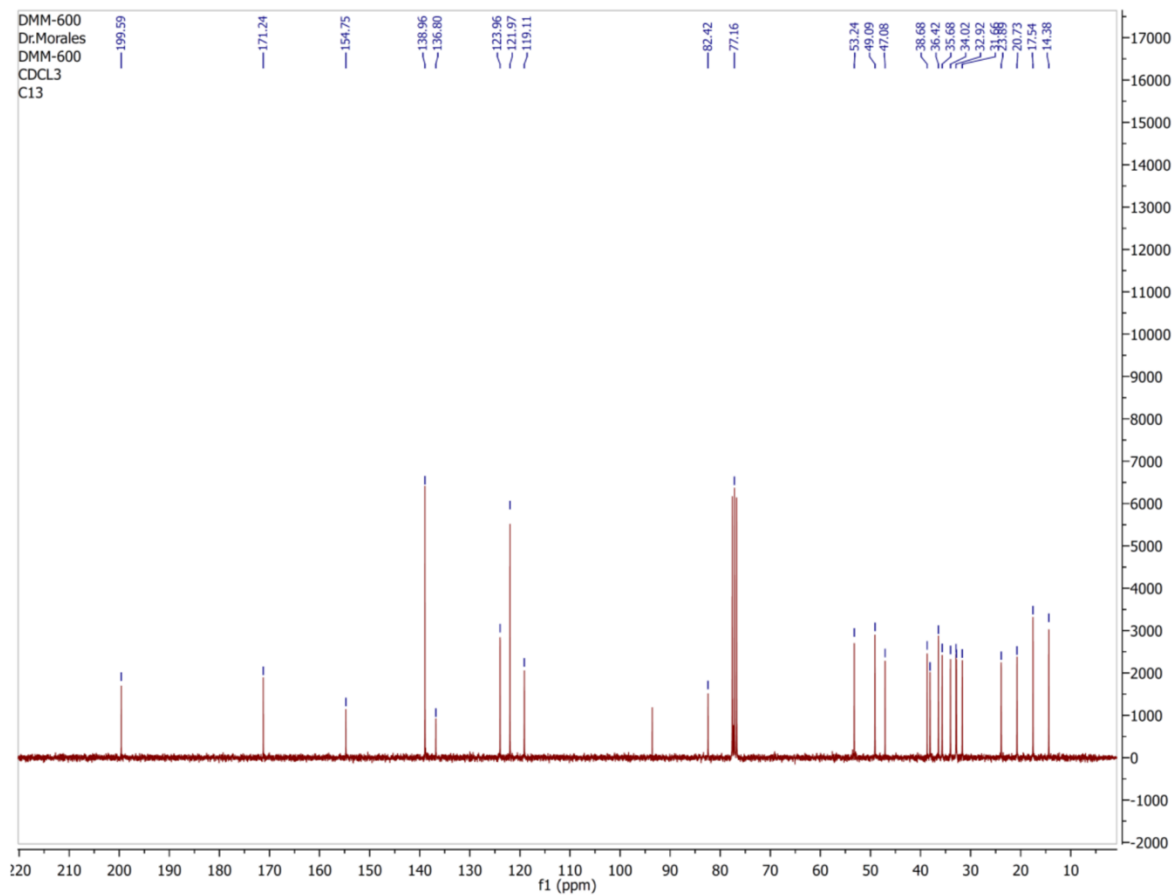
Apéndice 10.  $^{13}\text{C}$ -NMR del compuesto **3**.

$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{CDCl}_3$  of **4** at 75 MHz at 25 °C.



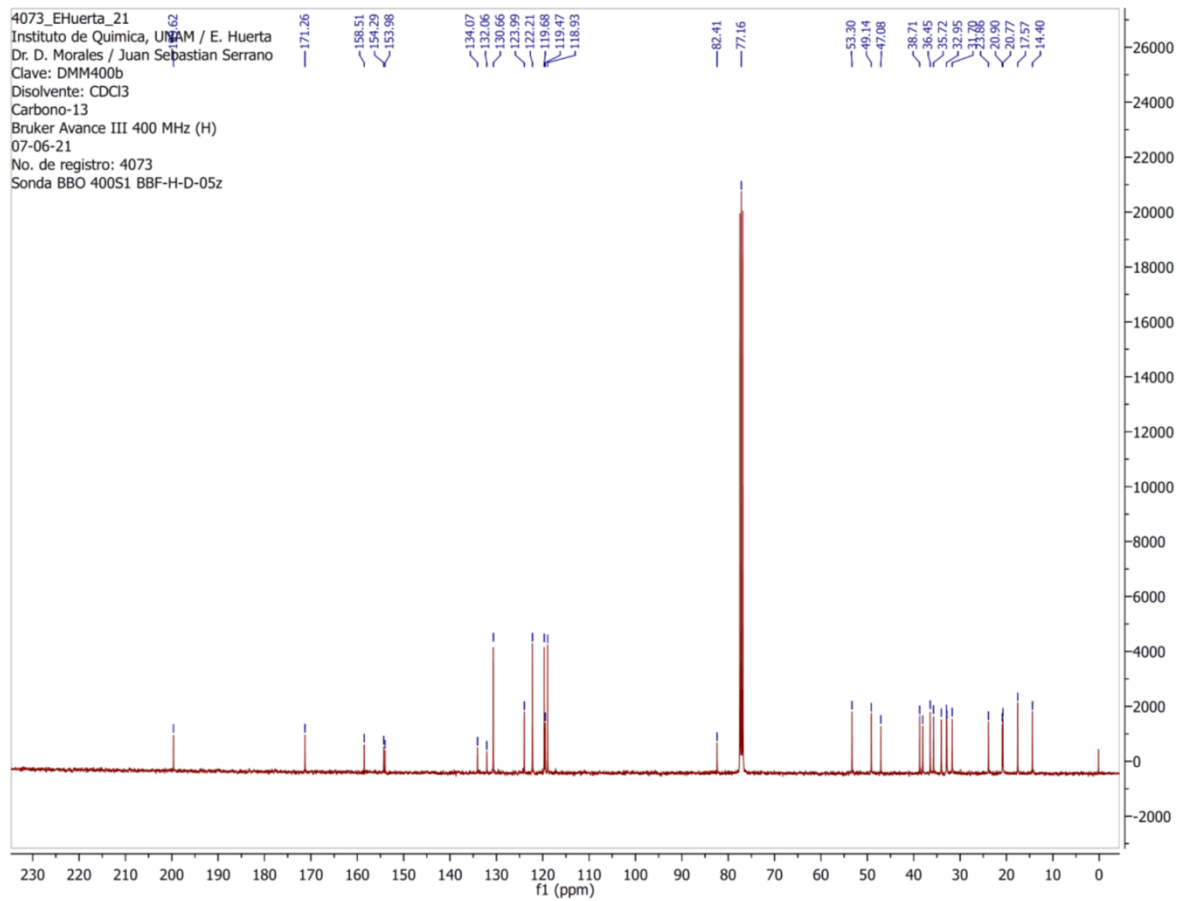
Apéndice 11.  $^{13}\text{C}$ -NMR del compuesto **4**.

$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{CDCl}_3$  of **5** at 75 MHz at 25 °C.



Apéndice 12.  $^{13}\text{C}$ -NMR del compuesto **5**.

$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{CDCl}_3$  of **6** at 100 MHz at 25 °C.



Apéndice 13.  $^{13}\text{C}$ -NMR del compuesto **6**.

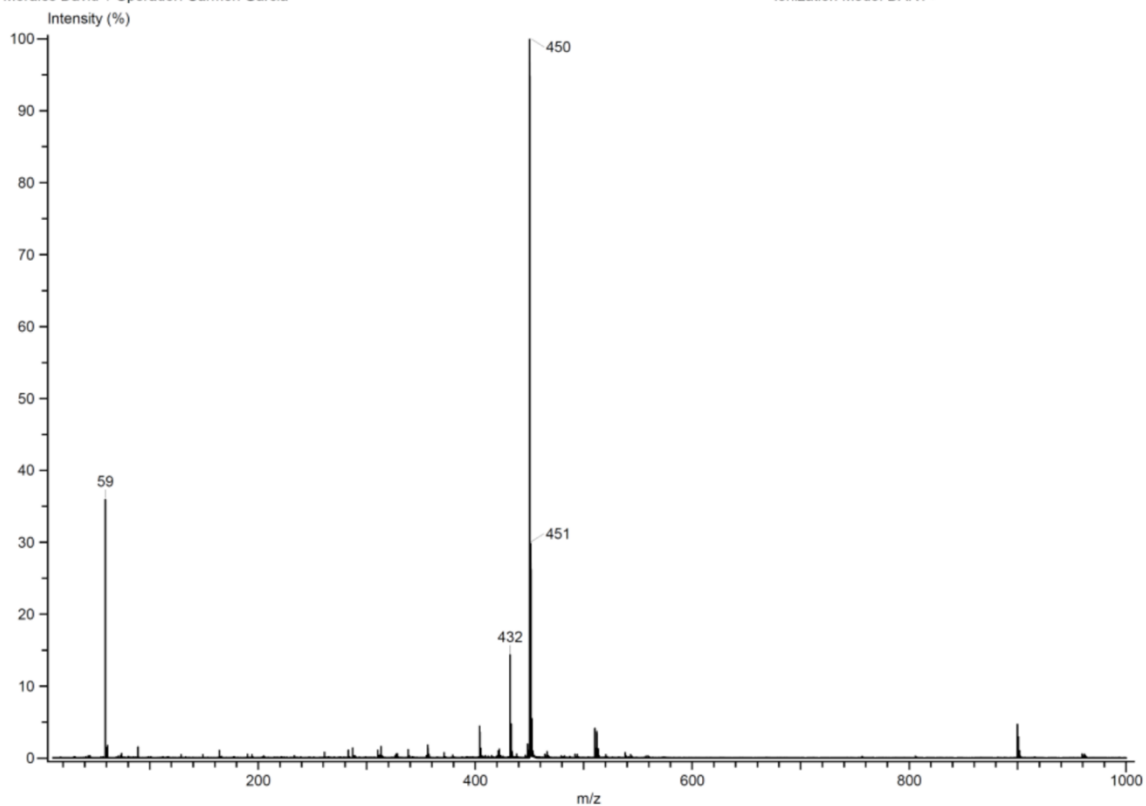
## 7.3 Espectrometría de Masas de Baja Resolución-Análisis Directo en Tiempo Real (LRMS-DART+).

LRMS-DART+ del compuesto 2.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 783 RMM-300  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..1)  
Dr Morales David / Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 8/12/2021 12:20:40 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+

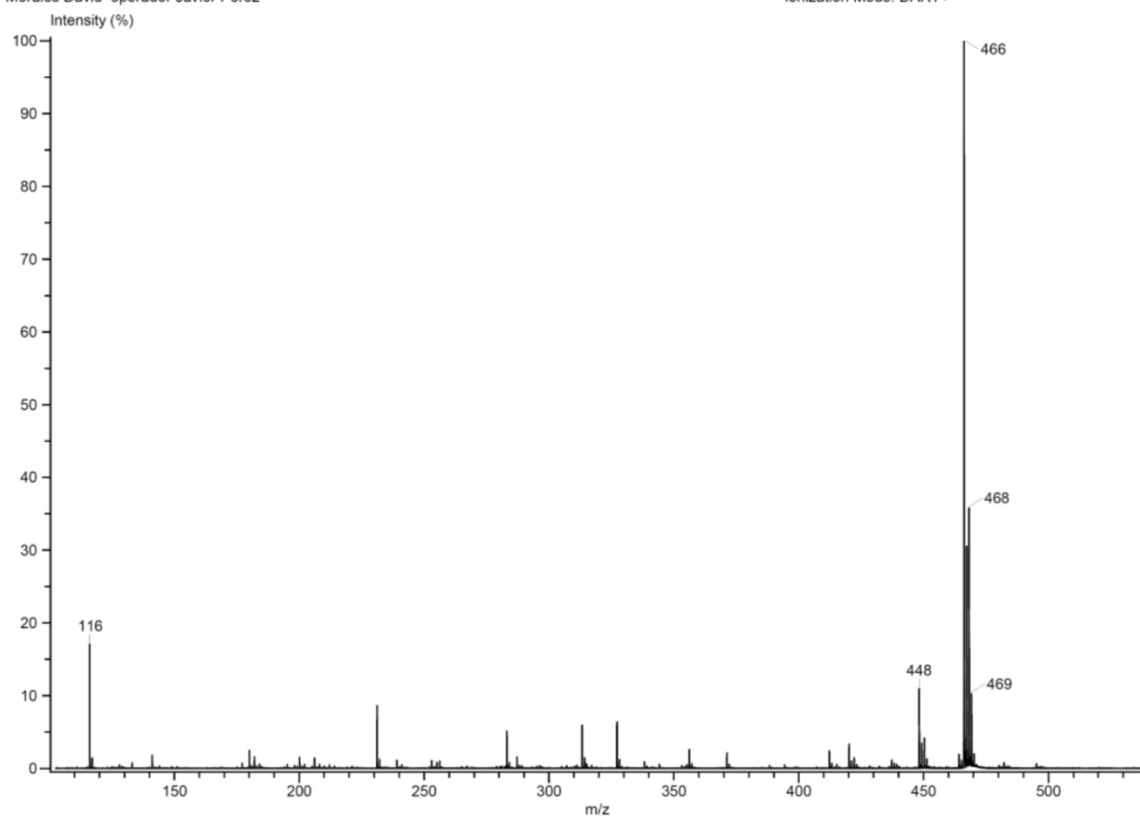


Apéndice 14. LRMS-DART+ del compuesto 2.

### LRMS-DART+ del compuesto 3.

Acq. Data Name: 592 DMM-400  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)  
Dr Morales David operador Javier Perez

Experiment Date/Time: 6/23/2021 1:00:53 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+



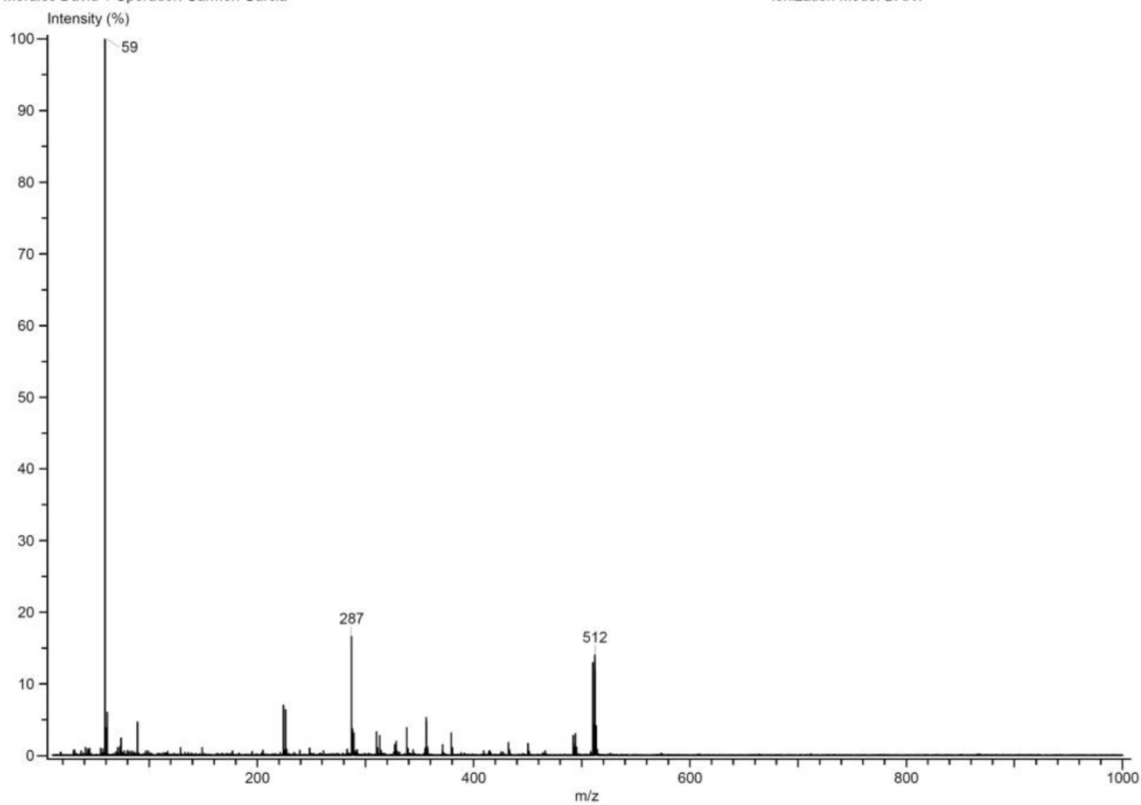
Apéndice 15. LRMS-DART+ del compuesto 3.

## LRMS-DART+ del compuesto 4.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 785 RMM-500  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.0)  
Dr Morales David / Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 8/12/2021 12:25:25 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+

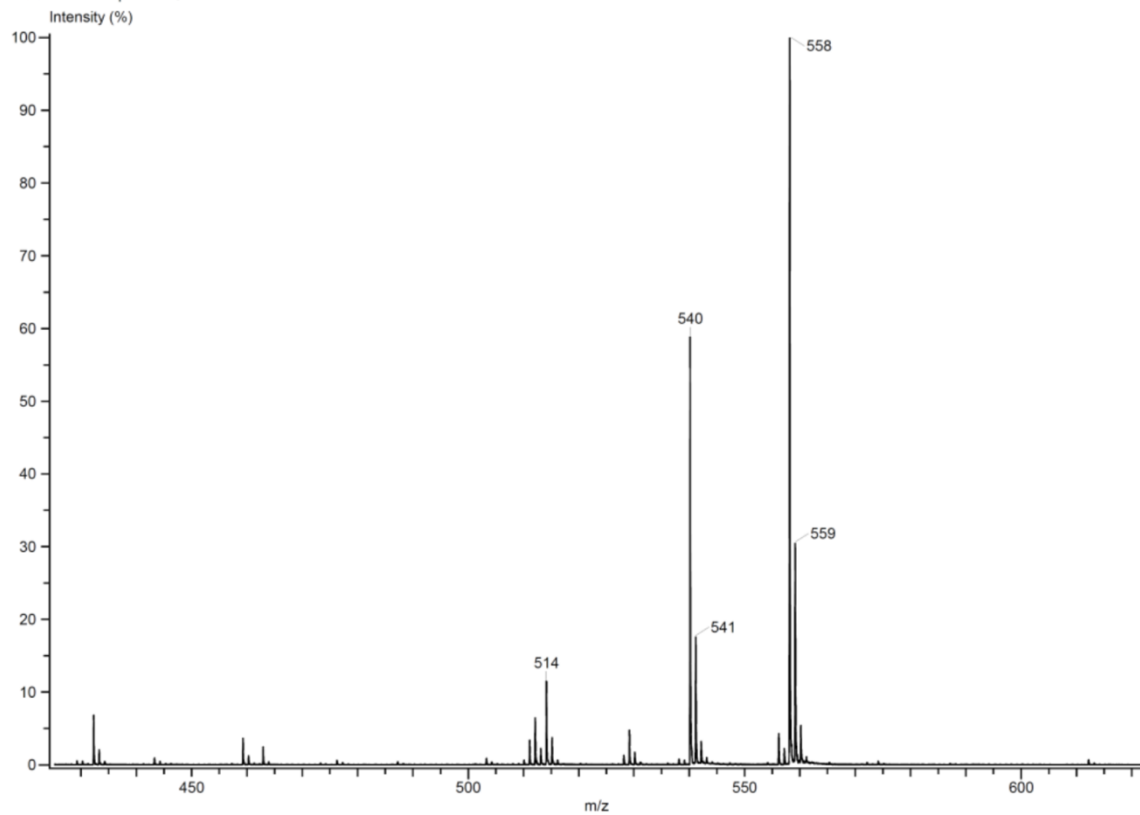


Apéndice 16. LRMS-DART+ del compuesto 4.

## LRMS-DART+ del compuesto 5.

Acq. Data Name: 594 DMM-600  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)  
Dr Morales David operador Javier Perez

Experiment Date/Time: 6/23/2021 1:11:01 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+



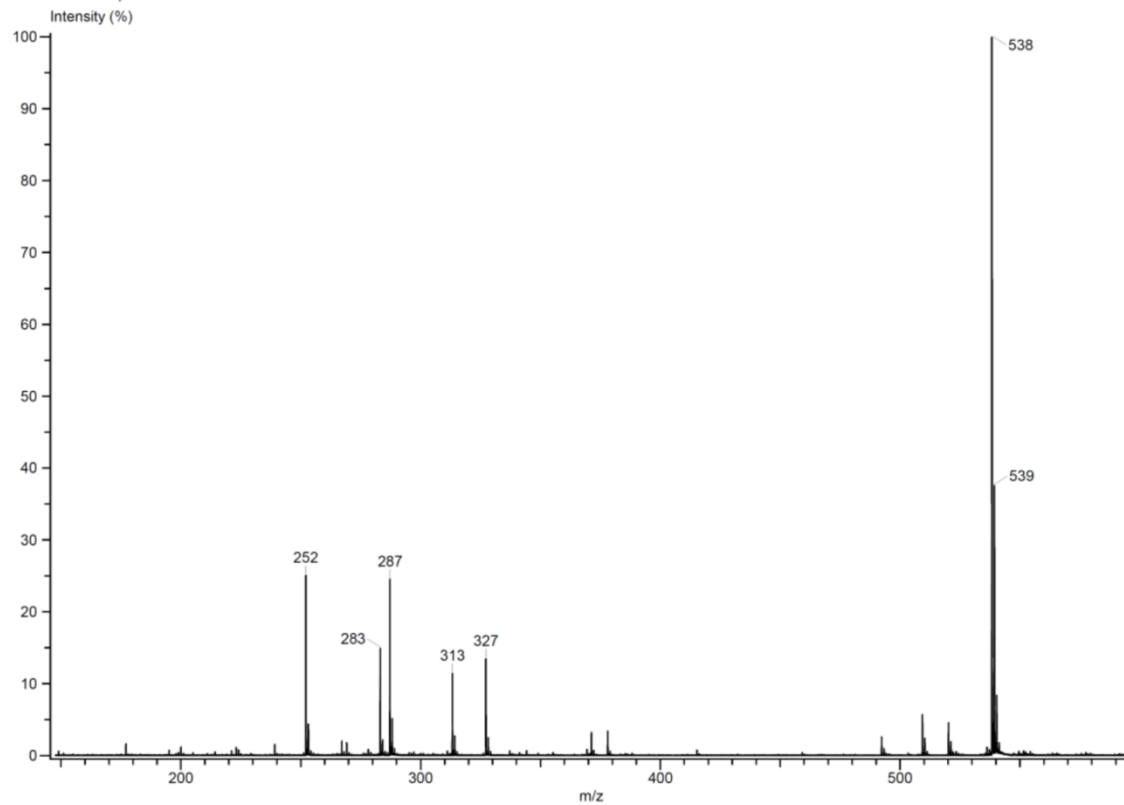
Apéndice 17. LRMS-DART+ del compuesto 5.



## LRMS-DART+ del compuesto 6.

Acq. Data Name: 590 DMM-200  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)  
Dr Morales David operador Javier Perez

Experiment Date/Time: 6/23/2021 12:41:22 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+



Apéndice 18. LRMS-DART+ del compuesto 6.

## 7.4 Fragmentos de los compuestos halogenados (2-5) por Espectrometría de Masas de Baja Resolución LRMS-DART<sup>+</sup>.

Compound	Formula	Monoisotopic mass (m/z)	[M + H <sup>+</sup> ] m/z	[M + H <sup>+</sup> + 1] m/z	[M + H <sup>+</sup> + 2] m/z
(2) F	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> F	449.2479	450.0	451.0 (29.2%)	452.0 (4.1%)
(3) Cl	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	465.2183	466.0	467.0 (30.0%)	468.0 (29.2%)
(4) Br	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Br	509.1678	510.0	511.0 (30.0%)	512.0 (100.0%)
(5) I	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> I	557.1539	558.0	559.0 (30.0%)	560.0 (5.0%)

**Apéndice 19.** Tabla de Fragmentos seleccionados encontrados en los compuestos halogenados (2-5) en experimentos de espectrometría de masas mediante polaridad positiva (LRMS-DART<sup>+</sup>).

## 7.5 RMSD entre ligandos optimizados B3LYP y estructura cristalina de rayos X.

	RMSD (Å)					
Crystal	H	F	Cl	Br	I	O
<b>0</b>	0.123	0.124	0.128	0.134	0.125	0.123

**Apéndice 20.** Tabla de RMSD entre ligandos optimizados para B3LYP y estructura cristalina de rayos X.

## 7.6 Datos cristalinos y refinamiento de estructura para Comp. 1.

Identification code	036DGA22
Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	431.56
Temperature	298(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 11.3234(2) Å      □ = 90°. b = 12.1210(2) Å      □ = 90°. c = 16.5164(3) Å      □ = 90°.
Volume	2266.89(7) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.265Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.631mm <sup>-1</sup>
F(000)	928
Crystal size	0.400 x 0.360 x 0.240mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	4.525 to 68.275°
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -15<=l<=19
Reflections collected	13232
Independent reflections	4126 [R(int) = 0.0248]
Completeness to theta = 67.679°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalent
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6686
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4126 / 0 / 294
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.067
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0976
R indices (all data)	R1 = 0.0401, wR2 = 0.1001
Absolute structure parameter	-0.01(11)
Largest diff. peak and hole	0.198 and -0.164 e. Å <sup>-3</sup> .

**Apéndice 21.** Tabla de datos cristalinos y refinamiento de la estructura para 1 [No. CCDC: 2174028].

**Apéndice 22.** Tabla de coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para 1. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U<sub>ij</sub> ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6357(4)	-1208(2)	6278(2)	127(1)
O(2)	6070(2)	7436(2)	4921(1)	67(1)
N(1)	6677(2)	5193(2)	3562(1)	56(1)
N(2)	6033(2)	5036(2)	2911(1)	55(1)
N(3)	5136(2)	5772(2)	2942(1)	46(1)
C(1)	5366(3)	1565(2)	6485(2)	62(1)
C(2)	5441(3)	389(2)	6812(2)	77(1)
C(3)	6415(4)	-218(2)	6414(2)	79(1)
C(4)	7484(3)	408(2)	6238(2)	68(1)
C(5)	7581(3)	1499(2)	6361(1)	50(1)
C(6)	8738(3)	2079(2)	6286(2)	62(1)
C(7)	8686(2)	3077(2)	5722(2)	53(1)
C(8)	7684(2)	3853(2)	5951(1)	39(1)
C(9)	6511(2)	3217(2)	5988(1)	38(1)
C(10)	6528(2)	2213(2)	6585(1)	43(1)
C(11)	5456(2)	3980(2)	6142(2)	50(1)
C(12)	5393(2)	4931(2)	5525(2)	49(1)
C(13)	6533(2)	5575(2)	5513(1)	42(1)
C(14)	7564(2)	4783(2)	5332(1)	41(1)
C(15)	8609(2)	5556(2)	5178(2)	61(1)
C(16)	8052(3)	6565(2)	4763(2)	62(1)
C(17)	6692(2)	6428(2)	4808(2)	49(1)
C(18)	6697(3)	6183(2)	6323(2)	62(1)
C(19)	6651(3)	2574(2)	7474(2)	58(1)
C(20)	6194(2)	6022(2)	4014(1)	45(1)
C(21)	5223(2)	6392(2)	3619(1)	47(1)
C(22)	4300(2)	5822(2)	2295(1)	50(1)
C(23)	3722(2)	6807(3)	2138(2)	60(1)
C(24)	2957(3)	6867(3)	1482(2)	74(1)
C(25)	2780(3)	5946(3)	1005(2)	76(1)
C(26)	3341(3)	4968(3)	1173(2)	68(1)
C(27)	4104(3)	4899(3)	1827(2)	59(1)

**Apéndice 23.** Tabla de longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para 1.

---

O(1)-C(3)	1.223(3)	C(11)-C(12)	1.539(3)
O(2)-C(17)	1.423(3)	C(11)-H(11A)	0.9700
O(2)-H(2)	0.79(4)	C(11)-H(11B)	0.9700
N(1)-N(2)	1.313(3)	C(12)-C(13)	1.509(3)
N(1)-C(20)	1.366(3)	C(12)-H(12A)	0.9700
N(2)-N(3)	1.353(3)	C(12)-H(12B)	0.9700
N(3)-C(21)	1.350(3)	C(13)-C(18)	1.539(3)
N(3)-C(22)	1.429(3)	C(13)-C(14)	1.540(3)
C(1)-C(2)	1.526(4)	C(13)-C(17)	1.568(3)
C(1)-C(10)	1.541(4)	C(14)-C(15)	1.531(3)
C(1)-H(1A)	0.9700	C(14)-H(14A)	0.9800
C(1)-H(1B)	0.9700	C(15)-C(16)	1.537(4)
C(2)-C(3)	1.479(5)	C(15)-H(15A)	0.9700
C(2)-H(2A)	0.9700	C(15)-H(15B)	0.9700
C(2)-H(2B)	0.9700	C(16)-C(17)	1.551(4)
C(3)-C(4)	1.458(5)	C(16)-H(16A)	0.9700
C(4)-C(5)	1.343(4)	C(16)-H(16B)	0.9700
C(4)-H(4)	0.9300	C(17)-C(20)	1.510(3)
C(5)-C(6)	1.491(4)	C(18)-H(18A)	0.9600
C(5)-C(10)	1.519(3)	C(18)-H(18B)	0.9600
C(6)-C(7)	1.529(4)	C(18)-H(18C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9700	C(19)-H(19A)	0.9600
C(6)-H(6B)	0.9700	C(19)-H(19B)	0.9600
C(7)-C(8)	1.522(3)	C(19)-H(19C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9700	C(20)-C(21)	1.354(3)
C(7)-H(7B)	0.9700	C(21)-H(21)	0.9300
C(8)-C(14)	1.527(3)	C(22)-C(27)	1.378(4)
C(8)-C(9)	1.537(3)	C(22)-C(23)	1.387(4)
C(8)-H(8)	0.9800	C(23)-C(24)	1.389(4)
C(9)-C(11)	1.532(3)	C(23)-H(23)	0.9300
C(9)-C(10)	1.566(3)	C(24)-C(25)	1.381(5)
C(9)-H(9)	0.9800	C(24)-H(24)	0.9300
C(10)-C(19)	1.539(3)	C(25)-C(26)	1.373(5)

C(25)-H(25)	0.9300	C(26)-H(26)	0.9300
C(26)-C(27)	1.385(4)	C(27)-H(27)	0.9300
C(17)-O(2)-H(2)	103(3)	C(8)-C(7)-(7A)	109.3
N(2)-N(1)-C(20)	109.3(2)	C(6)-C(7)-H(7A)	109.3
N(1)-N(2)-N(3)	106.89(19)	C(8)-C(7)-H(7B)	109.3
C(21)-N(3)-N(2)	110.07(19)	H(6)-C(7)-H(7B)	109.3
C(21)-N(3)-C(22)	130.1(2)	H(7A)-C(7)-H(7B)	108.0
N(2)-N(3)-C(22)	119.7(2)	C(7)-C(8)-C(14)	110.91(19)
C(2)-C(1)-H(10)	113.0(2)	C(7)-C(8)-C(9)	110.10(18)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.0	C(14)-C(8)-C(9)	108.65(17)
C(10)-C(1)-H(1A)	109.0	C(7)-C(8)-H(8)	109.0
C(2)-C(1)-H(1B)	109.0	C(14)-C(8)-H(8)	109.0
C(10)-C(1)-H(1B)	109.0	C(9)-C(8)-H(8)	109.0
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8	C(11)-C(9)-C(8)	112.14(17)
C(3)-C(2)-C(1)	110.4(3)	C(11)-C(9)-C(10)	111.98(18)
C(3)-C(2)-H(2A)	109.6	C(8)-C(9)-C(10)	113.85(18)
C(1)-C(2)-H(2A)	109.6	C(11)-C(9)-H(9)	106.1
C(3)-C(2)-H(2B)	109.6	C(8)-C(9)-H(9)	106.1
C(1)-C(2)-H(2B)	109.6	C(10)-C(9)-H(9)	106.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.1	C(5)-C(10)-C(19)	108.8(2)
O(1)-C(3)-C(4)	121.2(4)	C(5)-C(10)-C(1)	110.7(2)
O(1)-C(3)-C(2)	122.0(4)	C(19)-C(10)-C(1)	108.9(2)
C(4)-C(3)-C(2)	116.7(2)	C(5)-C(10)-C(9)	107.37(18)
C(5)-C(4)-C(3)	123.4(3)	C(19)-C(10)-C(9)	112.37(18)
C(5)-C(4)-H(4)	118.3	C(1)-C(10)-C(9)	108.58(19)
C(3)-C(4)-H(4)	118.3	C(9)-C(11)-C(12)	112.25(19)
C(4)-C(5)-C(6)	121.6(3)	C(9)-C(11)-H(11A)	109.2
C(4)-C(5)-C(10)	122.2(3)	C(12)-C(11)-H(11A)	109.2
C(6)-C(5)-C(10)	116.2(2)	C(9)-C(11)-H(11B)	109.2
C(5)-C(6)-C(7)	112.9(2)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.2
C(5)-C(6)-H(6A)	109.0	H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9
C(7)-C(6)-H(6A)	109.0	C(13)-C(12)-H(12A)	109.5
C(5)-C(6)-H(6B)	109.0	C(13)-C(12)-C(11)	110.84(19)

C(12A)-C(12)-H(12B)	108.1	C(13)-C(18)-H(18C)	109.5
C(12)-C(13)-C(18)	109.8(2)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
C(12)-C(13)-C(14)	109.21(17)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(12)-C(13)-C(14)	112.0(2)	C(10)-C(19)-H(19A)	109.5
C(12)-C(13)-C(17)	116.7(2)	C(10)-C(19)-H(19B)	109.5
C(18)-C(13)-C(17)	108.43(18)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(14)-C(13)-C(17)	100.37(18)	H(10)-C(19)-H(19C)	109.5
C(8)-C(14)-C(15)	119.61(19)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(8)-C(14)-C(13)	113.46(18)	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(15)-C(14)-C(13)	103.74(18)	C(21)-C(20)-N(1)	107.8(2)
C(8)-C(14)-H(14A)	106.4	C(21)-C(20)-C(17)	127.8(2)
C(15)-C(14)-H(14A)	106.4	N(1)-C(20)-C(17)	124.3(2)
C(13)-C(14)-H(14A)	106.4	N(3)-C(21)-C(20)	105.9(2)
H(14)-C(15)-C(16)	104.1(2)	N(3)-C(21)-H(21)	127.1
C(16)-C(15)-H(15A)	110.9	C(27)-C(22)-C(23)	121.1(2)
C(14)-C(15)-H(15B)	110.9	C(27)-C(22)-N(3)	119.5(2)
C(16)-C(15)-H(15B)	110.9	C(23)-C(22)-N(3)	119.3(2)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.0	C(22)-C(23)-C(24)	119.1(3)
C(15)-C(16)-C(17)	107.5(2)	C(22)-C(23)-H(23)	120.5
C(15)-C(16)-H(16A)	110.2	C(24)-C(23)-H(23)	120.5
C(17)-C(16)-H(16A)	110.2	C(25)-C(24)-C(23)	119.5(3)
C(15)-C(16)-H(16B)	110.2	C(25)-C(24)-H(24)	120.2
C(17)-C(16)-H(16B)	110.2	C(23)-C(24)-H(24)	120.2
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.5	C(26)-C(25)-C(24)	121.0(3)
O(2)-C(17)-C(20)	102.1(2)	C(26)-C(25)-H(25)	119.5
O(2)-C(17)-C(16)	114.0(2)	C(24)-C(25)-H(25)	119.5
C(20)-C(17)-C(16)	111.4(2)	C(25)-C(26)-C(27)	119.9(3)
O(2)-C(17)-C(13)	114.3(2)	C(25)-C(26)-H(26)	120.0
C(20)-C(17)-C(13)	112.77(18)	C(27)-C(26)-H(26)	120.0
C(16)-C(17)-C(13)	102.7(2)	C(22)-C(27)-C(26)	119.3(3)
C(13)-C(18)-H(18A)	109.5	C(22)-C(27)-H(27)	120.4
C(13)-C(18)-H(18B)	109.5	C(26)-C(27)-H(27)	120.4
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5		

---

**Apéndice 24.** Tabla de parámetros de desplazamiento anisotrópico (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) para 1. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2 \frac{h^2}{a^2} U_{11} + \dots + 2 \frac{h k}{a^* b^*} U_{12}$ .

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(1)	239(4)	32(1)	111(2)	-9(1)	-49(2)	-6(2)
O(2)	107(2)	33(1)	60(1)	3(1)	-22(1)	6(1)
N(1)	65(1)	58(1)	43(1)	3(1)	-4(1)	9(1)
N(2)	65(1)	57(1)	42(1)	0(1)	-1(1)	10(1)
N(3)	51(1)	49(1)	38(1)	3(1)	0(1)	0(1)
C(1)	76(2)	42(1)	67(2)	10(1)	-7(1)	-13(1)
C(2)	117(3)	45(2)	71(2)	15(1)	-15(2)	-26(2)
C(3)	153(3)	30(1)	55(2)	5(1)	-35(2)	-11(2)
C(4)	113(2)	44(1)	47(2)	0(1)	-10(2)	27(2)
C(5)	76(2)	38(1)	36(1)	5(1)	-7(1)	12(1)
C(6)	61(2)	59(2)	67(2)	13(1)	-2(1)	23(1)
C(7)	49(1)	56(1)	53(1)	9(1)	0(1)	7(1)
C(8)	46(1)	37(1)	34(1)	-1(1)	-5(1)	1(1)
C(9)	50(1)	30(1)	36(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(10)	60(1)	31(1)	38(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
C(11)	48(1)	42(1)	58(2)	10(1)	10(1)	5(1)
C(12)	49(1)	38(1)	61(1)	9(1)	2(1)	8(1)
C(13)	57(1)	31(1)	39(1)	2(1)	-4(1)	1(1)
C(14)	46(1)	31(1)	39(1)	3(1)	-5(1)	-3(1)
C(15)	56(1)	62(2)	66(2)	17(1)	-7(1)	-14(1)
C(16)	72(2)	52(2)	60(2)	18(1)	-15(1)	-23(1)
C(17)	70(2)	33(1)	45(1)	6(1)	-10(1)	-6(1)
C(18)	103(2)	36(1)	47(1)	-2(1)	-7(2)	5(1)
C(19)	92(2)	44(1)	40(1)	2(1)	3(1)	0(1)
C(20)	56(1)	39(1)	40(1)	8(1)	0(1)	-4(1)
C(21)	54(1)	44(1)	44(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(22)	45(1)	66(3)	38(1)	4(1)	2(1)	7(1)
C(23)	52(1)	73(2)	54(2)	-5(1)	-4(1)	6(1)
C(24)	52(2)	92(2)	66(2)	0(2)	-10(1)	18(2)
C(25)	55(2)	119(3)	53(2)	-8(2)	-10(1)	0(2)
C(26)	65(2)	90(2)	50(2)	-13(2)	-2(1)	-16(2)
C(27)	64(2)	64(2)	49(1)	1(1)	4(1)	-7(1)



**Apéndice 25.** Tabla de coordenadas de hidrógeno (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) para 1.

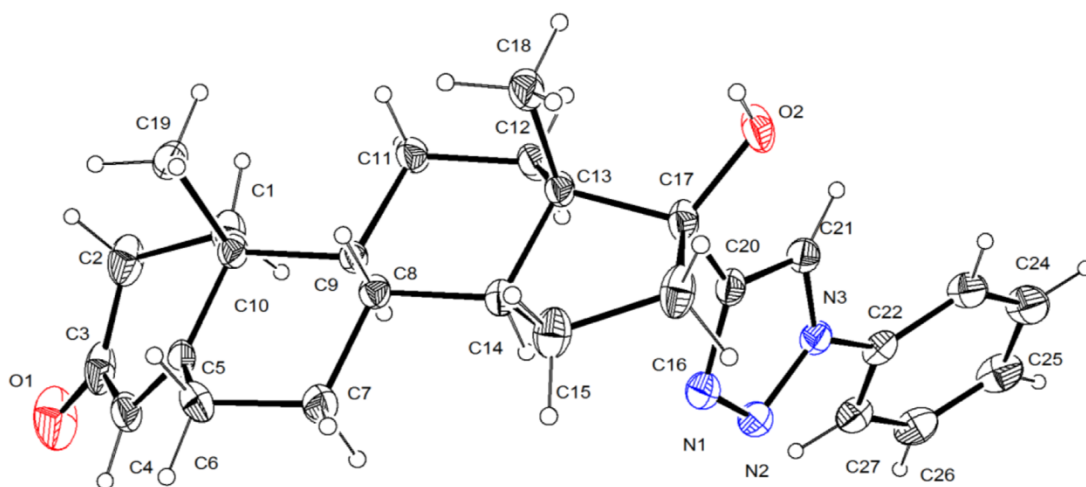
	x	y	z	U(eq)
H(2)	6360(30)	7680(30)	5320(20)	80
H(1A)	4740	1953	6767	74
H(1B)	5161	1538	5916	74
H(2A)	5573	408	7392	93
H(2B)	4700	10	6713	93
H(4)	8132	32	6030	81
H(6A)	9324	1564	6085	75
H(6B)	8990	2321	6819	75
H(7A)	9430	3472	5747	63
H(7B)	8575	2826	5169	63
H(8)	7849	4172	6484	47
H(9)	6391	2905	5446	46
H(11A)	5517	4285	6683	60
H(11B)	4733	3554	6114	60
H(12A)	5239	4634	4990	59
H(12B)	4746	5419	5666	59
H(14A)	7383	4431	4813	49
H(15A)	9189	5209	4828	73
H(15B)	8988	5764	5682	73
H(16A)	8306	6607	4203	75
H(16B)	8292	7236	5036	75
H(18A)	6003	6609	6440	93
H(18B)	7368	6664	6288	93
H(18C)	6823	5654	6748	93
H(19A)	6729	1934	7812	87
H(19B)	5963	2983	7632	87
H(19C)	7339	3031	7532	87
H(21)	4721	6957	3781	57
H(23)	3844	7419	2467	72
H(24)	2567	7523	1365	88
H(25)	2274	5989	562	91
H(26)	3209	4354	849	82
H(27)	4479	4237	1948	71

**Apéndice 26.** Tabla de enlaces de hidrógeno para **1** [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...O(1)#1	0.79(4)	2.08(4)	2.798(3)	151(4)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes: #1 x,y+1,z.

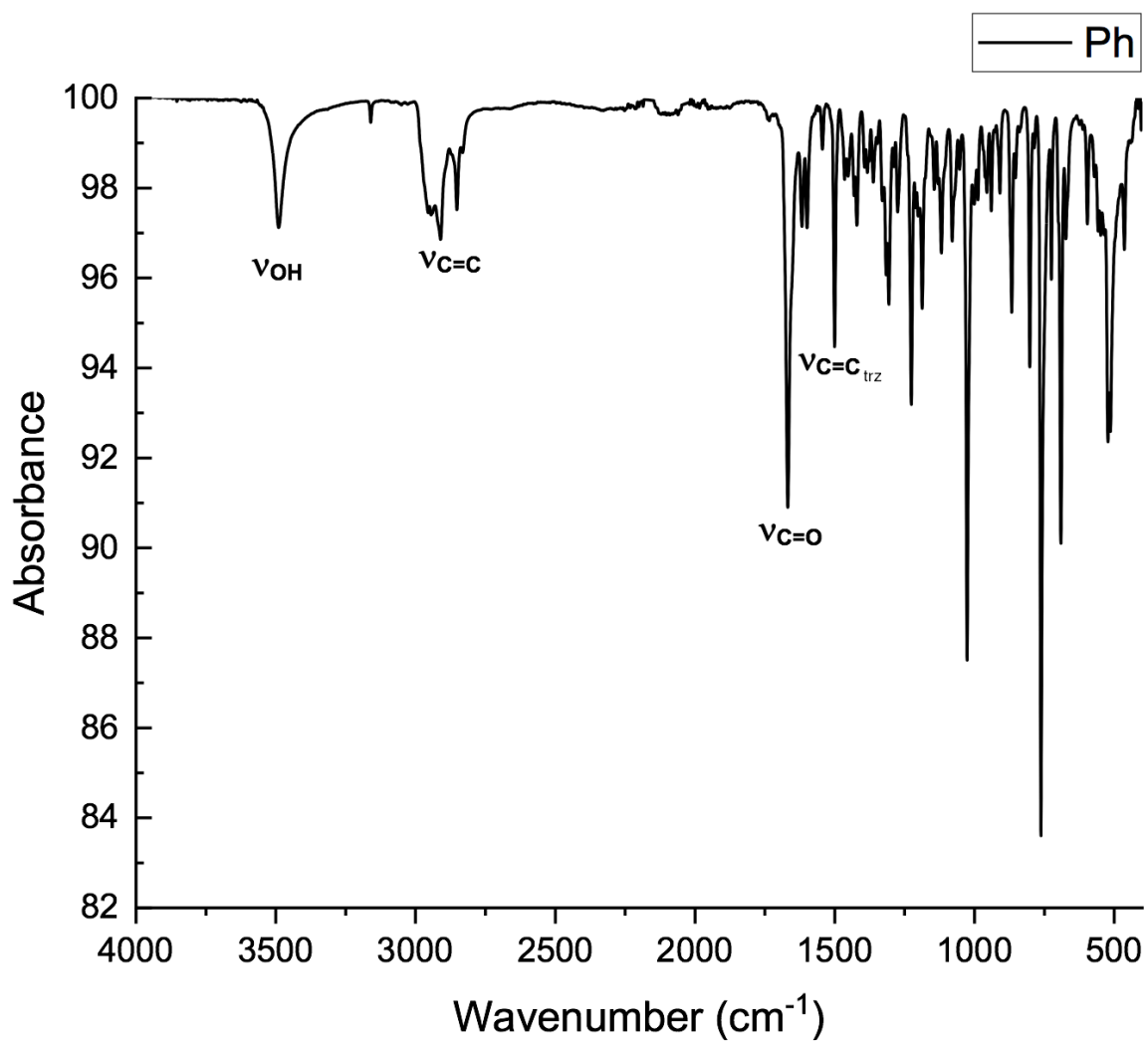
## 7.7 Refinamiento de la estructura molecular del compuesto 1.



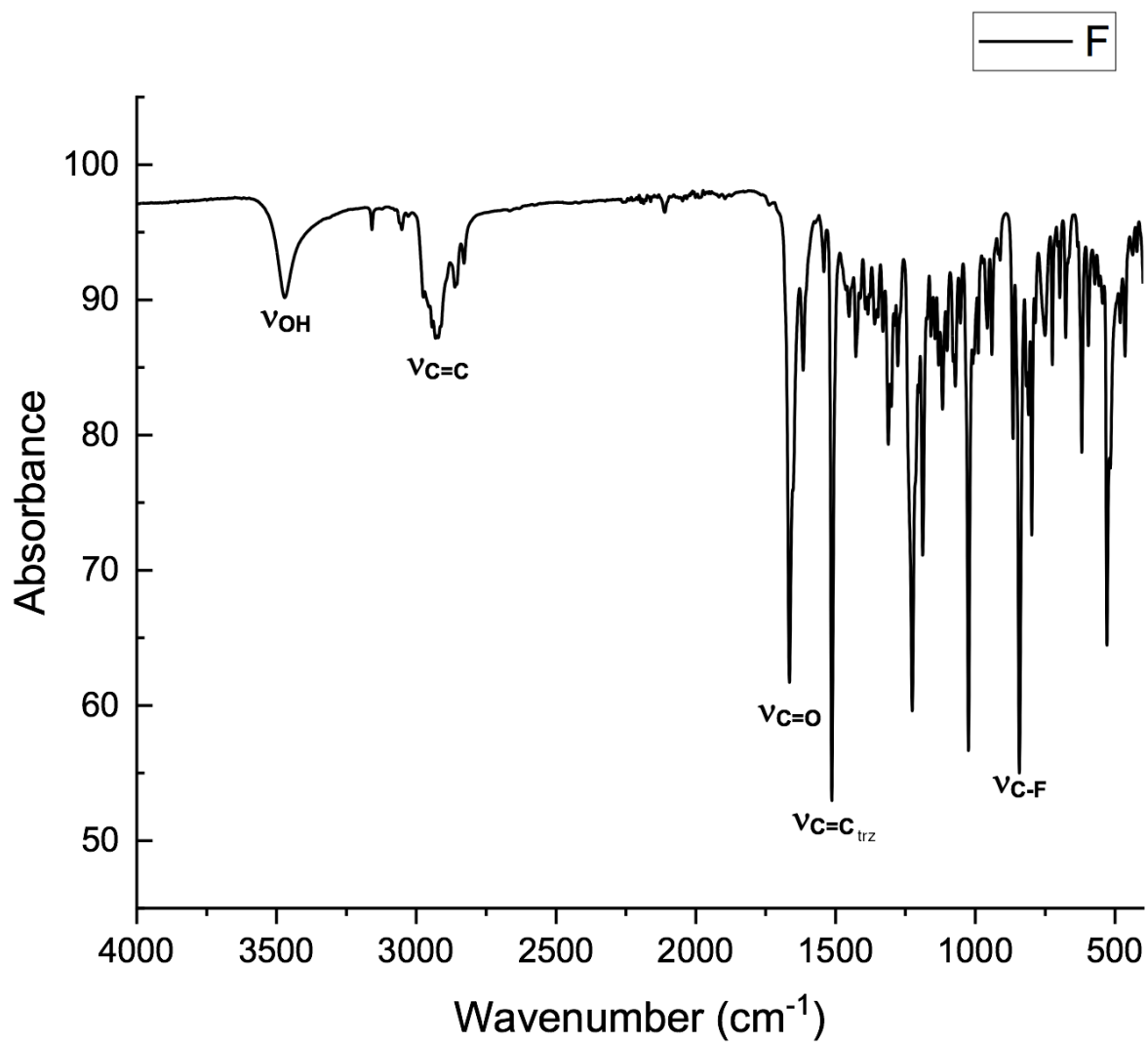
Apéndice 27. Estructura molecular de 1.

Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

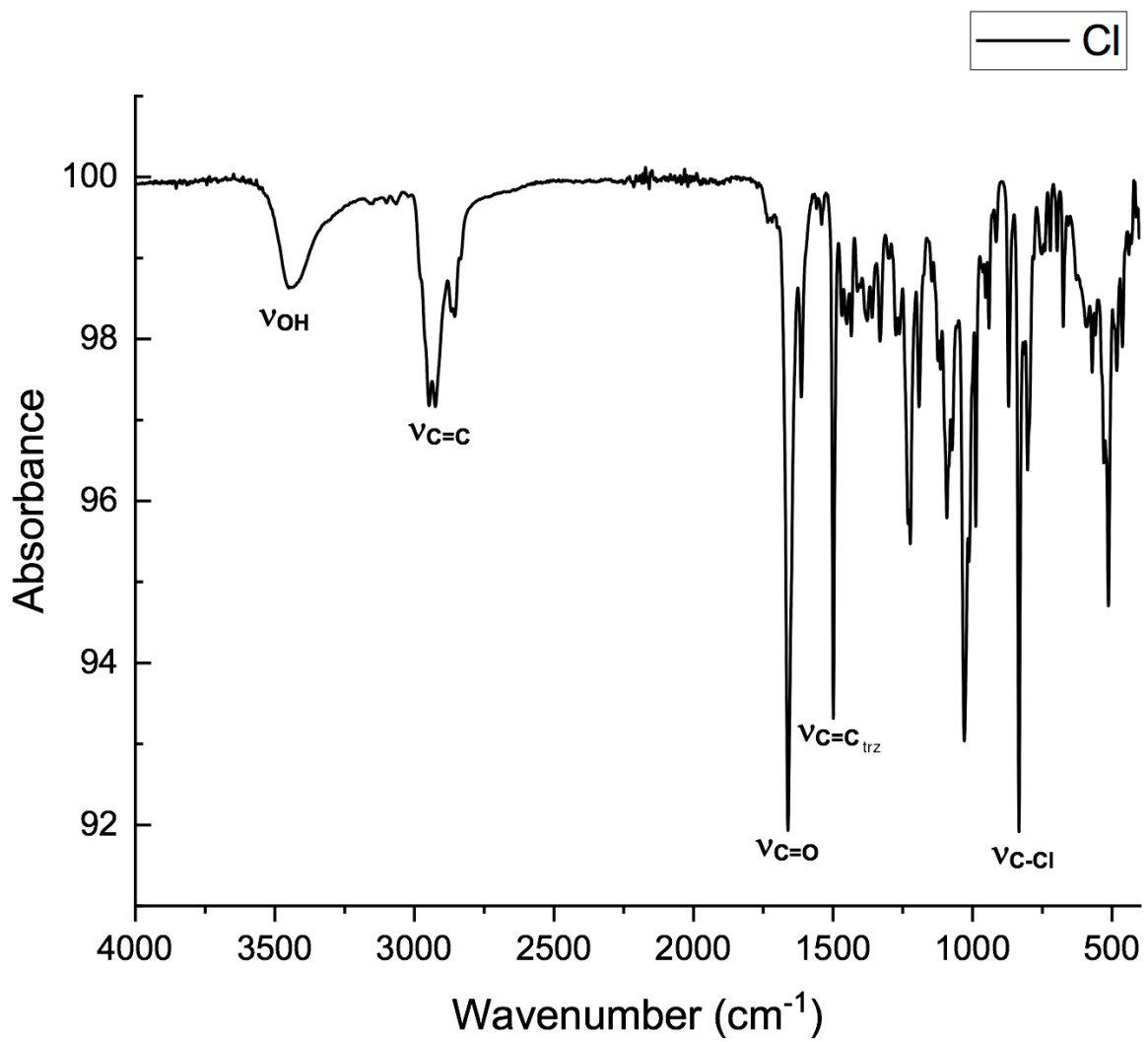
## 7.8 Resultados de FT-IR de los Compuestos 1 a 6.



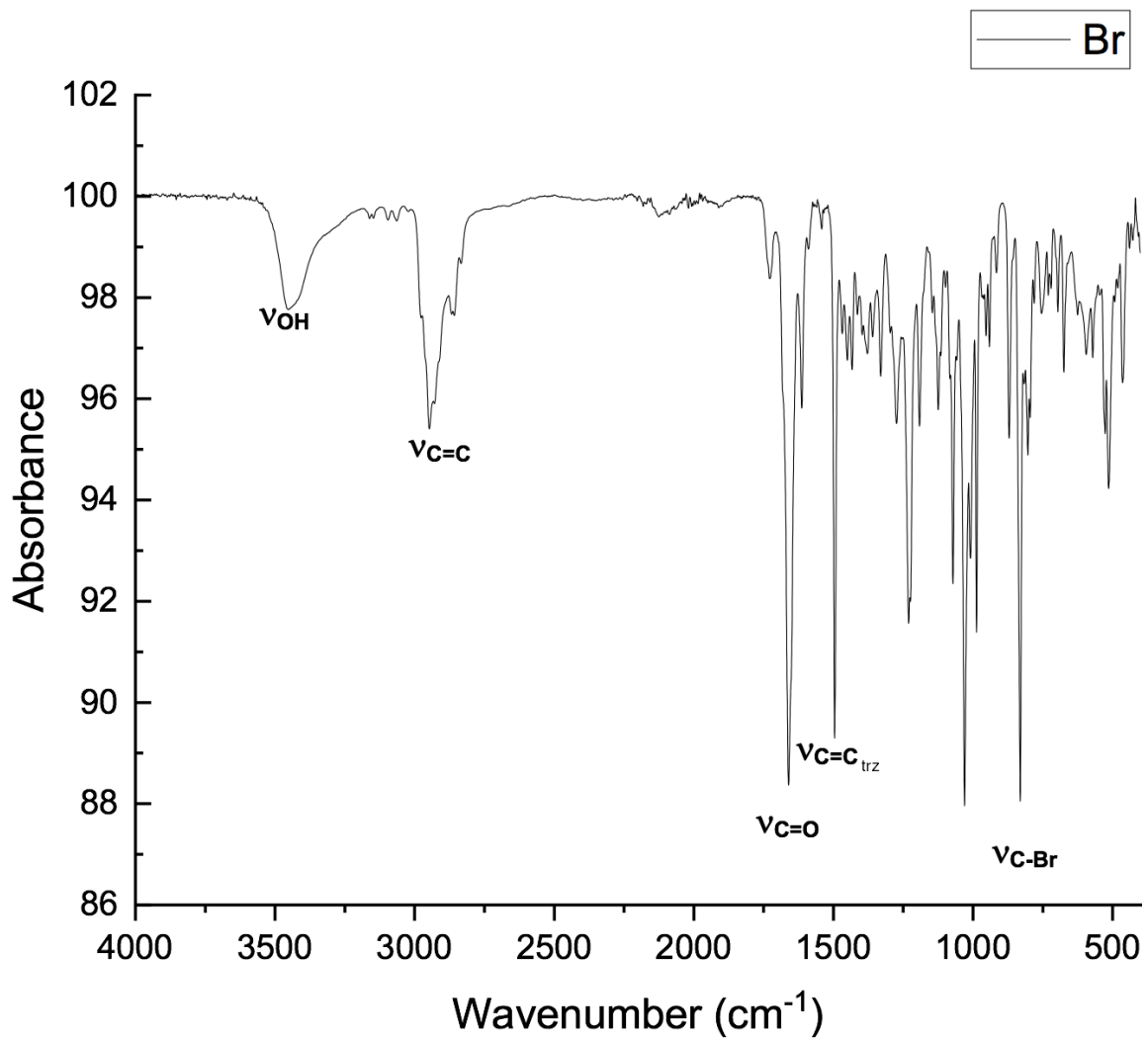
Apéndice 28. . FT-IR del compuesto 1.



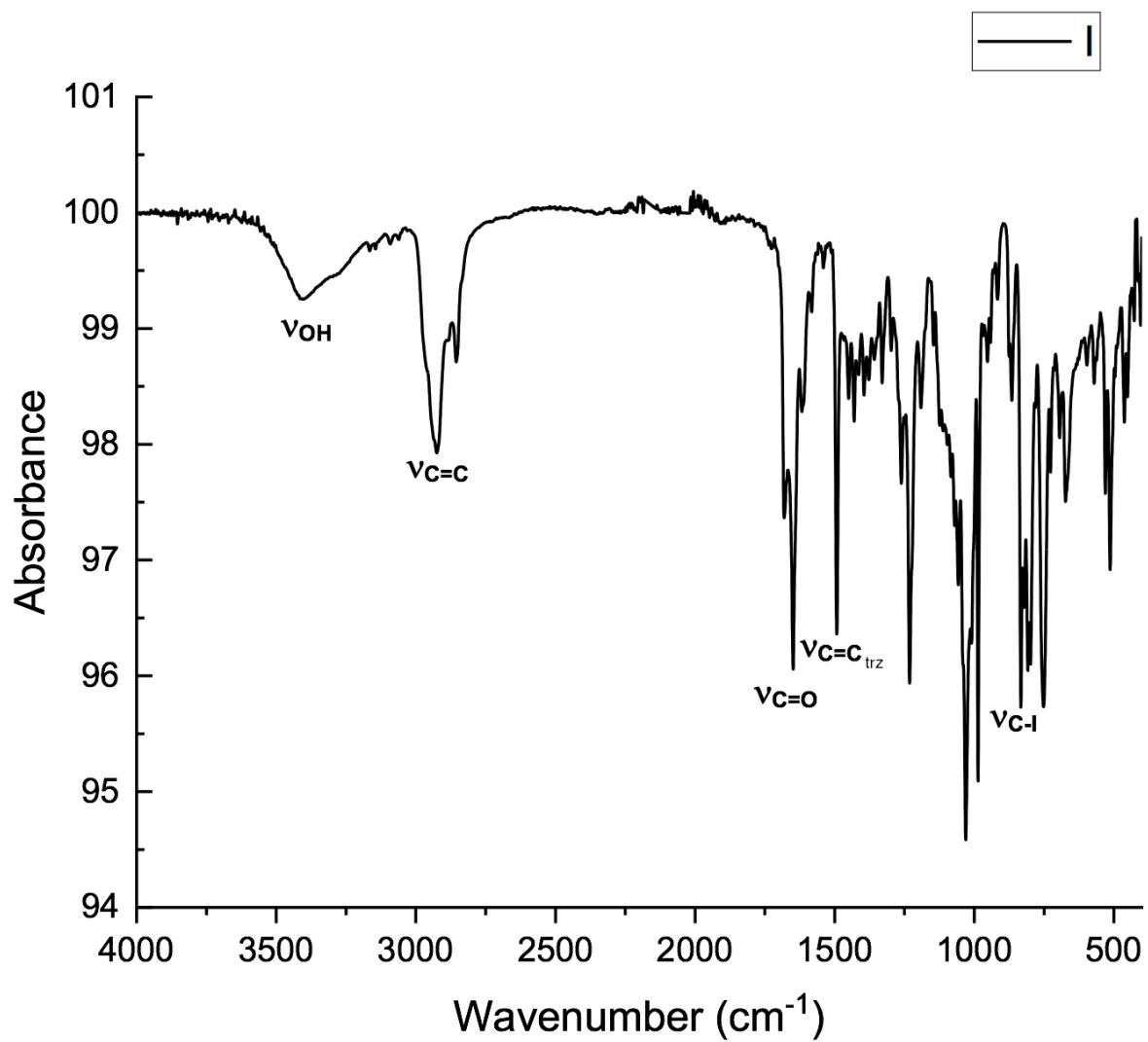
Apéndice 29. FT-IR del compuesto 2.



Apéndice 30. FT-IR del compuesto 3.

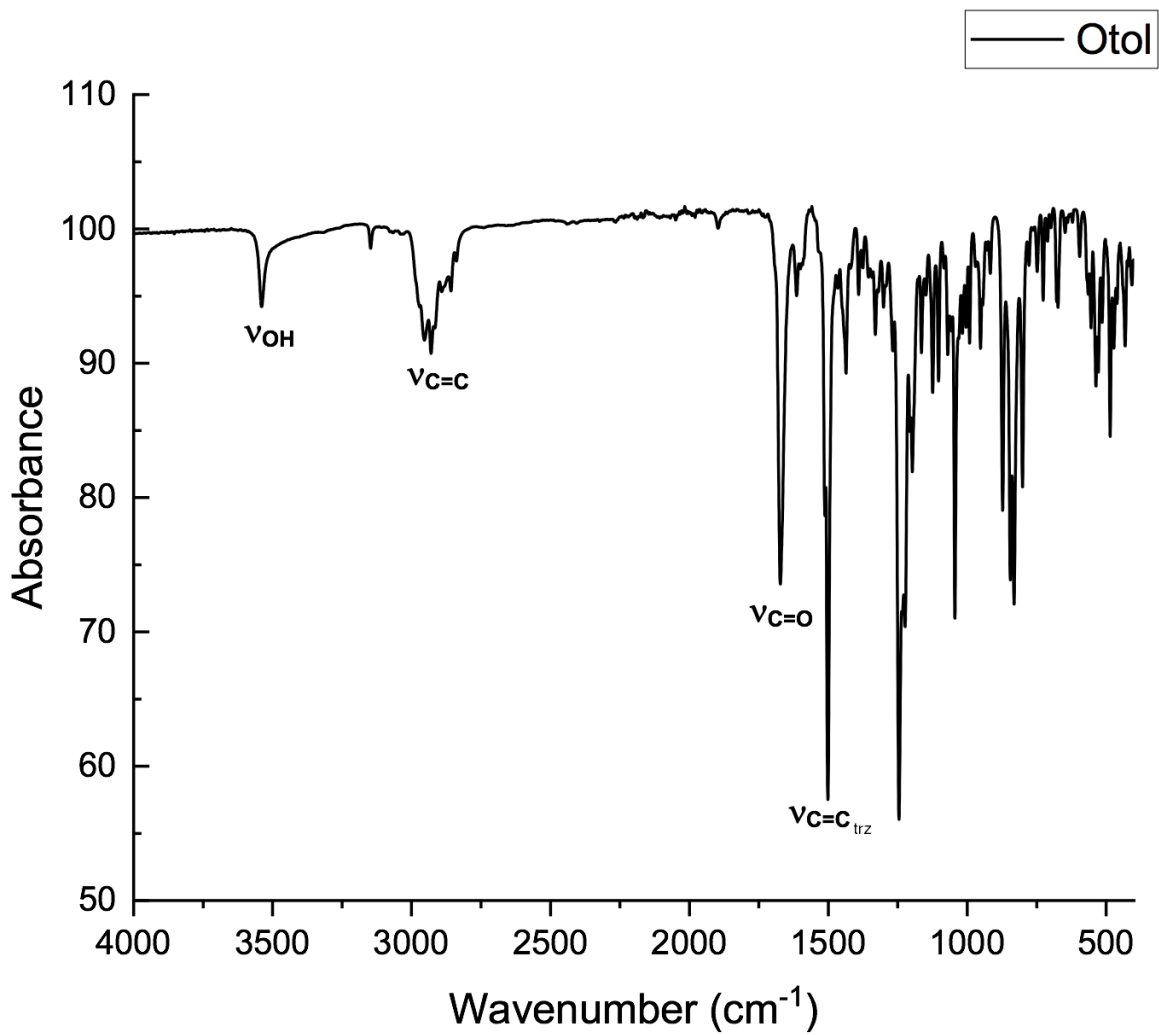


Apéndice 31. FT-IR del compuesto 4.



Apéndice 32. FT-IR del compuesto 5.





Apéndice 33. FT-IR del compuesto 6.