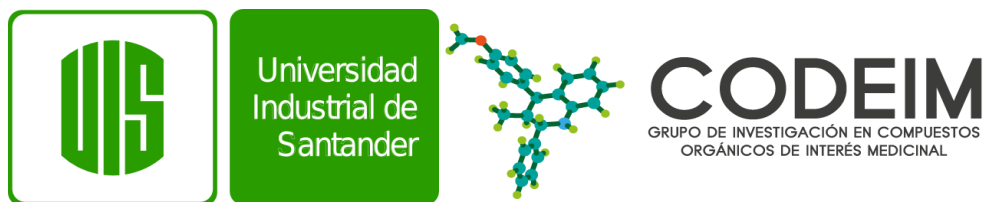


**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS HÍBRIDOS  
MOLECULARES TIAZOLIDINA/TRIAZOL VÍA REACCIONES DE  
CONDENSACIÓN-CICLOCONDENSACIÓN Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR**

**JULIA MARCELA URBIÑA ÁLVAREZ**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
BUCARAMANGA  
2018**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS HÍBRIDOS  
MOLECULARES TIAZOLIDINA/TRIAZOL VÍA REACCIONES DE  
CONDENSACIÓN-CICLOCONDENSACIÓN Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR**

**JULIA MARCELA URBIÑA ÁLVAREZ**

**Trabajo de grado para optar el título de Químico**

**DIRECTOR:**

**ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ,**

*Ph.D. en Química*

**CO-DIRECTOR:**

**FAUSTO ALEJANDRO MARÍN**

*Msc en Química*

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2018**

## **DEDICATORIA**

*Este trabajo es el resultado de mucho esfuerzo, no solo de mi parte como quien lo realiza sino de las personas que están detrás, por eso, lo dedico a mis hermanos y a mis padres, Yesid Urbiña y Nayme Álvarez, quienes a pesar de todas las dificultades me han ofrecido su apoyo incondicional y han entregado todo de su vida para mi formación a nivel personal y profesional.*

## AGRADECIMIENTOS

Dios ha sido muy bueno. Por Él he llegado hasta aquí y a Él agradezco profundamente, no solo por hacerlo posible sino por poner en el camino personas que han contribuido a este proyecto.

Agradezco al Doctor Arnold Romero, por abrirme las puertas del Grupo de investigación, por estar dispuesto a apoyar y aportar a mi formación como profesional, por mostrarme a través de su experiencia y conocimiento que la química orgánica es realmente apasionante.

A Fausto Marín, quien ha codirigido con altura este proyecto. Le agradezco por estar dispuesto a enseñarme con dedicación todo lo que me fue necesario aprender, por tener paciencia y enseñarme a tener paciencia. Por animarme a seguir adelante cada vez que se presentó una dificultad y, sobre todo, le agradezco por no solo compartir conmigo conocimientos de química, sino también su amistad.

A Angie Marín, mi amiga y compañera durante toda mi carrera universitaria, agradezco su apoyo en cada momento que fue necesario. A deysi, Aleja, Kevin, Kathe y Andrés Agradezco su amistad y apoyo en todo éste proceso. A Silvia, Mary, Lynda, Camilo y Javier quienes a través de su amistad y compañía han hecho del trabajo en el laboratorio una experiencia realmente agradable.

Agradezco también a Anderson, Keli, Julián, Ana, Ivonne, Vane, Nata, Haylin, Dazu y a cada persona que estuvo pendiente, que ayudó, que contribuyó, que oró por mí y que me animó a continuar.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN .....	20
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
2. MARCO TEÓRICO .....	25
2.1 TIAZOLIDINAS .....	25
2.1.1 Tiazolidinas y su importancia biológica .....	25
2.1.2. Síntesis de los derivados tiazolidínicos .....	33
2.2 TRIAZOLES .....	38
2.2.1 1,2,3-Triazoles y su importancia biológica .....	38
2.2.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles .....	45
3. OBJETIVOS .....	53
3.1 OBJETIVO GENERAL .....	53
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	53
4. PARTE EXPERIMENTAL .....	54
4.1 MATERIALES Y REACTIVOS .....	54
4.2 EQUIPOS .....	54
5. METODOLOGÍA .....	56
5.1 PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS TIAZOLIDIN-4- METILCARBOXILATOS 3a-c .....	56
5.1.1 (4 <i>R</i> )-Metil 2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (3a) .....	57
5.1.2 (4 <i>R</i> )-Metil 2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3b) .....	57
5.1.3 (4 <i>R</i> )-Metil 2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3c) .....	58
5.2 PREPARACIÓN DE DERIVADOS TIAZOLIDIN-4- METILCARBOXILATOS PROPIOLILADOS 4a-c .....	59
5.2.1 (4 <i>R</i> )-Metil-2-(4-metoxifenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (4a). .....	59
5.2.2 (4 <i>R</i> )-Metil-2-(4-nitrofenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (4b). .....	60

5.2.3 (4R)-Metil-2-(4-clorofenil)-3-propioiloil-tiazolidin-4-carboxilato (4c).	61
5.3 SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOLES 5a-l.	62
5.3.1 (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5a).	62
5.3.2 (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5b).	63
5.3.3 (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5c).	64
5.3.4 (4R)-Metil-3-(1-(p-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5d).	65
5.3.5 (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5e).	66
5.3.6 (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5f).	67
5.3.7 (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5g).	68
5.3.8 (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5h).	68
5.3.9 (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5i).	69
5.3.10 (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5j).	70
5.3.11 (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5k).	71
5.3.12 (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5l).	72
6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	74
6.1 SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS METIL-TIAZOLIDIN-4-CARBOXILATOS 3a-c.	74

6.2 SÍNTESIS DE LOS NUEVOS DERIVADOS METIL-TIAZOLIDIN-4-CARBOXILATOS PROPIOLILADOS 4a-c. ....	78
6.3 SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOLES 5a-l. ....	86
7. CONCLUSIONES .....	99
BIBLIOGRAFÍA .....	100
ANEXOS .....	108

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Anillo heterocíclico de la tiazolidina.....	25
<b>Figura 2.</b> Estructura de la penicilina G procaína (1) y Pioglitazona (2) .....	27
<b>Figura 3.</b> Derivado del ácido tiazolidín 4-carboxílico con actividad contra el virus de la influenza (3). .....	28
<b>Figura 4.</b> Derivados tiazolidínicos con actividad antibacteriana (4) y antioxidante (5). .....	29
<b>Figura 5.</b> Derivados de amidas de ácido 2-ariltiazolidina-4-carboxílico (ATCAA) con propiedades anticancerígenas. ....	31
<b>Figura 6.</b> Derivados del ácido tiazolidín-4-carboxílico con potente actividad anticancerígena. ....	32
<b>Figura 7.</b> Anillos 1,2,3-Triazol (9) y 1,2,4-Triazol (10) .....	39
<b>Figura 8.</b> Derivados del triazol usados en el tratamiento de infecciones por hongos .....	40
<b>Figura 9.</b> Fármacos usados a nivel comercial que contienen en su estructura el anillo del triazol. ....	41
<b>Figura 10.</b> Derivados triazólicos con actividad biológica .....	42
<b>Figura 11.</b> Derivados triazólicos con actividad anticancerígena.....	42
<b>Figura 12.</b> Híbrido chalcona-triazol (39) con potente actividad citotóxica en las diferentes líneas celulares de cáncer.....	43
<b>Figura 13.</b> Híbridos ditiocarbamato-1,2,3-triazol con potente actividad citotóxica. ....	44
<b>Figura 14.</b> Híbridos de 1,2,3-triazol que presentan actividad citotóxica .....	45
<b>Figura 16.</b> Espectro ESI-MS del compuesto (4 <i>R</i> )-Metil 2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3 <i>b</i> ).....	77
<b>Figura 17.</b> Espectro IR de (4 <i>R</i> )-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (4 <i>b</i> ).....	80

<b>Figura 18.</b> Cromatograma de gases de (4 <i>R</i> )-Metil-2-( <i>p</i> -nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato ( <b>4b</b> ).....	81
<b>Figura 19.</b> Espectro de masas del compuesto (4 <i>R</i> )-Metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato ( <b>4b</b> ) .....	82
<b>Figura 20.</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (4 <i>R</i> )-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato ( <b>4b</b> ).....	84
<b>Figura 21.</b> Espectro <sup>1</sup> H-COSY del compuesto (4 <i>R</i> )-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato ( <b>4b</b> ). .....	85
<b>Figura 22.</b> Espectro <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (4 <i>R</i> )-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato ( <b>4b</b> ) .....	86
<b>Figura 23.</b> Espectro IR del compuesto (4 <i>R</i> )-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5e</b> ) .....	90
<b>Figura 24.</b> Espectro ESI-MS del compuesto (4 <i>R</i> )-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5e</b> ). .....	91
<b>Figura 25:</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (4 <i>R</i> )-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5e</b> ).....	92
<b>Figura 26:</b> Comparación de los espectros <sup>1</sup> H-RMN de los compuestos <b>4b</b> y <b>5e</b> ...	93
<b>Figura 27.</b> Espectro bidimensional de <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (4 <i>R</i> )-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5e</b> ). .....	94
<b>Figura 28.</b> Espectro <sup>13</sup> C-RMN (4 <i>R</i> )-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5e</b> ). .....	95
<b>Figura 29.</b> Espectro bidimensional de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC de (4 <i>R</i> )-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5e</b> ). .....	96
<b>Figura 30.</b> Diagrama ORTEP del (4 <i>R</i> )-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato ( <b>5d</b> ). .....	97
<b>Figura 31.</b> Conformación del anillo tiazolidínico en el espectro <sup>1</sup> H-RMN en la cual los protones 5-H son equivalentes.....	98

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Síntesis de tiazolidina (12) partiendo de L-cisteína (11) y benzaldehídos (10) sustituidos como precursores.....	34
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de ésteres de etilo derivados del ácido carboxílico 3-propionil-4-tiazolidina (17).....	35
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de derivados tiazolidínicos vía reacciones de condensación.....	36
<b>Esquema 5.</b> Síntesis one-pot de tiazolidinas (24) entre aminas primarias (22), isotiocianatos (21) y dicloruros de oxaldiimidoilo (23).....	37
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de tiazolidinas a través de diferentes metodologías.....	37
<b>Esquema 7.</b> Síntesis One-pot libre de solventes de tiazolidinas.....	38
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de triazoles (46) a través a través de una cicloadición 1,3-dipolar.....	46
<b>Esquema 8.</b> Síntesis de triazoles usando diferentes catalizadores.....	47
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de triazoles (47) mediada por ascorbato de sodio y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .....	48
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de híbridos aminoácido- triazol (50) mediada por ascorbato de sodio y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .....	48
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de híbridos monocarbonil curcumina-1,2,3-triazol (53) vía reacción de cicloadición 1,3-Dipolar.....	49
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de 1,2,3-triazoles (56) usando nanopartículas de Cu.....	50
<b>Esquema 13.</b> Mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales.....	51
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de derivados benzozepina-1,2,3-triazol (59).....	51
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de 1,2,3-triazoles (60) con actividad antibiótica.....	52

<b>Esquema 16.</b> Mecanismo de formación del anillo tiazolidínico vía reacción de condensación-ciclocondensación entre un aldehído y L-cisteína. ....	75
<b>Figura 15.</b> Espectro Ir de (4R)-Metil 2-( <i>p</i> -nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3b) ....	76
<b>Esquema 17.</b> Mecanismo de formación del enlace amida mediada por N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC). ....	79
<b>Esquema 19:</b> Mecanismo de formación del anillo triazolico vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar. ....	88

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Propiedades de los nuevos derivados metil-tiazolidin-4-carboxilatos 3a-c. ....	75
Tabla 2: Propiedades de los nuevos compuestos metil-tiazolidin-4-carboxilatos propiolilados 4a-c.....	79
Tabla 3. Propiedades de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol.....	88

## LISTA DE ANEXOS

	Päg.
Anexo A. Espectros del (4R)-Metil 2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (3a) .	109
Anexo B. Espectros del (4R)-Metil 2-(p-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3b).....	112
Anexo C. Espectros de (4R)-Metil 2-(p-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3c).....	114
Anexo D. Espectros de (4R)-Metil-2-(p-metoxifenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (4a). .....	117
Anexo E. Espectros de (4R)-Metil-2-(p-clorofenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (4c). .....	120
Anexo F. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5a).....	123
Anexo G. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5b). .....	126
Anexo H. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5c). .....	129
Anexo I Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(p-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5d). .....	132
Anexo J. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(p-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5e). .....	135
Anexo K. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5f). .....	137
Anexo L. (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5g). .....	140
Anexo M. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5h). .....	143
Anexo N. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5i).....	146

Anexo O. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5j). .....	149
Anexo P. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5k). .....	152
Anexo Q. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5l). .....	155
Anexo R. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 5d.....	158

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ar	Arilo
°C	Grados Celsius
CCF	Cromatografía de capa fina
COSY	Correlation spectroscopy (Espectroscopia de correlación)
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doblete de doblete
DIC	N, N'-diisopropilcarbodiimida
Et	Etilo
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence(coherencia heteronuclear cuántica simple)
Hz	Hertzios
IC50	Media concentración inhibitoria Máxima
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m/z	Relación masa-carga
m	multiplete
Me	metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Ph	fenilo
p. f	Punto de fusión
RMN	Resonancia Magnética nuclear
S	Singulete
T	Triplete
t. a	Temperatura Ambiente

## RESUMEN

**TÍTULO:** SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA/TRIAZOL VÍA REACCIONES CONDESACIÓN-CICLOCONDENSACIÓN Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR\*

**AUTOR:** Julia Urbiña Álvarez\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Tiazolidinas, triazoles, reacciones 1,3-Dipolar.

### DESCRIPCIÓN:

Las tiazolidinas y los triazoles son heterociclos de cinco miembros que han mostrado un amplio y fascinante espectro de actividad biológica, lo que ha posicionado a estas moléculas como compuestos claves en la química orgánica y medicinal. La reacción de condensación-ciclocondensación entre un aril o alquil aldehído y el aminoácido cisteína o un éster de este y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, se han convertido en las metodologías más usadas para acceder a los núcleos tiazolidínicos y triazólicos respectivamente. Con base en lo anterior, A través de este trabajo se sintetizaron una nueva serie de doce híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol utilizando las metodologías de reacción mencionadas anteriormente. Para acceder al núcleo metil-tiazolidín-4-carboxilatos se llevó a cabo una reacción de condensación-ciclocondensación intermolecular entre el éster metílico de la (R)-(+)-cisteína y los diferentes (aryl) aldehídos. Seguidamente se sintetizaron los diferentes derivados *N*-propiolil-metil-tiazolidín-4-carboxilatos utilizando los precursores metil-tiazolidín-4-carboxilatos y ácido propiólico. Finalmente, con buenos rendimientos se obtuvieron los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre los derivados *N*-propiolil-metil-tiazolidín-4-carboxilatos y azidas previamente sintetizadas. Vale la pena mencionar que los compuestos en las diferentes etapas sintéticas se obtuvieron como mezclas de distereoisómeros cuya relación fue posible determinar mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Los nuevos compuestos obtenidos fueron caracterizados a través de las diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas disponibles.

---

\* Trabajo de investigación

\*\* Facultad: Ciencias. Escuela: Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez.

## ABSTRACT

**TITLE:** SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF NEW MOLECULAR HYBRIDS THIAZOLIDINE/TRIAZOL VIA CONDENSATION-CYCLOCONDENSATION REACTIONS AND 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION\*

**AUTHOR:** Julia Urbiña Alvarez\*\*

**KEYWORDS:** Thiazolidines, triazoles, 1,3-dipolar reactions.

### DESCRIPTION:

Thiazolidines and triazoles are five-membered heterocycles that have shown a wide and fascinating biological activity spectrum, positioning these molecules as key compounds in organic and medicinal chemistry. The condensation-cyclocondensation reaction between an aryl or alkyl aldehyde and the cysteine or a cysteine ester, and the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between azides and alkynes, became the most used methodologies to access to the thiazolidine and triazol nucleus respectively. Based on the above, through this study twelve new molecular hybrids thiazolidine/triazol were synthesized using the methodologies of the previously mentioned reactions. To access to the nucleus of the methyl-thiazolidine-4-carboxylate an intermolecular condensation-cyclocondensation reaction was carried out between the methyl ester of the (R)-(+)-cysteine (1) and the different (aryl) aldehydes. Afterward, the diverse N-propionyl-methyl-thiazolidine-4-carboxylate derivatives were synthesized using the precursors N-propionyl-methyl-thiazolidine-4-carboxylate derivatives and propionic acid. Lastly, with good yields, the thiazolidine/1,2,3-triazole molecular hybrids were obtained by a 1,3-dipolar cycloaddition reaction between the N-propionyl-methyl-thiazolidin-4-carboxylate derivatives and different aryl azides that were previously synthesized. It is worth mentioning that all the compounds in the different stages were obtained as mixtures of diastereoisomers, whose relation could be determined by means of nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The obtained compounds were characterized through the different available spectroscopic and spectrometric techniques.

---

\* Trabajo de investigación

\*\* Facultad: Ciencias. Escuela: Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez.

## INTRODUCCIÓN

A través de la historia y desde sus inicios, la humanidad ha sido amenazada por un gran número de enfermedades, las cuales han afectado de manera considerable a civilizaciones enteras hasta nuestros días. Sin embargo, gracias al desarrollo científico y tecnológico que se ha dado a través de los años y en gran medida al descubrimiento de nuevos fármacos, muchas enfermedades que afectaron a las grandes sociedades del pasado, hoy tienen cura o no son mortales. En dichos descubrimientos, la síntesis orgánica ha jugado un rol importante como la herramienta por la cual ha sido posible aislar y purificar diferentes compuestos de origen natural, que a su vez han servido como punto de partida en la síntesis de nuevos compuestos con promisoría actividad biológica. A pesar de que han sido muchos los hallazgos que han ayudado a mejorar la salud y la calidad de vida de los seres humanos, los agentes patógenos también han venido sufriendo una serie de mutaciones que han conllevado al desarrollo de resistencia a muchos de los medicamentos actualmente disponibles. Lo anterior, sumado a la exposición de factores de riesgos medio ambientales y algunos hereditarios, ha dado lugar a una incansable búsqueda de nuevos agentes farmacológicamente activos que permitan combatir de manera más efectiva gran variedad de enfermedades.

El cáncer se encuentra entre las patologías que actualmente afectan a más personas a nivel mundial, de hecho, es considerada por la organización mundial de la salud una de las enfermedades con más tasa de morbilidad y mortalidad junto a las enfermedades cardiovasculares. Esta enfermedad se caracteriza por un crecimiento anormal de células que empiezan un proceso de carcinogénesis como consecuencia de factores hereditarios, agentes carcinógenos y de la exposición de otros factores de riesgo. Debido a la magnitud de la problemática de salud pública

que representa esta enfermedad, desde hace ya varios años, diferentes áreas de las ciencias han tenido que unir esfuerzos con el fin de desarrollar metodologías y estrategias que permitan la prevención, detección y tratamiento del cáncer. Es así como en la actualidad existen métodos que permiten la detección de esta enfermedad en etapas tempranas, además de medicamentos que ayudan a combatirla y por ende a mejorar la calidad de vida y extender la misma en los pacientes con este padecimiento.

En la lucha contra el cáncer y los esfuerzos por desarrollar medicamentos que ayuden a combatirlo, los compuestos heterocíclicos han jugado un papel preponderante, lo cual es sin duda sustentado por el sin número de investigaciones que han demostrado las promisorias propiedades farmacológicas de estos<sup>1 2</sup>. En este sentido, son muchos los trabajos que han permitido establecer el amplio rango de bioactividades que presentan los heterociclos y sin lugar a duda, una de las más importantes tiene que ver con la actividad citotóxica y/o antitumoral. Lo anterior, ha permitido que los heterociclos sean en la mayoría de los casos los andamios estructurales de muchos de los fármacos que hoy día son empleados para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Las tiazolidinas, los triazoles y derivados de ambos núcleos heterocíclicos resultaron ser potentes farmacóforos y en la actualidad cuentan con un número considerable de ejemplos en la literatura con actividad biológica relevante frente a diferentes líneas celulares cancerígenas, lo que a su vez ha impulsado en los últimos años el creciente interés de los químicos medicinales y sintéticos en investigaciones en torno a estos heterociclos<sup>3 4</sup>. Debido a que ninguno de los medicamentos desarrollados hasta la fecha es completamente

---

<sup>1</sup> PEARCE, S. The importance of heterocyclic compounds in anti-cancer drug design. *Drug Discov.*67 2017

<sup>2</sup> DUA, R., SHRIVASTAVA, S., SONWANE, S. K. & SRIVASTAVA, S. K. Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Adv. Biol. Res.*5, 120–144 2011

<sup>3</sup> KAPOOR, G., PATHAK, D., BHUTANI, P. R. & KANT, R. Thiazolidinone as a pharmacologically active molecule. *J Chem Pharm Res*8, 151–168 2016

<sup>4</sup> HAIDER, S., ALAM, M. S. & HAMID, H. 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflamm. Cell Signal.*1, 2014

eficiente contra esta enfermedad y a pesar de que algunos tienen potente efecto citotóxico sobre células tumorales, se continúan presentando problemas de selectividad, lo cual ha generado una necesidad urgente de continuar apostando por investigaciones que tengan como fin el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos que sean más efectivos y selectivos, es decir menos citotóxicos frente a células sanas. Como consecuencia de esto, resulta relevante continuar el estudio en torno a las unidades farmacóforas tiazolidina y 1,2,3-triazol. Por ello, a través de este trabajo de investigación se pretendió sintetizar una pequeña serie de nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol, esperando que estos presenten actividad citotóxica relevante frente a líneas celulares cancerígenas y de esta manera hacer una modesta contribución en la lucha contra el cáncer.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer representa uno de los mayores problemas de salud pública que se enfrentan a nivel mundial. Dicha enfermedad afecta indiscriminadamente tanto a hombres como mujeres de todas las edades y de los diferentes sectores socioeconómicos. De hecho, el cáncer es considerado una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por el crecimiento anormal e incontrolado de células y puede presentarse en cualquier parte del cuerpo humano. Son muchos los factores que contribuyen al desarrollo de esta patología, pero sin lugar a duda, algunos de los factores más influyentes son aquellos de tipo genético, hereditario y los relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo, el alcoholismo, la falta de actividad física y mala alimentación; además de otros agentes carcinógenos presentes en el entorno.

Aunque son diversos los tratamientos que actualmente se usan en la lucha contra el cáncer, estadísticas reportadas por la organización mundial de la salud (OMS) afirman que cada vez es más la población afectada por esta enfermedad, es así como alrededor de 8,8 millones de personas murieron por cáncer durante 2015. De acuerdo con reportes de la OMS el cáncer se ha convertido en el causante de una de cada seis defunciones en el mundo<sup>5</sup>. En Colombia, el cáncer también cobra millones de vidas, según el ministerio de salud se presentan aproximadamente un número 71000 nuevos casos de cáncer anualmente; entre los cuales los cánceres de tipo colorrectal, pulmonar, gástrico y mamario cobraron el mayor número de víctimas. Aunque esta patología no tiene preferencias sociales, cerca del 70% de muertes por cáncer se produce en países de bajos ingresos debido en gran parte a la deficiencia de tratamientos a tiempo.

---

<sup>5</sup> ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Cáncer, nota descriptiva febrero de 2018, [en línea] disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Debido a la gravedad de esta enfermedad, a través de los años han sido muchos los esfuerzos que se han hecho con el fin de desarrollar estrategias cada vez mejores, que permitan la prevención, detección y tratamiento del cáncer, dichas estrategias han conducido al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos que han ayudado a contrarrestar este padecimiento y en esta búsqueda, compuestos heterocíclicos como las tiazolidinas y los triazoles han demostrado poseer actividad citotóxica relevante, lo que ha permitido que fragmentos moleculares que contiene estos anillos, se encuentren presentes en medicamentos usados actualmente contra el cáncer. Investigaciones recientes mostraron que derivados N-propargilados de ésteres de tiazolidinas presentan potente actividad anti proliferativa, lo que da lugar a que se amplíen investigaciones en torno a estos compuestos y por ende incrementa el arsenal molecular disponible en la búsqueda de soluciones en la lucha contra el cáncer<sup>6</sup>.

Como consecuencia de la actividad biológica que presentan estos núcleos heterocíclicos por separado y de la imperante necesidad de descubrir y desarrollar nuevos compuestos que contrarresten de manera eficiente esta enfermedad, en este proyecto se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Será posible sintetizar de manera fácil y económica una serie de nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol empleando metodologías sintéticas que involucran las reacciones de condensación-ciclocondensación y cicloadición 1,3-dipolar? Además de la síntesis de los respectivos compuestos, y aunque no hace parte de este trabajo de grado, se espera en un mediano plazo determinar la actividad antitumoral de los compuestos sintetizados.

---

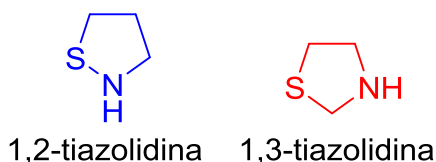
<sup>6</sup> ÖNEN-BAYRAM, F. E., BURAN, K., DURMAZ, I., BERK, B. & CETIN-ATALAY, R. 3-Propionyl-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl esters: a family of antiproliferative thiazolidines. *Med Chem Commun* 6, 90–93 2015

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 TIAZOLIDINAS

**2.1.1 Tiazolidinas y su importancia biológica.** En la química orgánica y medicinal, los compuestos heterocíclicos ocupan un lugar importante debido a que son reconocidos como andamiajes moleculares fundamentales para el descubrimiento, síntesis y desarrollo de nuevos fármacos. Anillos que en su estructura poseen heteroátomos tales como el azufre y el nitrógeno, reciben especial atención gracias a su actividad biológica relevante<sup>7</sup>. Tal es el caso de las tiazolidinas y sus derivados, heterociclos de cinco miembros que se caracterizan por presentar en su estructura cíclica un grupo tioéter y un grupo aminosecundario en las posiciones S-1 y N-2 (1,2-tiazolidina) o S-1 y N-3 (1,3-tiazolidina), respectivamente (Figura 1)<sup>8</sup>.

**Figura 1. Anillo heterocíclico de la tiazolidina**



El anillo de tiazolidina es una estructura química biológicamente activa que ha sido asociada a gran variedad de actividades farmacológicas, por eso, al hablar de la eficacia biológica de las tiazolidinas, estas se pueden describir como moléculas multifacéticas debido al amplio espectro de actividades biológicas que presentan, lo cual las ha posicionado como compuestos claves en la química farmacéutica. Entre

<sup>7</sup> JAIN, V. S., VORA, D. K. & RAMAA, C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorg. Med. Chem.* 21, 1599–1620 2013

<sup>8</sup> SU, D. et al. Thiazolidine reacts with thioreactive biomolecules. *Free Radic. Biol. Med.* 104, 272–279 2017

la amplia gama de actividades biológicas que exhiben estos heterociclos, destacan la actividad anticonvulsiva, antimicrobiana, antiinflamatoria y anticancerígena, entre otras<sup>9 10 11 12</sup>.

Las penicilinas (1) son un claro ejemplo de biomoléculas que contienen el anillo de tiazolidina y que cuentan con una marcada actividad biológica de reconocida importancia para el ser humano. Dichos compuestos son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético en el cual el anillo tiazolidínico se encuentra unido al anillo betalactámico (figura 2)<sup>13</sup>. El anillo de tiazolidina es indispensable en la actividad microbiana de estas sustancias ya que el nitrógeno de dicho anillo está unido al anillo  $\beta$ -lactámico formando así el fragmento molecular que reacciona con el enzima glicopéptido transpeptidasa e inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana<sup>14</sup>. Por otro lado, la Pioglitazona (2), es un fármaco que pertenece a la familia de las glitazonas los cuales son derivados tiazolidínicos que debido a su gran actividad hipoglucemiante son usados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, principalmente en Europa. Las glitazonas son tiazolidina-2,4-dionas que presentan la capacidad de activar los receptores de proliferación de los peroxisomas, lo que conlleva a un aumento de la sensibilidad a la insulina y a un

---

<sup>9</sup> PANDEY, Y., SHARMA, P. K., KUMAR, N. & SINGH, A. Biological activities of thiazolidine-a review. *Int J PharmTech Res*3, 980–985 2011

<sup>10</sup> GODHANI, D. R., JOGEL, A. A., DOBARIYA, P. B. & SANGHANI, A. M. Synthesis, characterization and biological evaluation of 4-oxo-thiazolidine compounds. *J. Saudi Chem. Soc.*20, S523–S535 2016

<sup>11</sup> SHARMA, R., SAMADHIYA, P., SRIVASTAVA, S. & SRIVASTAVA, S. Synthesis of Some New Thiazolidine Derivatives and Their Biological Significance. *Latv. J. Chem.*50, 2011

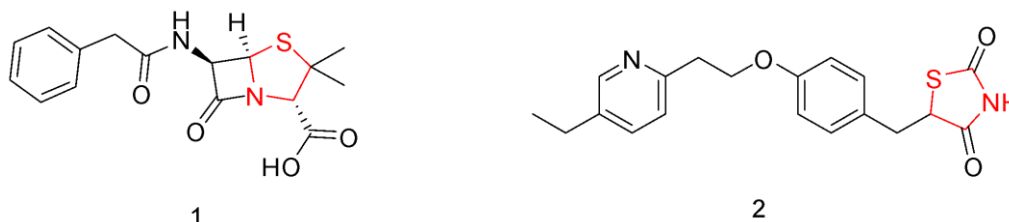
<sup>12</sup> PRABHAKAR, Y. S., RAJA SOLOMON, V., GUPTA, M. K. & KATTI, S. B. QSAR Studies on Thiazolidines: A Biologically Privileged Scaffold. in *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II* (ed. Gupta, S. P.) 4, 161–249 Springer-Verlag, 2006

<sup>13</sup> ALEKSEEV, V. G. Acid–base properties of penicillins and cephalosporins (a review). *Pharm. Chem. J.*44, 14–24 2010

<sup>14</sup> McDONOUGH, M. A. et al. Structures of Two Kinetic Intermediates Reveal Species Specificity of Penicillin-binding Proteins. *J. Mol. Biol.*322, 111–122 2002

mejoramiento en el metabolismo lipídico, produciendo así una disminución en los niveles glucémicos<sup>15 16</sup>.

**Figura 2. Estructura de la penicilina G procaína (1) y Pioglitazona (2)**



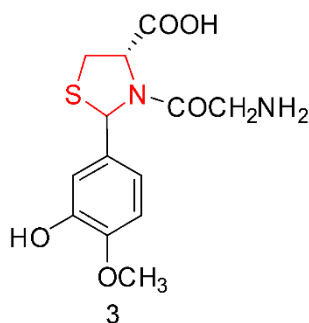
Estudios realizados por Yiu Lu y colaboradores, demostraron que derivados de la tiazolidina como es el caso del ácido tiazolidiín-4-carboxílico (3) poseen una potente actividad inhibidora de la neuraminidasa (NA) del virus de la influenza A. Uno de los compuestos reportados en este estudio posee actividad inhibitoria en concentraciones siete veces menor que el *Oseltamivir*, fármaco usado en el tratamiento de la influenza. Estos estudios revelaron que los derivados carboxílicos de las tiazolidinas son moléculas con una actividad biológica prometedora en la búsqueda de nuevos fármacos antivirales (Figura 3)<sup>17</sup>.

<sup>15</sup> NANJAN, M. J., MOHAMMED, M., PRASHANTHA KUMAR, B. R. & CHANDRASEKAR, M. J. N. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic Chem.*77, 548–567 2018

<sup>16</sup> MESA, E., GÓMEZ-HUELGAS, R. & AMPUDIA-BLASCO, F. J. Pioglitazona en el control glucémico, perfil lipídico y riesgo cardiovascular: revisión actualizada sobre sus beneficios y datos emergentes sobre su seguridad. *Av. En Diabetol.*29, 1–12 2013

<sup>17</sup> LIU, Y. et al. Design, synthesis and biological activity of thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg.Med. Chem.*19, 2342–2348 2011

**Figura 3. Derivado del ácido tiazolidín 4-carboxílico con actividad contra el virus de la influenza (3).**

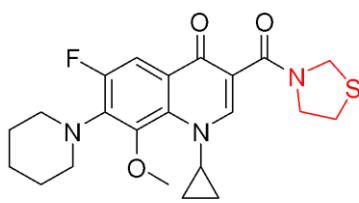


Otro estudio que demuestra que el anillo tiazolidínico posee gran variedad de propiedades biológicas, es el realizado por Isaac Garza y colaboradores, quienes en un artículo publicado en 2017 reportaron la importancia de la introducción de las tiazolidinas en compuestos con el anillo de la fluoroquinolona mostrando que mejoran la actividad antibacteriana de la molécula, lo que confirma que dicho farmacóforo es fundamental para que sus derivados presenten propiedad antibacteriana como es el caso del compuesto (4) <sup>18</sup>. Por otro lado, Derivados tiazolidínicos como el ácido 2-metil-1,3-tiazolidina-2,4-dicarboxílico (5), obtenido por reacción de condensación entre la L-cisteína y piruvato, demuestra que las tiazolidinas son una clase interesante de moléculas antioxidantes (Figura 4) <sup>19</sup>.

<sup>18</sup> GARZA, I. et al. Synthesis and Evaluation of Thiazolidine Amide and N -Thiazolyl Amide Fluoroquinolone Derivatives: Thiazolidine/ N -Thiazolyl Amide Fluoroquinolone Derivatives. Arch. Pharm. (Weinheim) 1700029 2017. doi:10.1002/ardp.201700029

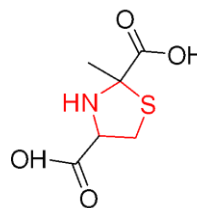
<sup>19</sup> KUSCHELEWSKI, J., SCHNELLBAECHER, A., PERING, S., WEHSLING, M. & ZIMMER, A. Antioxidant effect of thiazolidine molecules in cell culture media improves stability and performance. Biotechnol.Prog. 2017. doi:10.1002/btpr.2458

**Figura 4. Derivados tiazolidínicos con actividad antibacteriana (4) y antioxidante (5).**



4

Agente antibacteriano



5

Compuesto con actividad antioxidante.

Desde hace algunos años ha venido aumentando el número de investigaciones alrededor de las tiazolidinas y sus derivados como compuestos de marcada actividad biológica. De hecho, ha habido un creciente interés en el estudio de la actividad antineoplásica de las tiazolidinas, descubriendo así que algunos compuestos tienen la capacidad de modular la proliferación en células cancerosas, por lo cual han surgido como potentes agentes antitumorales contra varios tipos de cáncer, dentro de los cuales se encuentra el cáncer de pulmón, mama, colón, piel, entre otros<sup>20</sup>.

En 2005, Gududuru y colaboradores reportaron la síntesis de nuevas amidas ácido 2-ariltiazolidina-4-carboxílico (ATCAA) como una nueva clase de agentes citotóxicos para el cáncer de próstata. Ellos sintetizaron una serie de derivados de tipo ATCAA y evaluaron su actividad inhibitoria y antiproliferativa sobre líneas celulares de cáncer de próstata, descubriendo así que varios de los compuestos evaluados tenían gran actividad citotóxica, especialmente el compuesto (6) (Figura 5) que además de su capacidad para inducir apoptosis con un  $IC_{50}$  de 0,55  $\mu$ M también presentó una alta selectividad en células PPC-1<sup>21</sup>. Por otra parte, además

<sup>20</sup> JAIN, V. S., VORA, D. K. & RAMAA, C. S. Op. Cit.

<sup>21</sup> GUDUDURU, V., HURH, E., SULLIVAN, J., DALTON, J. T. & MILLER, D. D. SAR studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides: A novel class of cytotoxic agents for prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 4010–4013 2005

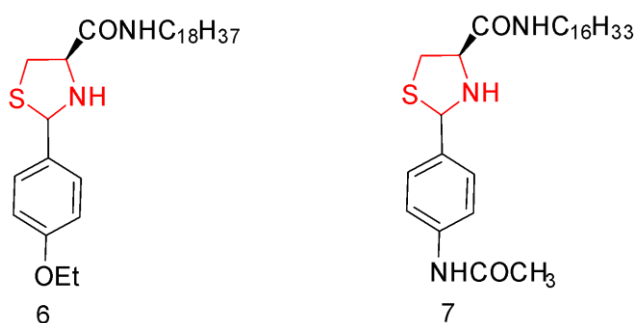
de presentar actividad citotóxica potente frente a líneas celulares de cáncer de próstata, estudios realizados por Wei Li y colaboradores a los análogos ATCAA demostraron que estos derivados tiazolidínicos representan una nueva clase de agentes citotóxicos selectivos para el melanoma. Algunos análisis indicaron que la actividad antineoplásica de dichos compuestos se atribuye a su capacidad para inducir necrosis en células de melanoma<sup>22</sup>. Basados en estos resultados, otro grupo de investigadores sintetizaron una nueva serie de análogos de amidas de ácido 2-aril-tiazolidina-4-carboxílico y los probaron en dos líneas celulares de melanoma y células de fibroblastos (controles negativos), esto con el fin de seguir estudiando la actividad de estos compuestos contra el cáncer de piel. Los ensayos frente a líneas celulares de melanoma arrojaron que efectivamente varios de ellos poseen alta actividad antiproliferativa y selectividad contra el melanoma. Al comprar algunos de estos análogos con un agente quimioterapéutico estándar, sorafenib, mostraron que son muy efectivos para atacar las células de melanoma, demostrando así que estos derivados tiazolidínicos pueden inhibir el crecimiento de dos líneas celulares de cáncer de melanoma y fibroblastos. El compuesto (7) en un ensayo *in vitro* indicó ser más potente y selectivo contra las células de melanoma que el Sorafenib (nexavar®), tal como lo indican la relación de sus valores de IC<sub>50</sub> de 2,1µM para el compuesto 7 y 5.4µM para el quimioterapéutico estándar<sup>23</sup>.

---

<sup>22</sup> LI, W. et al. Structure-activity relationship studies of arylthiazolidine amides as selective cytotoxic agents for melanoma. *Anticancer Res.*27, 883–888 2007

<sup>23</sup> LI, W., LU, Y., WANG, Z., DALTON, J. T. & MILLER, D. D. Synthesis and antiproliferative activity of thiazolidine analogs for melanoma. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*17, 4113–4117 2007

**Figura 5. Derivados de amidas de ácido 2-ariltiazolidina-4-carboxílico (ATCAA) con propiedades anticancerígenas.**



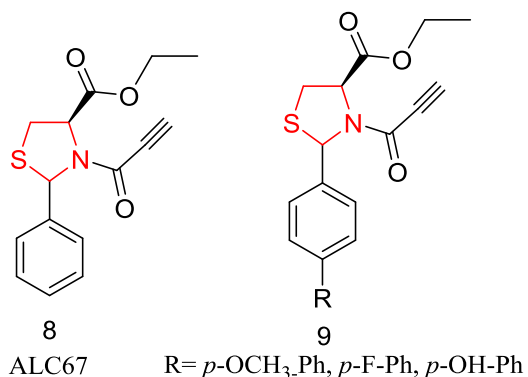
Basados en las propiedades anticancerígenas reportadas para el anillo de tiazolidina en 2012 un grupo de investigadores desarrollaron una serie de análogos derivados de la tiazolidina con el fin de estudiar su actividad citotóxica. Entre las moléculas estudiadas, identificaron el compuesto (8) (ALC67), como un potente agente citotóxico en líneas celulares de cáncer de hígado, colón, mama y endometrio, además de ser un agente inductor de apoptosis. El análisis del ciclo celular con ALC67 en células hepáticas demostró que la citotoxicidad de este compuesto se debe a la activación de la caspasa-9, lo que involucra la vía apoptótica<sup>24</sup>. Debido al descubrimiento de las propiedades anticancerígenas del agente ALC67 y a la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que no tengan propiedades mutagénicas y genotóxicas, las cuales constituyen el principal problema de los medicamentos usados actualmente contra el cáncer. Charehsaz y colaboradores llevaron a cabo ensayos de seguridad con el fin de evaluar la mutagenicidad y genotoxicidad de esta molécula. Los resultados generales de este estudio indicaron que compuesto ALC67 no es mutagénico en cepas bacterianas TA98 y TA100 y tampoco genotóxico para ensayos *in vitro* en linfocitos humanos<sup>25</sup>.

<sup>24</sup> ONEN-BAYRAM, F. E., DURMAZ, I., SCHERMAN, D., HERSCOVICI, J. & CETIN-ATALAY, R. A novel thiazolidine compound induces caspase-9 dependent apoptosis in cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5094–5102 2012

<sup>25</sup> CHAREHSAZ, M. et al. Evaluation of the mutagenic and genotoxic effects of the ALC67 thiazolidine compound in *Salmonella* strains and human lymphocytes *in vitro*. *Hum. Exp. Toxicol.* 35, 1108–1115 2016

Esta molécula, conocida por su actividad anticancerígena relevante, condujo al desarrollo reciente de una serie de ésteres etílicos del ácido 3-propionil tiazolidina-4-carboxílico (9) como una familia de antiproliferativos novedosos los cuales han demostrados poseer actividad al inducir la apoptosis celular mediante la activación de las caspasas. Según estudios, la actividad citotóxica de estas moléculas se debe a la presencia del grupo propiolilo, convirtiendo esta familia de derivados tiazolidínicos en compuestos con propiedades anticancerígenas prometedoras (Figura 5)<sup>26</sup>.

**Figura 6. Derivados del ácido tiazolidín-4-carboxílico con potente actividad anticancerígena.**



Finalmente, otros compuestos tiazolidínicos también presentan actividad anticancerígena, especialmente aquellos derivados de las tiazolidinonas, las cuales han atraído especial atención e interés debido a su posible uso como agentes antitumorales y anticancerosos en la quimioterapia<sup>27</sup>. Esto demuestra que las tiazolidinas, efectivamente son eslabones moleculares importantes y de gran interés en la lucha contra el cáncer.

<sup>26</sup> ÖNEN-BAYRAM, F. E., BURAN, K., DURMAZ, I., BERK, B. & CETIN-ATALAY, R. Op. Cit.

<sup>27</sup> MAHMOODI, N. O., MOHAMMADI ZEYDI, M., BIAZAR, E. & KAZEMINEJAD, Z. Synthesis of novel thiazolidine-4-one derivatives and their anticancer activity. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 192, 344–350 2017

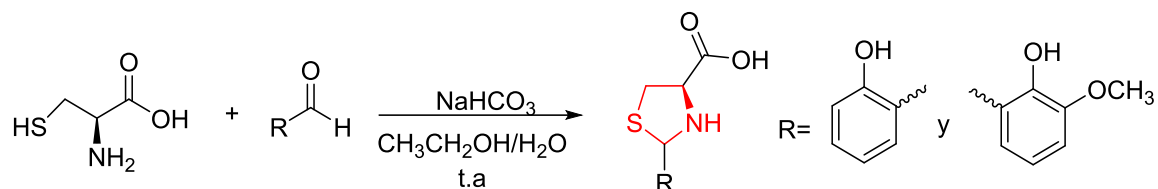
**2.1.2. Síntesis de los derivados tiazolidínicos** A través de los ejemplos presentados anteriormente, se puede evidenciar que las tiazolidinas son compuestos heterociclos con un interés biológico muy significativo. Por ello, desde su descubrimiento, los químicos orgánicos y sintéticos han trabajado en la identificación y desarrollo de nuevas rutas sintéticas que permitan el acceso a dicho núcleo heterocíclico. En la actualidad existen diversas formas de acceder a esta estructura molecular y a algunos derivados del mismo. Sin embargo, hay algunas rutas sintéticas que destacan, gracias a que permiten la obtención de manera fácil y eficiente del anillo tiazolidínico. Una de estas rutas sintéticas involucra la reacción de condensación-ciclocondensación como la estrategia metodológica para la obtención de los derivados tiazolidínicos. Dicha reacción, se da entre un aril o alquil aldehído y el aminoácido cisteína o un éster de este utilizando etanol/agua como mezcla de disolventes. A continuación, se presentan diferentes ejemplos que demuestran el éxito y las ventajas de emplear esta metodología.

Los derivados del ácido tiazolidiín-4-carboxílico reportados Yiu Lu y colaboradores los cuales resultaron ser potentes inhibidores de la neuramidasa (NA) del virus de la influenza A, fueron sintetizados a través de la reacción de condensación-ciclocondensación entre diferentes benzaldehídos sustituidos (10) y clorhidrato de L-cisteína (11) en una mezcla 1:1 etanol/agua. Todas las tiazolidinas fueron obtenidas como mezclas de diastereoisómeros (12) (Esquema 1)<sup>28</sup>.

---

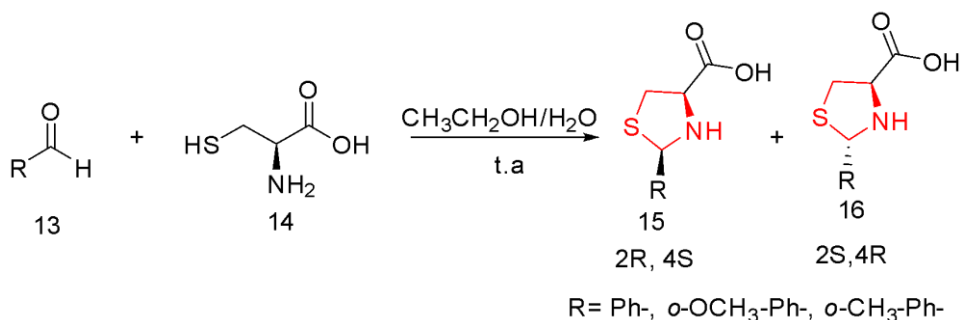
<sup>28</sup> LIU, Y. et al. Op. Cit.

**Esquema 1. Síntesis de tiazolidina (12) partiendo de L-cisteína (11) y benzaldehídos (10) sustituidos como precursores.**



Así mismo, otros derivados del ácido tiazolidincarboxílico fueron sintetizados a través de esta metodología. Para la obtención de dichos compuestos, nuevamente se llevó a cabo la reacción de condensación-ciclocondensación entre L-cisteína y una serie de benzaldehídos sustituidos (Esquema 2), la reacción se llevó a cabo en presencia de una base y en una mezcla agua/etanol. Estos compuestos fueron obtenidos con buenos rendimientos de reacción (60-90%) y presentaron actividad antioxidante relevante<sup>29</sup>.

**Esquema 2. Síntesis de derivados de ácido tiazolidíncarboxílico.**

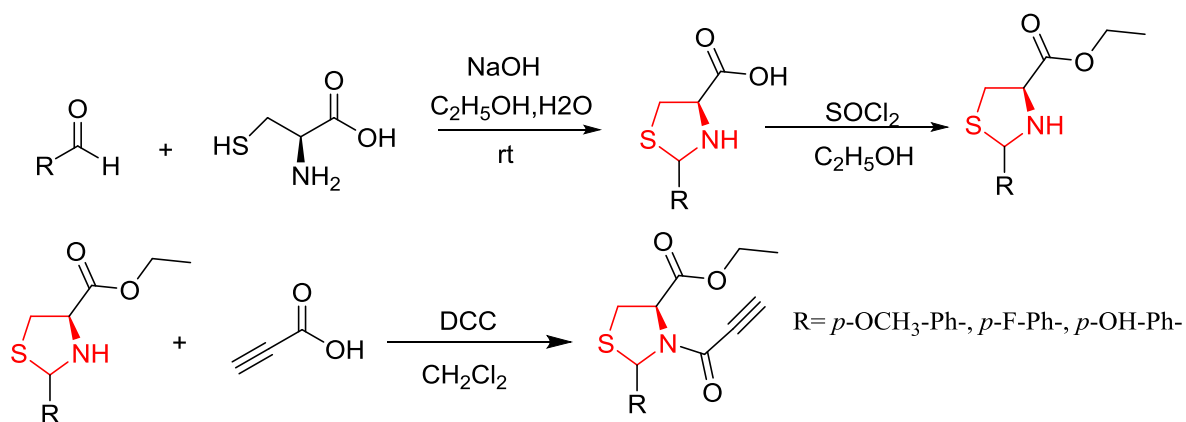


Otro ejemplo que demuestra la efectividad de la reacción de ciclocondensación para acceder a tiazolidinas, es la síntesis de los respectivos ésteres de etilo derivados del ácido carboxílico 3-propionil-4-tiazolidina (17). Nuevamente, el anillo de la tiazolidina se obtiene como resultado de la reacción entre la L-cisteína y una serie de aril o alquil aldehídos, como es de esperar, la reacción genera un nuevo centro

<sup>29</sup> ÖNEN BAYRAM, F. E. et al. The cysteine releasing pattern of some antioxidant thiazolidine-4-carboxylic acids. Eur. J. Med. Chem. 114, 337–344 2016

quiral en el anillo, por lo que todos los compuestos fueron obtenidos como mezcla diastereomérica con rendimientos entre 59-92% (Esquema 3) <sup>30</sup>. El correspondiente éster derivado fue obtenido a partir del ácido de la tiazolidina previamente sintetizada vía una reacción de esterificación mediada por cloruro de tionilo en etanol. Finalmente, para acceder a los compuestos a los cuales se les determinó la actividad anticancerígena, el éster de tiazolidina fue N-acilado en el nitrógeno de la posición N-3 del anillo de tiazolidina. Dicha acilación se llevó a cabo con ácido propiolico y la dicitclohexilcabodiimida como mediador de reacción.

### Esquema 3. Síntesis de ésteres de etilo derivados del ácido carboxílico 3-propionil-4-tiazolidina (17)



Según varios estudios, bajo las condiciones para el cierre del anillo tiazolidínico vía la reacción de condensación-ciclocondensación se llevan a cabo dos ataques nucleofílicos sucesivos al aldehído precursor, lo que finalmente conduce a la generación de un nuevo centro quiral de manera no estereoselectiva. Lo anterior, sumado al hecho de que se emplea como precursor la L-cisteína, es la principal razón por la cual se obtiene por lo general una mezcla de diastereoisómeros<sup>31 32</sup>.

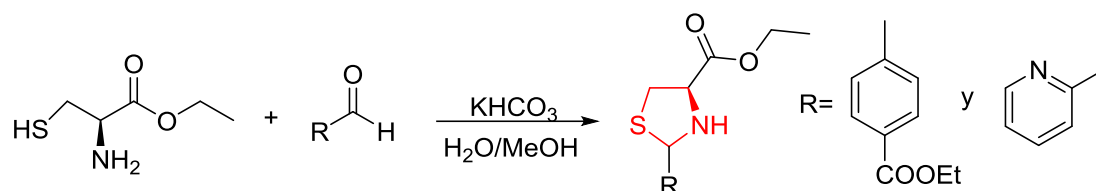
<sup>30</sup> ÖNEN-BAYRAM, F. E., BURAN, K., DURMAZ, I., BERK, B. & CETIN-ATALAY, R. Op. Cit.

<sup>31</sup> RATNER, S. & CLARKE, H. T. The action of formaldehyde upon cysteine. *J. Am. Chem. Soc.* 59, 200–206 1937

<sup>32</sup> KALLEN, R. G. Mechanism of reactions involving Schiff base intermediates. Thiazolidine formation from L-cysteine and formaldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6236–6248 1971

Son muchos los investigadores que han reportado la síntesis exitosa de tiazolidinas a través de esta metodología. Reginato y colaboradores llevaron a cabo la síntesis del anillo tiazolidínico a partir del éster etílico de L-cisteína (18) con diferentes piridil y carboxaldehídos (19). Las reacciones de condensación fueron realizadas en metanol acuoso en presencia de bicarbonato de potasio, obteniendo como es de esperar mezclas de dos diastereoisómeros (20) con rendimientos de reacción que oscilaron entre 87 y 91% (Esquema 4)<sup>33</sup>.

**Esquema 4. Síntesis de derivados tiazolidínicos vía reacciones de condensación.**

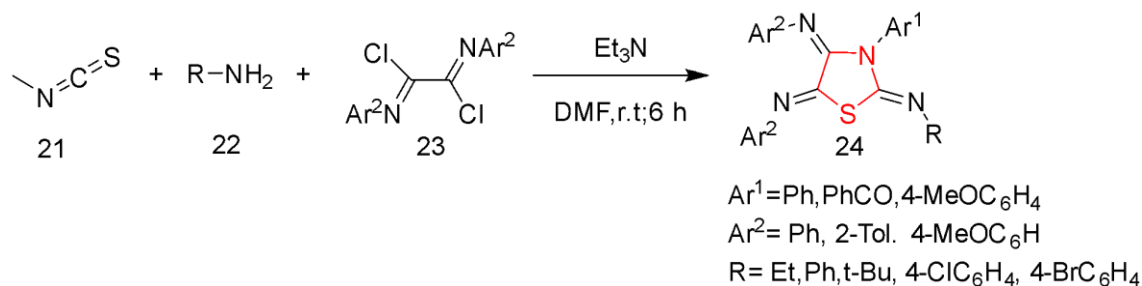


Aunque esta metodología es eficiente y es de las más usadas para acceder a las tiazolidinas, algunos autores también reportan otros tipos de rutas que permiten la síntesis de este anillo. Tal es el caso de Yavari y colaboradores, quienes describen la síntesis de tiazolidinas a través de una reacción one-pot entre isotiocianatos (21) aminas primarias (22), y dicloruros de oxaldiimidoilo (23) como método de obtención del anillo tiazolidínico (24), llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente con buenos rendimientos de reacción (Esquema 5)<sup>34</sup>.

<sup>33</sup> DI CREDICO, B., REGINATO, G., GONSALVI, L., PERUZZINI, M. & ROSSIN, A. Selective synthesis of 2-substituted 4-carboxy oxazoles, thiazoles and thiazolidines from serine or cysteine amino acids. *Tetrahedron* 67, 267–274 2011

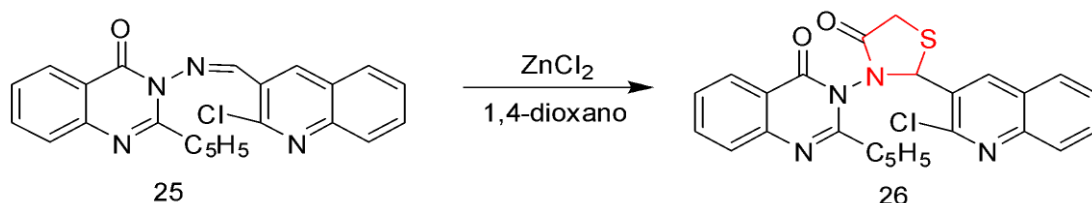
<sup>34</sup> YAVARI, I., ZAHEDI, N. & SKOULIKA, S. Tandem synthesis of thiazolidine derivatives from primary amines, isothiocyanates, and bis(imidoyl) chlorides. *J. Iran. Chem. Soc.* 14, 1869–1874 2017

**Esquema 5. Síntesis *one-pot* de tiazolidinas (24) empleando aminas primarias, isotiocianatos y dicloruros de oxaldiimidoilo.**



Por otro lado, las tiazolidinonas son moléculas que contienen el anillo tiazolidínico y tienen una gran importancia biológica. Desai y colaboradores sintetizaron el anillo tiazolidínico a partir de una hidrazona (25) y ácido mercaptoacético en presencia de cloruro de zinc (II), empleando el 1,4-dioxano como disolvente. Esta reacción se llevó a cabo a reflujo por 12 horas aproximadamente, obteniendo como resultado el núcleo de la tiazolidin-4-ona (26) con rendimientos de reacción entre el 32 y 76 % (Esquema 6)<sup>35</sup>.

**Esquema 6. Síntesis de tiazolidinas a través de diferentes metodologías**

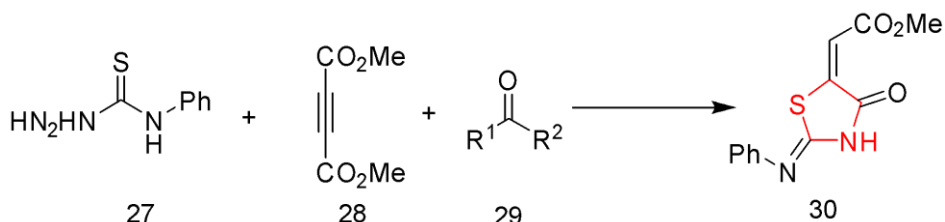


Finalmente, otro ejemplo que muestra la síntesis de tiazolidinas a través de una metodología bastante interesante es la llevada a cabo por Yavari y colaboradores, quienes reportaron la síntesis de nuevas tiazolidin-4-onas (30) a través de una reacción *one-pot* libre de disolventes entre 4-feniltiosemicarbazida (27) y

<sup>35</sup> DESAI, N. C., DODIYA, A. & SHIHORY, N. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone–thiazolidine–quinoline compounds. J. Saudi Chem. Soc.17, 259–267 2013

acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) (28) en presencia de aldehídos o cetonas (29)<sup>36</sup>.

### Esquema 7. Síntesis One-pot libre de solventes de tiazolidinas



## 2.2 TRIAZOLES

**2.2.1 1,2,3-Triazoles y su importancia biológica** El núcleo del triazol es uno de los heterociclos más importantes y conocidos en el área de la química orgánica, por lo que es común encontrar esta estructura molecular en gran variedad de productos naturales, agroquímicos y medicinales. El núcleo triazolico consiste en un anillo de cinco (5) miembros con tres (3) átomos de nitrógeno en su estructura, dichos átomos pueden variar su posición en el anillo, lo cual da lugar a dos isómeros conocidos como los 1,2,3-Triazol (31) y los 1,2,4-Triazol (32) (Figura 7). Múltiples estudios e investigaciones alrededor de estos heterocíclicos han llevado al descubrimiento de la gran variedad de actividades biológicas que estos poseen. Dentro de las actividades biológicas estudiadas, los triazoles se han reportado como agentes

<sup>36</sup> YAVARI, I., HOSSEINI, N. & MORADI, L. Efficient Synthesis of Highly Functionalized Thiazolidine-4-ones Under Solvent-Free Conditions. Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.139, 133–136 2008

antifúngicos, antibacterianos, antialérgicos, antiVIH, antituberculosis, antiinflamatorios y anticancerígenos, entre otros<sup>37 38 39</sup>.

**Figura 7. Anillos 1,2,3-Triazol (9) y 1,2,4-Triazol (10)**



La amplia gama de actividades biológicas que presentan los triazoles y sus derivados los han convertido en andamiajes moleculares base para el diseño de fármacos. Es así, como hoy en día existe gran variedad de medicamentos con el anillo del triazol que son usados para el tratamiento de diversas enfermedades. Una de las propiedades más significativas y reportadas de los triazoles es la actividad antifúngica y antimicótica, por lo que, desde su descubrimiento en los años 60, se han desarrollado a base de estos heterociclos, fármacos que han ayudado en el tratamiento de múltiples infecciones causadas por estos patógenos. Ejemplos claros de dichos compuestos son el *voriconazol* y el *fluconazol*(Figura 8), los cuales son 1,2,4-Triazoles usados en el tratamiento infecciones causadas por el contacto con hongos *Aspergillus*, *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporium* e *hifomicetos hialino*<sup>40 41</sup>.

<sup>37</sup> SHANMUGAVELAN, P. et al. Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1,2,3-triazoles as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*21, 7273–7276 2011

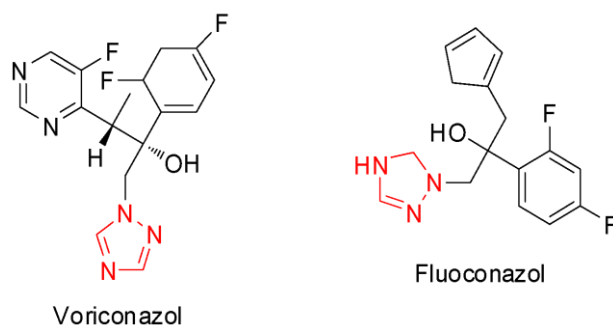
<sup>38</sup> LAURIA, A. et al. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions: 1,2,3-Triazole Units in Biologically Active Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*2014, 3289–3306 2014

<sup>39</sup> STEINER, I. et al. Discovery of ‘click’ 1,2,3-triazolium salts as potential anticancer drugs. *Radiol.Oncol.*50, 2016

<sup>40</sup> SAAG, M. S. & DISMUKES, W. E. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob.Agents Chemother.*32, 1–8 1988

<sup>41</sup> HAIDER, S., ALAM, M. S. & HAMID, H. Op. Cit.

## Figura 8. Derivados del triazol usados en el tratamiento de infecciones por hongos



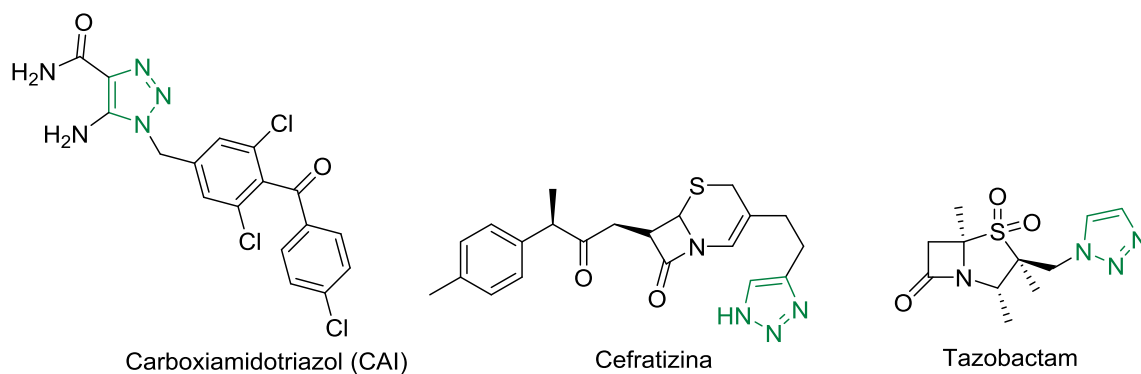
Como ya se ha mencionado, los triazoles, y en especial el núcleo 1,2,3-Triazol es considerado un eslabón molecular extremadamente versátil en la química farmacéutica, por ello constituye la base de muchos fármacos usados a nivel clínico como tratamiento de algunas patologías. El *carboxiamidotriazol* (CAI), es un derivado triazolico que tiene la capacidad de inhibir el crecimiento y la proliferación de células tumorales<sup>42 43</sup>. Por su parte el Tazobactam es un fármaco compuesto por un antibiótico betalactámico y un inhibidor de betalactamasa, este es usado en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gram positivas, Gram negativas y organismos anaerobios. Se ha comprobado que la presencia del anillo triazolico en la estructura de este compuesto, amplía su espectro antibiótico haciéndolo activo frente a bacterias normalmente resistentes a otros antibióticos betalactámicos<sup>44</sup>. Otro ejemplo de fármaco que contiene en su estructura el anillo del triazol es la Cefatrizina, una cefalosporina de segunda generación, que inhibe la síntesis de la pared bacteriana y causa así su muerte (Figura 9).

<sup>42</sup> CORRADO, C. et al. Carboxyamidotriazole inhibits cell growth of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells including T315I Bcr–Abl mutant by a redox-mediated mechanism. *Cancer Lett.*300, 205–214 2011

<sup>43</sup> AGALAVE, S. G., MAUJAN, S. R. & PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. - Asian J.*6, 2696–2718 2011

<sup>44</sup> AHER, N. G. et al. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*19, 759–763 2009

**Figura 9. Fármacos usados a nivel comercial que contienen en su estructura el anillo del triazol.**



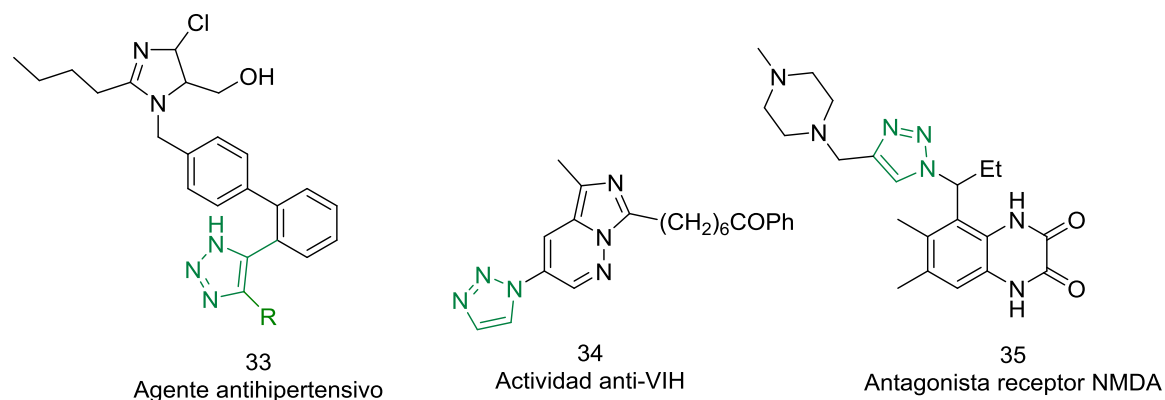
Además de estos, existen otros derivados 1,2,3-Triazolicos conocidos a nivel comercial por sus diversas actividades biológicas<sup>45</sup> (Figura 10). El núcleo de 1,2,3-triazol es estable en condiciones ácidas y básicas al igual que condiciones oxidativas y reductoras, lo que refleja una alta estabilización aromática y relativa resistencia a la degradación metabólica. Este Anillo presenta un momento dipolar alto, por lo cual participa en la formación de enlaces de hidrógeno, así como en interacciones dipolo-dipolo<sup>46</sup>. Algunos estudios han mostrado que la actividad biológica de los triazoles en gran parte se encuentra favorecida precisamente por su alto momento dipolar, lo que permite la unión a objetivos biomoleculares<sup>47</sup>.

<sup>45</sup> DHEER, D., SINGH, V. & SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chem.*71, 30–54 2017

<sup>46</sup> LAURIA, A. et al. Op. Cit.

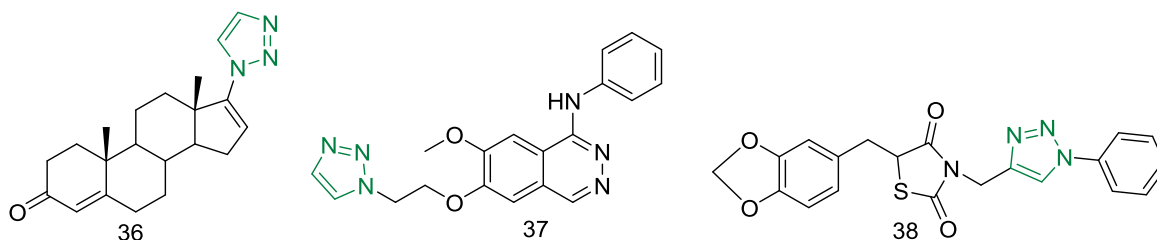
<sup>47</sup> BOCK, V. D., SPEIJER, D., HIEMSTRA, H. & VAN MAARSEVEEN, J. H. 1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics. *Org. Biomol. Chem.*5, 971 2007

**Figura 10. Derivados triazólicos con actividad biológica**



El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento anormal e incontrolado de células lo cual en estados avanzados de la enfermedad conduce a la destrucción de tejidos y órganos adyacentes y su propagación a través de la sangre a otros lugares del cuerpo, lo que se conoce como metástasis. En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que ayuden en el tratamiento de esta enfermedad una serie de 1,2,3-triazoles son reportados como potentes agentes con propiedades citotóxicas con alta actividad anticancerígena frente a diferentes líneas celulares de cáncer humano. Algunos ejemplos claros de ello son los compuestos heterocíclicos 36, 37 y 38<sup>48</sup> (Figura 11).

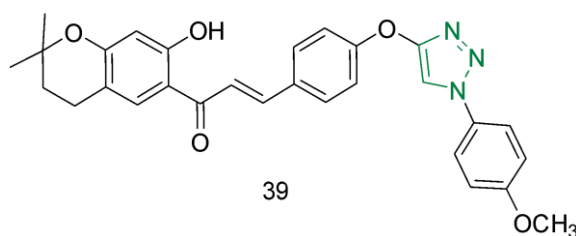
**Figura 11. Derivados triazólicos con actividad anticancerígena.**



<sup>48</sup> KHARB, R., SHARMA, P. C. & YAR, M. S. Pharmacological significance of triazole scaffold. J. Enzyme Inhib. Med. Chem.26, 1–21 2011

El diseño de moléculas híbridas como resultado de la combinación de dos o más farmacóforos, ha conducido a la obtención de nuevos compuestos con perfiles biológicos novedosos. En dichos compuestos, el anillo de triazol ocupa una posición importante ya que son muchas las estructuras híbridas en las cuales este heterociclo es uno de los farmacóforos presentes. Un ejemplo de ello es una serie de híbridos chalconas-triazoles sintetizadas y reportadas por Chinthala, y colaboradores, quienes encontraron en varios compuestos de este tipo una marcada actividad anticancerígena frente a líneas celulares de cáncer humano IMR32 (neuroblastoma), HepG2 (hepatoma humano), MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano), DU-145 (Carcinoma de próstata humano), y A549 (adenocarcinoma de pulmón humano). Vale la pena recalcar que el uso de algunos derivados chalcona-triazol (39) evaluados en la línea celular A549 mostraron actividad mucho mayor que la actividad reportada para la doxorrubicina, fármaco actualmente utilizado en los procedimientos quimioterapéuticos contra cáncer (Figura 12) <sup>49</sup>.

**Figura 12. Híbrido chalcona-triazol (39) con potente actividad citotóxica en las diferentes líneas celulares de cáncer.**

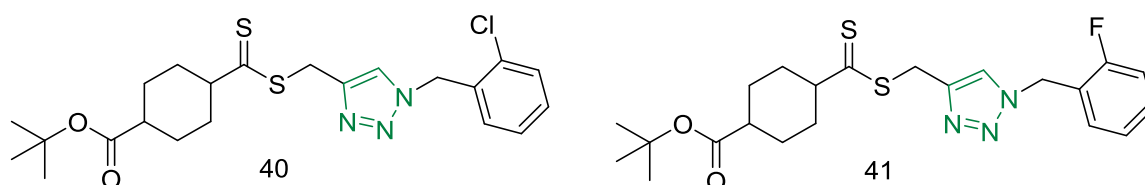


Por su parte, Chao y colaboradores sintetizaron una serie de derivados híbridos ditiocarbamato- 1,2,3-triazol a los cuales les fue evaluada su actividad citotóxica en 4 líneas celulares de cáncer humano. Los compuestos 18 y 19 exhibieron excelente actividad anticancerígena para todas las líneas de cáncer humano probadas en

<sup>49</sup> CHINTHALA, Y. et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. Eur. J. Med. Chem.93, 564–573 2015

ensayos *in vitro*. Los resultados mostraron que el compuesto 41 tienen la capacidad de inducir apoptosis en las células cancerosas MGC-803, lo que causa la detención del ciclo celular en la fase G2/M inhibiendo así la proliferación de células cancerosas (Figura 13)<sup>50</sup>.

**Figura 13. Híbridos ditiocarbamato-1,2,3-triazol con potente actividad citotóxica**



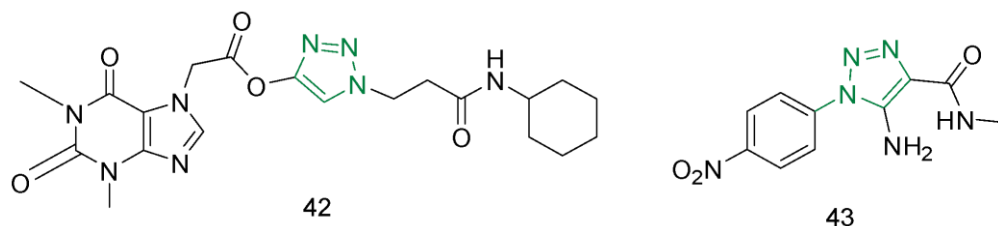
Otro ejemplo particular de moléculas híbridas en las cuales el anillo de triazol está presente, son una serie de derivados teofilina-1,2,3-triazoles sintetizados por Ruddaraju y colaboradores<sup>51</sup>. En dicho estudio un compuesto (42) demostró una potente actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer de pulmón, colon, mama y melanoma (Figura 14). Por otro lado, Nazariy y colaboradores llevaron a cabo la síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos derivados 1,2,3-triazol-4-carboxamida, ellos encontraron que el compuesto 43 presenta considerable actividad antitumoral contra líneas celulares de leucemia, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama y ovario<sup>52</sup>.

<sup>50</sup> DUAN, Y.-C. et al. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*62, 11–19 2013

<sup>51</sup> RUDDARRAJU, R. R. et al. Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant amide derivatives. *Med Chem Commun*8, 176–183 2017

<sup>52</sup> POKHODYLO, N., SHYYKA, O. & MATIYCHUK, V. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives. *Med. Chem. Res.*23, 2426–2438 2014

**Figura 14. Híbridos de 1,2,3-triazol que presentan actividad citotóxica**



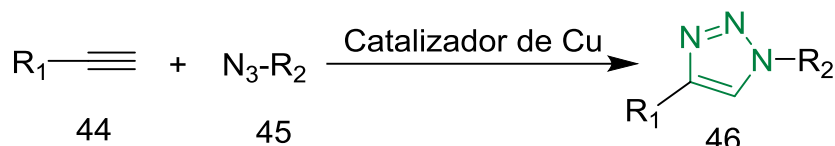
Estos resultados dan evidencias concretas de que el acoplamiento de dos o más farmacóforos puede generar nuevos compuestos con actividades biológicas diferentes a las se pueden observar que por separado en cada unidad farmacofórica. Por lo tanto, esta clase de compuestos representan un punto de partida para en la búsqueda de fármacos eficientes contra el cáncer.

**2.2.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles** Gracias a la importancia biológica de los triazoles, la cual radica en su amplio perfil farmacológico e industrial, en los últimos años se han desarrollado una variedad de metodologías que permiten el acceso a estos 1,2,3-triazoles y sus derivados. Sin embargo, la necesidad cada vez mayor de llevar a cabo reacciones más eficientes, versátiles y selectivas; ha hecho que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas orgánicas (44) y alquinos terminales (45) catalizada por sales de cobre, se encuentre posicionada como una de las rutas sintéticas más usadas y exitosas para acceder al núcleo triazólico (46) (Esquema 7)<sup>53</sup>. Esta reacción se clasifica dentro las denominadas reacciones tipo "click" y permite acceder a estructuras complejas a partir de la unión de pequeñas unidades modulares. Además de no ser reversibles, este tipo de reacciones ocurren con altos rendimientos, conducen a un único producto limitando la formación de subproductos y residuos y por lo tanto facilitando la purificación de los productos, lo que demuestra

<sup>53</sup> TRON, G. C. et al. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Med. Res. Rev.* 28, 278–308(2008)

la eficacia de la reacción<sup>54 55 56 57</sup>. La primera descripción de una cicloadición [4+2] entre un fragmento acetilénico y un compuesto 1,3-dipolar tipo nitrona, fue reportada en el año 1993 por Miura y colaboradores<sup>58</sup>.

### Esquema 7. Síntesis de triazoles (46) a través a través de una cicloadición 1,3-dipolar



Inicialmente, una de las desventajas de esta reacción era su poca regioselectividad, ya que al sintetizar 1,2,3-triazoles se genera el regioisómero 1,4 y el 1,5. Para controlar su regioselectividad se han desarrollado varias metodologías que implican el uso de diferentes metales de transición como catalizadores que favorecen la formación de un solo regioisómero. Es así como la reacción de cicloadición desarrollada por Sharpless y Meldal catalizada por cobre(I)<sup>59</sup>, conlleva a la formación del regioisómero 1,4, mientras que la cicloadición catalizada por rutenio (II) favorece el regioisómero 1,5 (esquema 8). Una de las formas más comunes para acceder a Cu(I) es mediante la reducción in situ de sales de cobre (II) como CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O o acetato de cobre, usando ascorbato de sodio como agente reductor en una mezcla de varios disolventes, este método reduce de manera constante Cu(II) a Cu(I), lo que mantiene significativamente altos los niveles del catalizador.

<sup>54</sup> 48. BOCK, V. D., HIEMSTRA, H. & Van MAARSEVEEN, J. H. Cu<sup>I</sup>-Catalyzed Alkyne-Azide 'Click' Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 51–68 2006

<sup>55</sup> MELDAL, M. & TORNØE, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* 108, 2952–3015 2008

<sup>56</sup> THIRUMURUGAN, P., MATOSIUK, D. & JOZWIAK, K. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications. *Chem. Rev.* 113, 4905–4979 2013

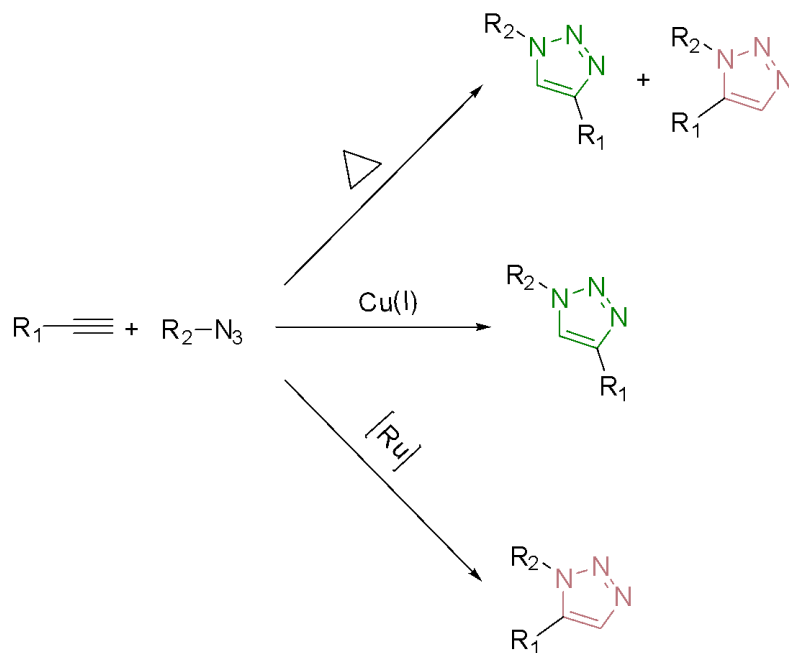
<sup>57</sup> TOTOBENAZARA, J. & BURKE, A. J. New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications. *Tetrahedron Lett.* 56, 2853–2859 2015

<sup>58</sup> MIURA, M., ENNA, M., OKURO, K. & NOMURA, M. Copper-catalyzed reaction of terminal alkynes with nitrones. Selective synthesis of 1-aza-1-buten-3-yne and 2-azetidinone derivatives. *J. Org. Chem.* 60, 4999–5004 1995

<sup>59</sup> TOTOBENAZARA, J. & BURKE, A. J. *Op. Cit.*

Son muchos los estudios que reportan la síntesis de derivados triazólicos a través de esta metodología.

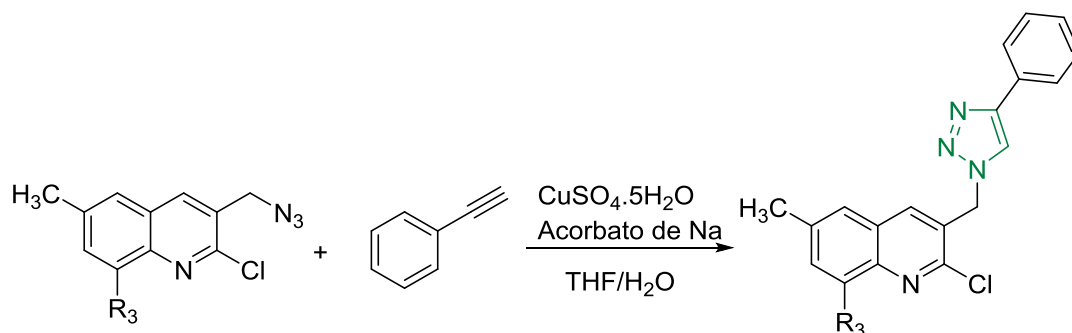
### Esquema 8. Síntesis de triazoles usando diferentes catalizadores



En 2012 por ejemplo, Glowacka y colaboradores reportaron la síntesis de nuevos derivados triazólicos (47) a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por el sulfato de cobre pentahidratado en presencia de ascorbato de sodio, usando como disolvente una mezcla etanol/agua (Esquema 9)<sup>60</sup>.

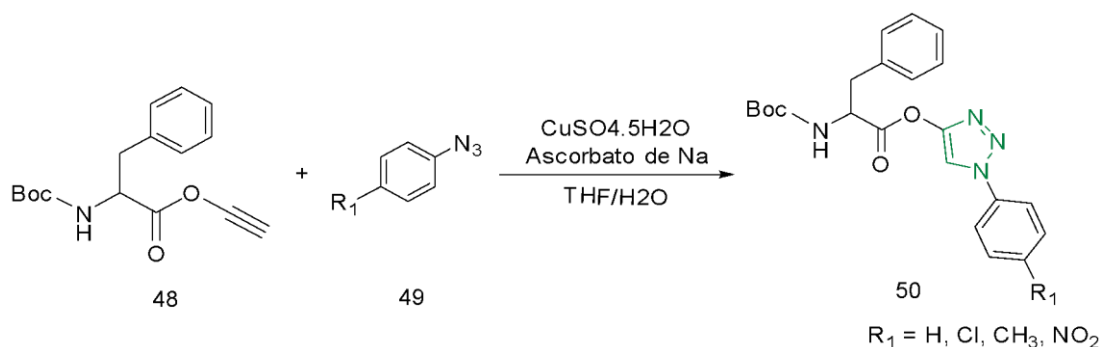
<sup>60</sup> GŁOWACKA, I. E., BALZARINI, J. & WRÓBLEWSKI, A. E. The synthesis, antiviral, cytostatic and cytotoxic evaluation of a new series of acyclonucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. Eur. J. Med. Chem.70, 703–722 2013

**Esquema 9. Síntesis de triazoles (47) mediada por ascorbato de sodio y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .**



Recientemente un grupo de investigadores reportó la síntesis de nuevos híbridos de aminoácidos con 1,2,3-triazoles (50) a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre ésteres de propargilo (48) y las respectivas aril-azidas (49), la reducción del sulfato de cobre pentahidratado se llevó a cabo en presencia de ascorbato de sodio generando así el Cu (I) catalizador. Los compuestos se obtuvieron con porcentaje de rendimiento mayores al del 95% y resultaron ser agentes con actividad antileishmaniasis y (Esquema 10) <sup>61</sup>.

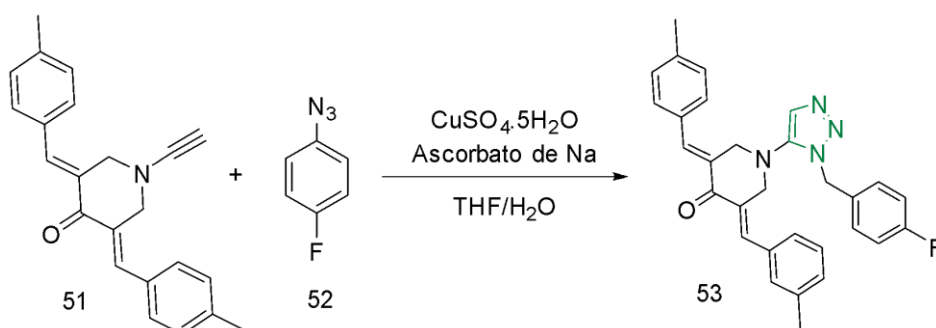
**Esquema 10. Síntesis de híbridos aminoácido- triazol (50) mediada por ascorbato de sodio y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .**



<sup>61</sup> MASOOD, M. M. et al. Anti-leishmanial and cytotoxic activities of amino acid-triazole hybrids: Synthesis, biological evaluation, molecular docking and in silico physico-chemical properties. Bioorg. Med. Chem. Lett.27, 1886–1891 2017

Por otro lado, en un estudio realizado por Mandalapu y colaboradores, se llevó a cabo la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos derivados conjugados de monocarbonil curcumina-1,2,3-triazol. La formación del 1,2,3-triazol se dio a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un fragmento acetilénico (51) y bencilazidas (52) esta fue mediada por ascorbato de sodio y sulfato de cobre pentahidratado. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y los tiempos de reacción no superaron las dos horas. La mayoría de los compuestos híbridos de las series exhibieron una potente actividad contra cáncer de mama y próstata (Esquema 11) <sup>62</sup>. Además de los anteriores ejemplos, existe una gran cantidad de reportes que demuestran que la síntesis de 1,2,3-triazoles a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos terminales y azidas, representa una de las formas más sencillas y eficaces para acceder a estos núcleos heterocíclicos.

**Esquema 11. Síntesis de híbridos monocarbonil curcumina-1,2,3-triazol (53) vía reacción de cicloadición 1,3-Dipolar.**

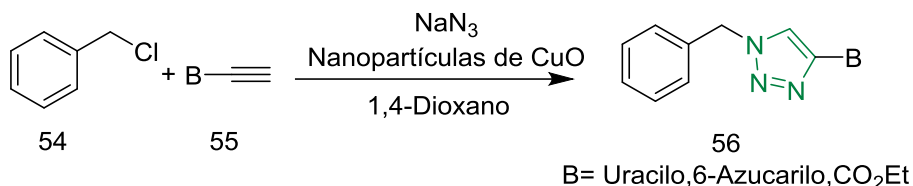


Por su parte Elayadi y colaboradores demostraron que es posible acceder a núcleos de 1,2,3-triazol a través de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre etil propiolato (54) en y una bencil azida (55) en presencia de 5% de nanopartículas de CuO un diámetro promedio de 2.5-3.7 nm como un catalizador eficiente y reciclable. Esta

<sup>62</sup> MANDALAPU, D. et al. Synthesis and biological evaluation of some novel triazole hybrids of curcumin mimics and their selective anticancer activity against breast and prostate cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 4223–4232 2016

reacción de cicloadición se dio usando como disolvente una mezcla dioxano/H<sub>2</sub>O como disolvente (Esquema 12) <sup>63</sup>.

**Esquema 12. Síntesis de 1,2,3-triazoles (56) usando nanopartículas de cobre.**



Generalmente, las reacciones de cicloadición ocurren a través de un proceso concertado. Sin embargo, algunas medidas experimentales de la cinética de esta reacción demuestran que la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por Cu (I) transcurre a través de un mecanismo por pasos. El mecanismo propuesto para la misma indica que la reacción comienza con el acoplamiento tipo  $\pi$  de un dímero de cobre (I) al fragmento alquílico, lo que facilita la desprotonación de dicho fragmento conduciendo a la formación del acetiluro de cobre. Dicho acetiluro coordina con la azida presente en medio de reacción, favoreciendo así la formación de un único regioisómero, en este caso el 1,4-disustituido. Posteriormente, a través de un estado de transición hexacíclico, que luego se contrae, se da lugar al complejo triazolil-cobre, cuya protonación conduce a la formación y liberación del respectivo 1,2,3-triazol (Esquema 13) <sup>64 65 66</sup>.

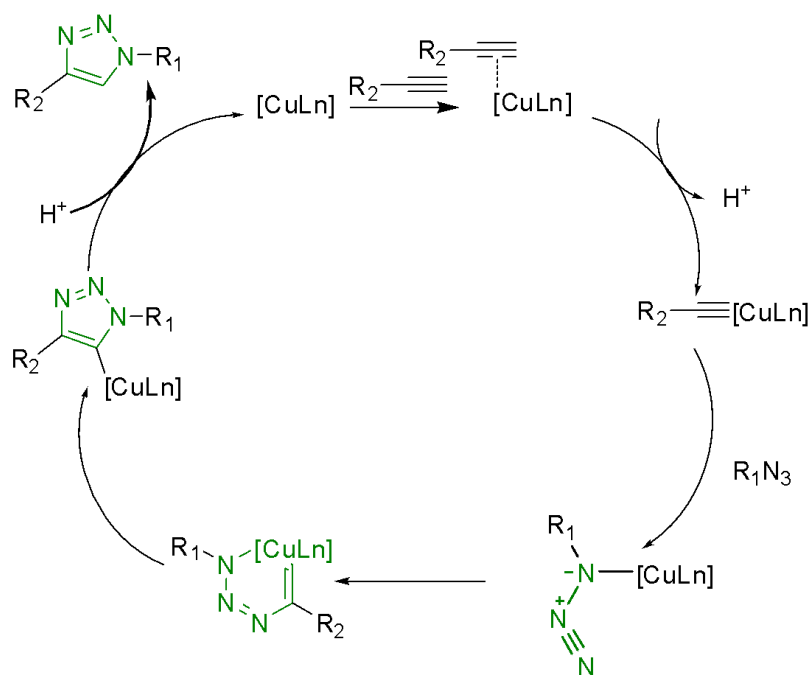
<sup>63</sup> HERAVI, M., HAMIDI M., H. & ZADSIRJAN, V. Recent applications of click reaction in the syntheses of 1, 2, 3-triazoles. *Curr. Org. Synth.* 11, 647–675 2014

<sup>64</sup> SAAG, M. S. & DISMUKES, W. Op. Cit.

<sup>65</sup> JIN, T., KAMIJO, S. & YAMAMOTO, Y. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Unsubstituted 1,2,3-Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3789–3791 2004

<sup>66</sup> SUÁREZ, A. Reacciones de cicloadición 1, 3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. in *Anales de Química* 108, 2012

**Esquema 13. Mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales.**



Usando este mecanismo, Kuntala y colaboradores sintetizaron nuevos híbridos benzoxepina-1,2,3-triazol (59) con el fin de evaluar su actividad farmacológica como potentes agentes antibacterianos y anticancerígenos. Los compuestos evaluados presentaron actividad citotóxica potente en cáncer de colón y pulmón además de su potente actividad como agentes antibacterianos (Esquema 14) <sup>67</sup>.

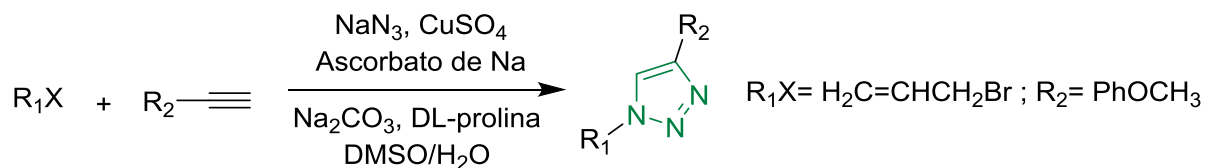
**Esquema 14. Síntesis de derivados benzoxepina-1,2,3-triazol (59).**



<sup>67</sup> KUNTALA, N. et al. Novel benzoxepine-1,2,3-triazole hybrids: synthesis and pharmacological evaluation as potential antibacterial and anticancer agents. *MedChemComm*6, 1612–1619 2015

Otros investigadores han reportado la síntesis de 1,2,3-Triazoles a través de una metodología one-pot. Aafort y colaboradores llevaron a cabo la síntesis one-pot de algunos derivados de 1,2,3-Triazol (60) con el fin de evaluar su actividad antibiótica, obteniendo buenos rendimientos de reacción y compuestos biológicamente activos. Este tipo de reacciones tiene como ventajas la generación in situ de la azida respectiva y de sales de cobre (I) que catalizan la reacción, obteniendo rendimientos de reacción entre 46 y 96% (Esquema 15) <sup>68</sup>.

**Esquema 15. Síntesis de 1,2,3-triazoles (60) con actividad antibiótica**



Todos estos estudios demuestran que efectivamente los triazoles y sus derivados, son compuestos de gran interés biológico y que, además, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es la metodología más eficiente para acceder a dichos compuestos.

<sup>68</sup> AUFORT, M., HERSCOVICI, J., BOUHOURS, P., MOREAU, N. & GIRARD, C. Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 1195–1198 2008

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y caracterizar estructuralmente una nueva serie de híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol utilizando las metodologías sintéticas clásicas que involucran la reacción de condensación-ciclocondensación intramolecular y la cicloadición 1,3-dipolar.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Acceder al núcleo metil-tiazolidín-4-carboxilato a través de una reacción de condensación-ciclocondensación intramolecular entre el éster metílico de la (R)-(+)-cisteína y los diferentes (aril) aldehídos **3a-c**.
- Sintetizar por medio de una reacción de N-acilación mediada por *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) o dicitclohexilcarbodiimida (DCC) los diferentes derivados *N*-propiolil-metil-tiazolidín-4-carboxilatos **4a-c** utilizando los precursores **3a-c** y ácido propiólico.
- Obtener los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre los derivados *N*-propiolil-metil-tiazolidín-4-carboxilatos **4a-c** y las respectivas azidas previamente sintetizadas.
- Caracterizar cada uno de los compuestos obtenidos en las diferentes etapas por los métodos espectrométricos y espectroscópicos disponibles como infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (ESI-MS) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional).
- Preparar cantidades representativas de todos los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol sintetizados para enviar a bioensayos de citotoxicidad *in vitro*.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 MATERIALES Y REACTIVOS

La síntesis de cada uno de los compuestos propuestos fue llevada a cabo usando reactivos obtenidos de las compañías Merck y Aldrich; estos se emplearon sin purificaciones adicionales. Los disolventes usados fueron destilados y secados previos a su uso. El monitoreo de las reacciones y su respectivo control se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) y se empleó una cámara UV-Vis a longitudes de onda de 254 y 366 nm. Adicionalmente, la purificación de cada compuesto se hizo mediante cromatografía en columna (CC) usando como soporte sólido sílica gel de 60 Mesh y mezclas éter de petróleo/acetato de etilo como eluyentes.

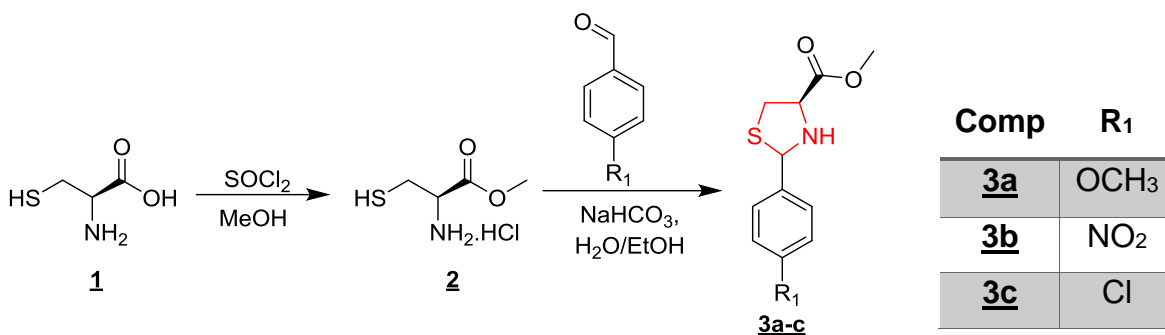
### 4.2 EQUIPOS

Para la obtención de los espectros infrarrojos (IR) se usó un equipo FR-IR Bruker Tensor 27 con celda Bruker ATR Platinum. El análisis de espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) se realizó en un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con analizador de trampa iónica (IT) inyectando la muestra se hizo de manera directa; este equipo operó en Modo Full Scan positivo a 4500 V y 300 °C en el capilar y se empleó nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi. Por su parte la obtención de los espectros de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, DEPT 135, COSY, HSQC) se hizo mediante un equipo Bruker Avance de 400 MHz empleando cloroformo deuterado como disolvente, cuya señal fue usada como referencia para ajustar los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) expresados en ppm. Los valores de las

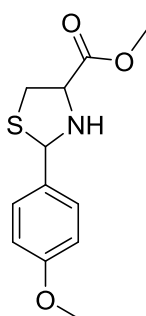
constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hertzios (Hz) y para la multiplicidad de las señales se utilizan las siguientes abreviaturas (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes de dobletes, a (td) triplete de dobletes y (m) multiplete.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS TIAZOLIDIN-4-METILCARBOXILATOS **3a-c**

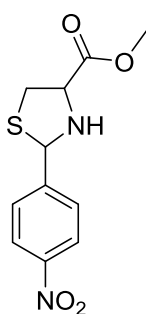


Para llevar a cabo la síntesis de los derivados tiazolidin-4-metilcarboxilatos **3a-c**, primero se disolvió la R-(+)-cisteína (1 mmoles) en etanol y en un baño de hielo, luego se agregó cloruro de tionilo (2.5 mmoles) manteniendo agitación constante. Después de agregar el cloruro de tionilo se llevó la mezcla a refluxo durante aproximadamente 5 horas y cumplido este tiempo se extrajo el solvente a través de una destilación a presión reducida. Una vez terminado este proceso, el crudo de reacción obtenido se disolvió en una mezcla etanol-agua 70/30 y se agregó lentamente bicarbonato de sodio (2.5 mmoles) y posteriormente el respectivo aril aldehído (2 mmoles). La reacción se dejó en agitación y temperatura constante durante aproximadamente 12 horas. Cumplido ese tiempo se realizó una extracción líquido-líquido y los compuestos obtenidos correspondientes a los derivados tiazolidin-4- metilcarboxilatos **3a-c** se purificaron mediante cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas Acetato de etilo-Éter de petróleo como eluyentes. El proceso de reacción se monitoreó a través de cromatografía en capafina.



### 5.1.1 (4R)-Metil 2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (3a)

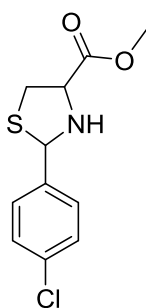
Empleando 1.00 g (8.25 mmoles) de R-(+)-cisteína, 1.5 mL (20.6 mmoles) de cloruro de tionilo, 1.82 g (20,6 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub> y 2 mL (16.4 mmoles) de anisaldehído, se obtuvieron 1.7 g (6.7 mmoles) de un aceite amarillo correspondiente a una mezcla de diastereoisómeros del compuesto **3a,d.r** (68:32). **Rto.** 81 %. **IR**(ATR): 3308, 2952, 1776, 1242 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.11 (1H, dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 5-Ha), 3.45 (1H, dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 5-Hb), 3.79 (3H,s,4-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (3H,s, OCH<sub>3</sub>, éster), 4.00 – 3.94 (1H, m, 4-H), 5.76 (1H, s, 2-H), 6.89 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.45 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):39.28 (5-C),52.63 (OCH<sub>3</sub>, éster),55.35 (4-OCH<sub>3</sub>),65.48 (4-C), 72.31(2-C), 114.05 (2,6-Ar-C),128.73 (3,5-Ar-C),130.09 (1-Ar-C), 159.88(4-Ar-C), 171.70 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.23 (1H, dd, *J* =10.7, 5.5 Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s,4-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>, éster), 4.24 (1H, dd, *J* = 7.1, 5.6 Hz, 4-H), 5.29 (1H,s, 2-H), 6.86 (2H,d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.41 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):38.08 (5-C), 52.59 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.33 (4-OCH<sub>3</sub>), 64.26 (4-C), 70, 60 (2-C) 113.80 (2,6-Ar-C), 128.28 (3,6- Ar-C), 132.86 (1-Ar-C), 159.34 (4-Ar-C), 172.33 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 253.5 [M+H]<sup>+</sup>, 275.5 [M+Na]<sup>+</sup>, 528.92[2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (253.32 g/mol).



### 5.1.2 (4R)-Metil 2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3b)

Empleando 1.00 g (8.25 mmoles) de R-(+)-cisteína, 1.5 mL (20.6 mmoles) de cloruro de tionilo, 1.80 g (20,4 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub> y 2.5 g (16.5 mmoles) de 4-nitrobenzaldehído, se obtuvieron 1.9 g (7.1 mmoles) de un aceite naranja correspondiente a una mezcla de diastereoisómeros del compuesto **3b, d.r** (56:44)**Rto.** 86 %. **IR**(ATR): 3332, 2952, 1736, 1517, 1204 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.79 – 2.73 (2H, m, 5-H). 3.42 (3H, s, OCH<sub>3</sub>, éster), 3.69-3.73 (1H, m, 4-H), 5.50 (1H, s, 2-H), 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.77 (2H, d, *J* = 8.8 Hz,

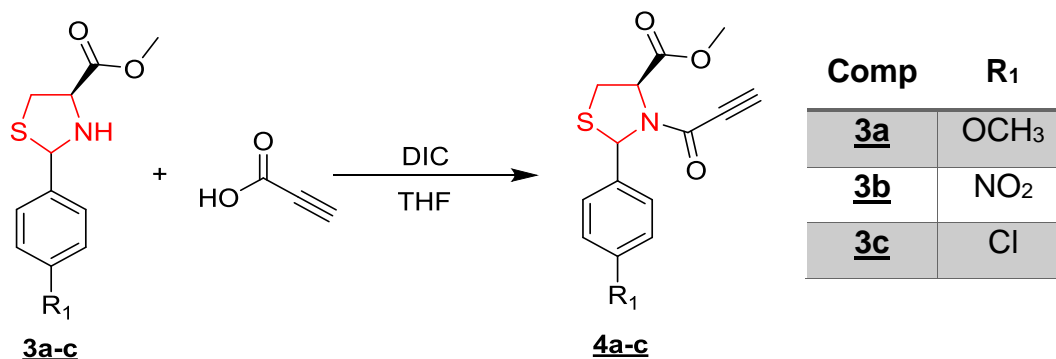
3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 38.56 (5-C), 53.13 (OCH<sub>3</sub>, éster), 64.60 (4-C), 69.53 (2-C), 124.00 (2,6-Ar-C), 128.01 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 146.01 (1-Ar-C), 148.31 (4-Ar-C), 172.23 (C=O, éster). **Diastereoisómero β** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.99 (1H, dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.10 (1H, dd, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.43 (3H, s, OCH<sub>3</sub>, éster), 3.64 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 4-H), 5.23 (1H, s, 2-H), 7.31 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.83 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 39.49 (5-C), 53.14 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.89 (4-C), 71.46 (2-C), 124.23 (2,6-Ar-C), 128.90 (3,5-Ar-C), 147.68 (1-Ar-C), 149.96 (4-Ar-C), 171.70 (C=O). **ESI-EM** (*m/z*): 269 [M+H]<sup>+</sup>, 291 [M+Na]<sup>+</sup>, 558 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (268.29 g/mol).



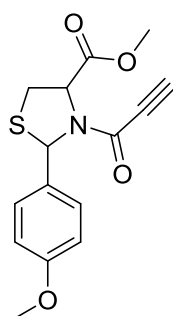
### 5.1.3 (4R)-Metil 2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (3c)

Empleando 1.00 g (8.25 mmoles) de R-(+)-cisteína, 1.5 mL (20.6 mmoles) de cloruro de tionilo, 1.80 g (20,4 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub> y 2.3 g (16.4 mmoles) de *p*-clorobenzaldehído, se obtuvieron 1.5 g (5.8 mmoles) de un aceite amarillo correspondiente a una mezcla de diastereoisómeros del compuesto **3c,d.r** (60:40) **Rto.** 70 %. **IR**(ATR): 3337, 2962, 1724, 759 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.11 (1H, dd, *J* = 10.3, 8.9 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.47 (1H, dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>, éster), 3.98 (1H, dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 4-H), 5.52 (1H, s, 2-H), 7.34 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.47 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 39.24 (5-C), 52.70 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.51 (C-4), 71.80 (C-2), 128.54 (2,6-Ar-C), 128.88 (3,5-Ar-C), 130.93 (1-Ar-C), 136.71 (4-Ar-C), 172.12 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.18 (1H, dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.38 (1H, dd, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>, éster), 4.14 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 4-H), 5.79 (1H, s, 2-H), 7.29 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.42 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 38.12 (5-C), 52.66 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.51 (4-C), 69.91 (2-C), 128.36 (2,6-Ar-C), 128.92 (3,5-Ar-C), 129.48 (1-Ar-C), 134.51 (4-Ar-C), 171.52 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 257.5 [M+H]<sup>+</sup>, 279.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 536.8 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S (257.74 g/mol).

## 5.2 PREPARACIÓN DE DERIVADOS TIAZOLIDIN-4- METILCARBOXILATOS PROPIOLILADOS 4a-c

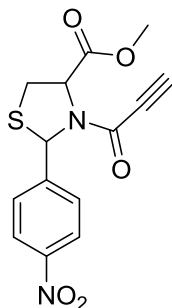


Los compuestos 4a-c se sintetizaron disolviendo el respectivo precursor 3a-c (1mmol) en 10 mL de tetrahidrofuranoy llevando esta mezcla a baño de hielo durante 10 minutos. Seguidamente se adicionó el ácido propiólico (1.3 mmol) y luego de otros 10 minutos de agitación vigorosa se agregó la N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) (1.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. Finalizado este tiempo se realizó una filtración por gravedad usando como solvente de lavado acetonitrilo (frio), esto con el fin de eliminar la mayor cantidad de urea que se obtiene como el subproducto típico de reacción. El filtrado obtenido, el cual correspondiente al compuesto de interés (derivados 4a-c) fue purificado mediante cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas Acetato de etilo-Éter de petróleo como eluyentes.



**5.2.1 (4R)-Metil-2-(4-metoxifenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (4a).** Empleando 1.5 g (5.92 mmoles) del compuesto 3a, 0.5 mL (8.12 mmoles) de ácido propiólico y 1.2 mL (7.7 mmoles) de DIC, se obtuvieron 1.4 g (4.9 mmoles) del compuesto 4a como una mezcla de diastereoisómeros, cuyo aspecto era un aceite viscoso translucido, **d.r**(65:35). **Rto**:77 %. **IR** (ATR): 2954, 2107, 1735, 1638, 1372 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.02 (1H,

s, C≡CH). 3.32-3.36 (2H, m, 5-H), 3.64-3.68 (3H, m, OCH<sub>3</sub>, éster), 3.64-3.68 (3H, m, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.89-4.94 (1H, m, 4-H), 6.33 (1H, s, 2-H), 6.81 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.48 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 32.36 (5-C), 52.78 (4-OCH<sub>3</sub>), 55.23 (OCH<sub>3</sub>, éster), 63.33 (4-C), 67.25 (2-C), 75.58 (C≡CH), 80.72 (C≡CH), 113.74 (2,6-Ar-C), 128.12 (3,5-Ar-C), 131.90 (1-Ar-C), 152.05 (4-Ar-C), 159.41 (C=O, amida), 170.01 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.16 (1H, s, C≡CH), 3.27 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.17-3.22 (1H, m, 5-H<sub>b</sub>), 3.64-3.68 (3H, m, OCH<sub>3</sub>, éster), 3.64-3.68 (3H, m, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.92 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 4-H), 6.21 (1H, s, 2-H), 6.77 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.42 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 33.33 (5-C), 52.96 (4-OCH<sub>3</sub>), 55.21 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.04 (4-C), 65.81 (2-C), 76.09 (C≡CH), 79.02 (C≡CH), 113.60 (2,6-Ar-C), 128.56 (3,5-Ar-C), 131.16 (1-Ar-C), 151.72 (4-Ar-C), 159.38 (C=O, amida), 169.53 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 305.5 [M+H]<sup>+</sup>, 327.5 [M+Na]<sup>+</sup>, 633.0 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S (305.35 g/mol)

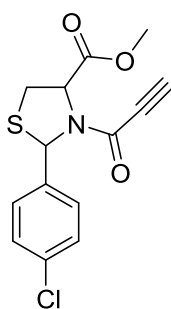


### 5.2.2 (4R)-Metil-2-(4-nitrofenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4b**).

Empleando 1.7 g (6.34 mmoles) del compuesto **3a**, 0.5 mL (8.12 mmoles) de ácido propiólico y 1.3 mL (8.24 mmoles) de DIC, se obtuvieron 1.8 g (5.6 mmoles) del compuesto **4b** como una mezcla de diastereoisómeros correspondiente a un sólido Amarillo, **d.r** (56:44). **Rto** 88%. **IR** (ATR): 2952, 2108, 1742, 1641, 1519 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

(ppm): 2.99 (1H, s, C≡CH), 3.23 (1H, dd, *J* = 12.2, 8.1 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.50 (1H, dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.01 (1H, dd, *J* = 7.9, 6.9 Hz, 4-H), 6.48 (1H, s, 2-H), 7.86 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 8.24 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 3,5-H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 33.86 (5-C), 53.12 (OCH<sub>3</sub>, éster), 63.65 (4-C), 66.59 (2-C), 75.37 (C≡CH), 80.77 (C≡CH), 123.90 (2,6-Ar-C), 127.57 (3,5-Ar-C), 145.49 (1-Ar-C), 147.36 (4-Ar-C), 151.80 (C=O, amida), 169.40 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.17 (1H, s, C≡CH), 3.37-3.44 (2H, m, 5-H), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>, éster), 5.28 (1H, dd, *J* = 6.6, 4.5 Hz, 4-H), 6.32

(1H,s, 2-H), 7.75 (2H,d,  $J = 8.8$  Hz, 2,6- $H_{Ar}$ ), 8.19 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 3,5- $H_{Ar}$ ).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 32.60 (5-C), 53.31( $OCH_3$ , éster), 65.12 (4-C), 65.55 (2-C), 75.63 ( $C\equiv CH$ ),79.42( $C\equiv CH$ ), 123.70 (2,6- $Ar-C$ ), 127.98 (3,5- $Ar-C$ ), 144.45 (1- $Ar-C$ ), 147.69 (4- $Ar-C$ ), 151,84 (C=O, amida),169.81(C=O, éster). **CG-EM (EI-70 Ev)**, $t_R$  (13.365 min), (**m/z**, %) :320.0 ( $M^+$ , 1%), (53.0, 100%), (267.0, 50%), (89.0, 40%)  $C_{14}H_{12}N_2O_5S$  (320.32 g/mol).

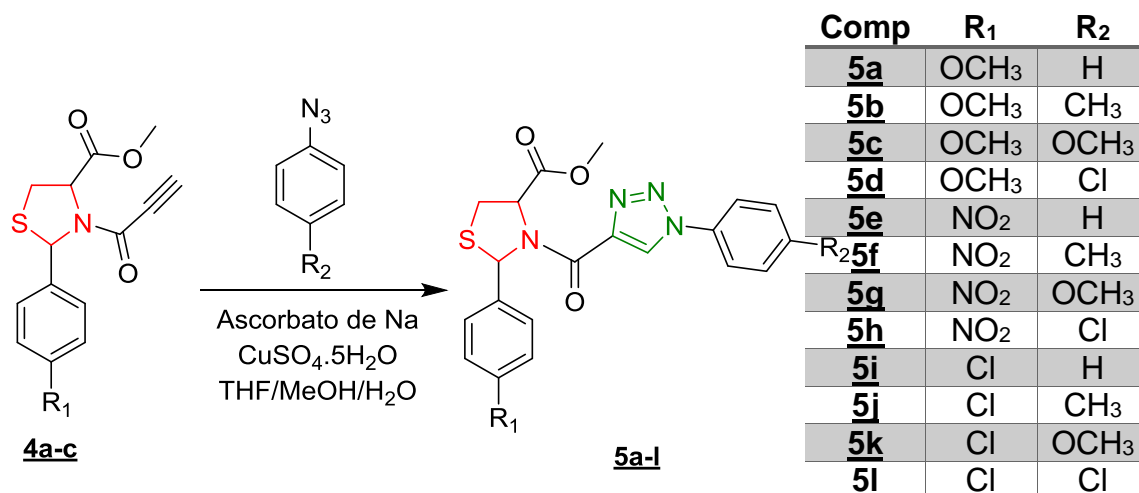


### 5.2.3 (4R)-Metil-2-(4-clorofenil)-3-propiolol-tiazolidin-4-

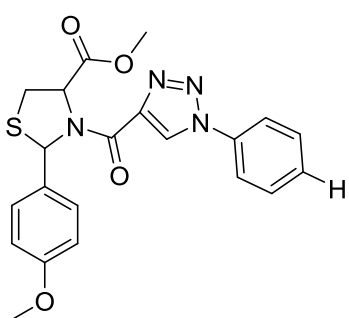
**carboxilato (4c)**. Empleando 1.3 g (5.0 mmoles) del compuesto 3c, 0.4 mL (6.5 mmoles) de ácido propiólico y 1 mL (6.5 mmoles) de DIC, se obtuvieron 1.3 g (4.2 mmoles) del compuesto **4c** como una mezcla de diastereoisómeros. Aceite amarillo, **d.r**(62:38)**Rto**: 83%, **IR**(ATR): 2954, 2197, 1335, 1638, 766  $cm^{-1}$ . **Diastereoisómero  $\alpha$** . $^{1}HRMN$  (400

MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (1H,s,  $C\equiv CH$ ), 3.24 (1H,dd,  $J = 12.1, 7.8$  Hz, 5-Ha), 3.37 (1H, dd,  $J = 12.1, 6.8$  Hz, 5-Hb), 3.81 (3H,s,  $OCH_3$  éster), 4.98 – 5.02 (1H, m, 4-H), 6.41 (1H, s, 2-H), 7.34 (2H,d,  $J = 8.5$  Hz, 2,6- $H_{Ar}$ ), 7.60 (2H,d,  $J = 8.3$  Hz, 3,5- $H_{Ar}$ ).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):32.47 (5-C), 52.91( $OCH_3$ , éster), 63.44 (4-C), 66.95 (2-C), 75.48 ( $C\equiv CH$ ), 80.51 ( $C\equiv CH$ ), 128.14 (2,6- $Ar-C$ ), 128.67 (3,5- $Ar-C$ ), 134.09 (1- $Ar-C$ ), 138.58 (4- $Ar-C$ ),151.95 (C=O, amida), 169.43(C=O, éster).**Diastereoisómero  $\beta$** . $^{1}H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.15 (1H,s,  $C\equiv CH$ ), 3.41 – 3.47 (2H,m, 5-H), 3.81 (3H,s,  $OCH_3$  éster), 5.26 (1H, dd,  $J = 6.1, 5.1$  Hz, 4-H), 6.29 (1H,s, 2-H), 7.30 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2,6- $H_{Ar}$ ), 7.52 (2H,d,  $J = 8.4$  Hz, 3,5- $H_{Ar}$ ). $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):33.55 (5-C), 53.08 ( $OCH_3$ , éster), 65.05 (4-C), 65.6 (2-C), 75.90 ( $C\equiv CH$ ), 78.99 ( $C\equiv CH$ ), 128.48 (2,6- $Ar-C$ ), 128.60 (3,5- $Ar-C$ ), 134.0 (1- $Ar-C$ ), 136.74(4- $Ar-C$ ), 151,78(C=O, amida), 169.88 (C=O, éster).**ESI-EM** (**m/z**):309.5[ $M+H$ ] $^+$ , 331.5[ $M+Na$ ] $^+$ , 641.0[ $M+Na$ ] $^+$ .  $C_{14}H_{12}ClNO_3S$ (309.77 g/mol).

### 5.3 SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOLES **5a-l**.



Para acceder a los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazoles **5a-l**, se disolvió el respectivo precursor metil-N-propiolitiazolidin-4-carboxilato **4a-c** (1mmol) en una mezcla THF/MeOH/H<sub>2</sub>O y se agregó la correspondiente arilazida (2mmol) manteniendo agitación vigorosa. Pasados 10 minutos de reacción se adicionó ascorbato de sodio (30%mol) y luego de 15 minutos se agregó sulfato de cobre (10% mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación constante y temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Terminado este tiempo se realizó una extracción líquido-líquido y el compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas Acetato de etilo-Éter de petróleo como eluyentes para obtener así los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol.

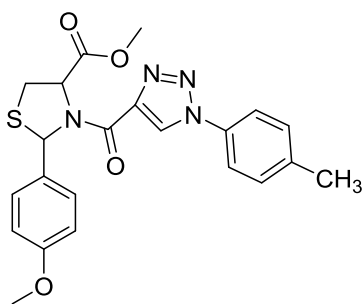


#### 5.3.1 (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5a**).

Empleando 0.3 g (0.98 mmoles) del compuesto 4a, 0.23 g (1.96 mmoles) de fenilazida, 0.06 g (0.29 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.02 g (0.098 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.35 g (0.82 mmoles) del

compuesto **5a** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite naranja; **d.r**(60:40). **Rto.** 84 %. **IR**(ATR): 3491, 2953, 1752, 1632, 1377  $\text{cm}^{-1}$ . **Diastereoisómero  $\alpha$ .<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.55 – 3.43 (2H, m, 5-H), 3.77 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 6.22 (1H, dd,  $J = 6.2, 3.9$  Hz, 4-H), 6.47 (1H, s, 2-H), 7.56 – 7.39 (5H, m, H-Ar<sub>2</sub>), 7.72 – 7.59 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.55 (1H, s, 5'-H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 34.67 (5-C), 52.96 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.25 (4-OCH<sub>3</sub>), 64.60 (4-C), 68.28 (2-C), 113.65 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 120.70 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 127.12 (4'-C), 128.79 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 129.51 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 129.98 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 130.91 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 136.30 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 144.78 (5'-C), 159.27 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 159.50 (C=O, amida), 171.16 (C=O, éster). **Diastereoisómero  $\beta$ .<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (1H, dd,  $J = 11.8, 9.2$  Hz, 5-Ha). 3.39 (1H, dd,  $J = 12.0, 6.6$  Hz, 5-Hb), 3.72 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.10 (1H, dd,  $J = 8.8, 7.1$  Hz, 4-H), 6.93 – 6.76 (5H, m, H-Ar<sub>2</sub>), 7.72 – 7.59 (1H, m, 2-H), 7.72 – 7.59 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.42 (1H, s, 5'-H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31.13 (5-C), 52.74 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.25 (4-OCH<sub>3</sub>), 65.41 (4-C), 66.58 (2-C), 113.52 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 120.60 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.31 (5'-C), 128.14 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 129.41 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 129.92 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.03 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 136.30 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 143.72 (4'-C), 158.99 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 159.93 (C=O, amida), 170.33 (C=O, éster). **ESI-EM** ( $m/z$ ): 424.8 [M+H]<sup>+</sup>, 446.8[M+Na]<sup>+</sup>, 4871.2 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (424.47 g/mol).

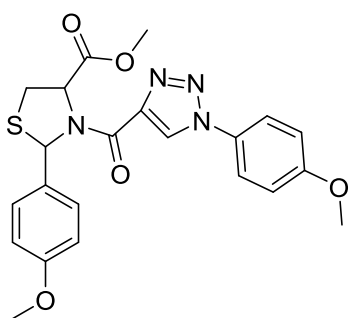
**5.3.2 (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5b**).** Empleando 0.3 g (0.98 mmoles) del



compuesto 4a, 0.27 g (2 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.07 g (0.34mmoles) de ascorbato de sodio y 0.02 g (0.098 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.33 g (0.75mmoles) del compuesto **5b** como una mezcla de diastereoisómeros, Aceite amarillo, **d.r**(60.:40). **Rto.** 77 %. **IR**(ATR): 3467, 2953, 1752, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

**Diastereoisómero  $\alpha$ .<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>), 3.55 – 3.44 (2H, m, 5-H), 3.77 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 6.23 (1H, dd,  $J = 6.4, 4.0$  Hz, 4-H), 6.48 (1H, s, 2-H), 7.34 – 7.26 (4H, m, H-Ar<sub>2</sub>), 7.70-7.46 (4H, m,

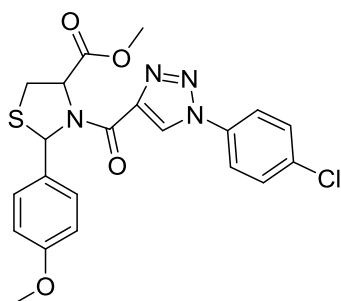
H-Ar<sub>1</sub>), 8.51 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):21.16 (4-CH<sub>3</sub>), 34.56 (5'-C), 52.94 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.24 (4-OCH<sub>3</sub>), 64.59 (4-C), 68.25 (2-C), 113.64 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 120.59 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 127.05 (5'-C), 128.79 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 130.46 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 130.95 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 134.00 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 139.75 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 144.65 (4'-C), 159.26 (C=O, amida), 159.55 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 171.18 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2, 40 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>), 3.20 (1H, dd, *J* = 11.7, 9.3 Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.7 Hz, 5-Hb), 3.73 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.10 (1H, dd, *J* = 8.8, 7.0 Hz, 4-H), 6.81 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 6.86 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.70-7.46 (1H, m, 2-H), 7.70-7.46 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.38 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):21.16 (4-CH<sub>3</sub>), 31.11 (5-C), 52.72 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.24 (4-OCH<sub>3</sub>), 65.39 (C-4), 66.56 (C-2), 113.51 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 120.49 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.27 (5'-C), 128.13 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 130.39 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.10 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 133.96 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 139.63 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 143.59 (4'-C), 158.96 (C=O, amida), 159.97 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 170.36 (C=O, éster). **ESI-EM** (m/z):438.9[M+H]<sup>+</sup>, 460.9[M+Na]<sup>+</sup>, 899.3[2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (438.50 g/mol).



### 5.3.3 (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)thiazolidin-4-carboxilato (**5c**).

Empleando 0.3 g (0.98 mmoles) del compuesto 4a, 0.30 g (1.96 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.06 g (0.29 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.03 g (0.12 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.25 g (0.55 mmoles) del compuesto **5c** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido blanco, **d.r**(60:40). **p.f.**: 150°C; **Rto.** 57 %. **IR**(ATR): 3121, 2945, 1737, 1625, 1218 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 – 3.45 (2H, m, 5-H), 3.77 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>1</sub>), 3.84 (3H, OCH<sub>3</sub> éster), 3.84 (3H, 4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>2</sub>), 6.22 (1H, dd, *J* = 6.0, 4.2 Hz, 4-H), 6.48 (1H, s, 2-H), 7.03 – 6.78 (4H, m, H-Ar<sub>2</sub>), 7.68 – 7.49 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.45 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):34.68 (5-C), 52.92 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.24 (4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>1</sub>), 55.67 (4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>2</sub>), 64.59 (4-C), 68.23 (2-C), 113.64 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 114.95 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 122.30 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 127.10 (5'-C),

128.79 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 129.64 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 131.00 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 144.61 (4'-C), 159.26 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 159.55 (C=O, amida), 160.29 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 171.20 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.20 (1H, dd, *J* = 11.7, 9.4 Hz, 5-Ha), 3.38 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 5-Hb), 3.73 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>1</sub>), 3.84 (3H, OCH<sub>3</sub>, éster), 3.84 (3H, 4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>2</sub>), 5.10 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.9 Hz, 4-H), 7.03 – 6.78 (4H, m, Ar<sub>2</sub>-H), 7.68 – 7.49 (1H, m, 2-H) 7.68 – 7.49 (4H, m, Ar<sub>1</sub>-H), 8.33 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 31.10 (5-C), 52.71 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.24 (4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>1</sub>), 55.67 (4-OCH<sub>3</sub>-Ar<sub>2</sub>), 65.38 (4-C), 66.55 (5-C), 113.50 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 114.89 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 122.20 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.33 (5'-C), 128.13 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 129.64 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 133.16 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 143.55 (4'-C), 158.96 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 159.96 (C=O, amida), 160.21 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 170.37 (C=O, éster). **ESI-EM**(*m/z*): 454.8[M+H]<sup>+</sup>, 476.8[M+Na]<sup>+</sup>, 931.2[2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (454.50 g/mol).

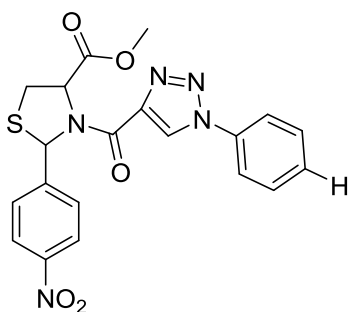


#### 5.3.4 (4R)-Metil-3-(1-(p-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)thiazolidin-4-carboxilato

**(5d).** Empleando 0.3 g (0.98 mmoles) del compuesto 4a, 0.31 g (2 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.05 g (0.28 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.02 g (0.098 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.4 g (0.87 mmoles) del

compuesto **5d** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido cristalino incoloro, **d.r**(60:40). **p.f.**: 168°C; **Rto.** 88 %. **IR**(ATR): 3133, 2952, 1749, 1613 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.47-3.53 (2H, m, 5-H), 3.77 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 6.19 (1H, dd, *J* = 6.2, 4.3 Hz, 4-H), 6.48 (1H, s, 2-H), 6.78-6.89 (2H, m, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 7.44-7.53 (2H, m, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.56 – 7.68 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.55 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 34.68 (5-C), 52.99 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.27 (4-OCH<sub>3</sub>), 64.58 (4-C), 68.32 (2-C), 113.68 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 121.90 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 127.00 (5'-C), 128.78 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 130.22 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 130.86 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 134.78 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 135.47 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 145.07 (4'-C), 159.03 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 159.32 (C=O, amida), 171.12 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.20 (1H, dd, *J* = 11.7, 9.2 Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 11.9,

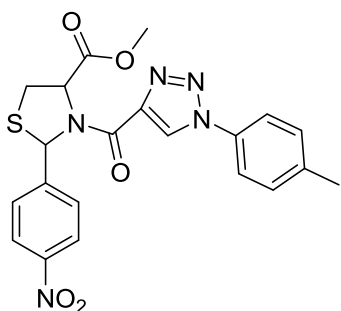
6.6 Hz, 5-Hb), 3.73 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.10 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 4-H), 5.29 (1H, s, 2-H), 6.78-6.89 (2H, m, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 7.44-7.53 (2H, m, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.56 – 7.68 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.42 (1H, s, 5'-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 31.14 (5-C), 52.77 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.27 (4-OCH<sub>3</sub>), 65.43 (4-C), 66.57 (2-C), 113.55 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 121.81 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.21 (5'-C), 128.14 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 130.16 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.22 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 134.78 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 135.33 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 143.99 (4'-C), 158.97 (4-Ar<sub>1</sub>-C) 159,7 (C=O, amida), 170.34 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 458.8 [M+H]<sup>+</sup>, 480.8 [M+Na]<sup>+</sup>, 916.2 [2M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (458.92 g/mol).



**5.3.5 (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5e).** Empleando 0.4 g (1.25mmoles) del compuesto **4b**, 0.30 g (2.5 mmoles) de fenilazida, 0.07 g (0.37 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.031 g (0.12 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.52 g (1.18mmoles) del compuesto **5e** como una mezcla de diastereoisómeros.

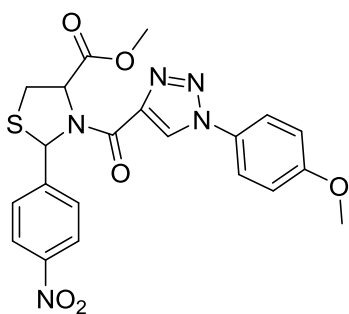
Sólido amarillo, **d.r**(60.:40), **p.f** 120°C. **Rto.** 95 %. **IR**(ATR): 3117, 2946, 1757, 1650, 1514 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.54 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 5-Hb), 3.59 (1H, dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 5-Ha), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 6.27 (1H, dd, *J* = 6.5, 3.8 Hz, 4-H), 6.51 (1H, s, 2-H), 6.42-7.74 (5H, m, H-Ar<sub>2</sub>), 7.90-8.22 (4H, m, H-Ar<sub>1</sub>), 8.55 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 35.07 (5-C), 53.19 (OCH<sub>3</sub>, éster) 64.70 (4-C), 67.85 (2-C), 120.73 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 123.69 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 127.18 (5'-C), 128.13 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 129.67 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 130.03 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 136.02 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 144.18 (4'-C), 146.60 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 147.50 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 159.64 (C=O, amida), 171.02 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.13 (1H, dd, *J* = 11.9, 10.3 Hz, 5-Ha), 3.42 (1H, dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 5-Hb), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.12 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 4-H), 6.42-7.74 (1H, m, 2-H), 6.42-7.74 (5H, m, H-Ar<sub>2</sub>), 7.90-8.22 (4H, m, Ar<sub>1</sub>-H), 8.56 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 30.86 (5-C), 52.93 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.81 (4-C), 66.08 (2-C), 120.61 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 123.60 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 127.06 (5'-C), 127.56

(3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 129.67 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 129.99 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 136.20 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 143.39 (4'-C), 147.22 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 149.22(4-Ar<sub>1</sub>-C) 159.60 (C=O, amida), 170.24 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 461.8 [M+H]<sup>+</sup>, 901.2 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (439.44 g/mol).



### 5.3.6 (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5f**).

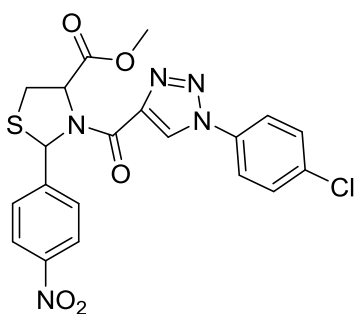
Empleando 0.4 g (1.25mmoles) del compuesto **4b**, 0.34 g (2.5 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.08 g (0.39mmoles) de ascorbato de sodio y 0.031g (0.12 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.3 g (0.66 mmoles) del compuesto **5f** como una mezcla de diastereoisómeros. Aceite Marrón, **d.r**(60:40). **Rto.** 53 %. **IR**(ATR): 3411, 2946, 1755, 1652 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α**. <sup>1</sup>**H**RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.42 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>), 3.53 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.58 (1H, dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.12 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.4 Hz, 4-H), 6.51 (1H, s, 2-H), 7.33 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 7.57 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.93 (2H, m, 2,6-HAr<sub>1</sub>), 8.16-8.22 (2H, m, 3,5-H-Ar<sub>1</sub>), 8.52 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>**CRMN**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 21.16 (4-CH<sub>3</sub>), 35.07 (5-C), 53.18 (OCH<sub>3</sub>, éster), 64.71 (4-C), 67.85 (2-C), 120.61 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 123.68 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 127.17 (5'-C), 128.13(3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 130.51 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 134.89 (1-Ar<sub>2</sub>-C) 139.96 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 144.01 (4'-C), 146.59 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 149.22 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 159, 76 (C=O, amida), 171.03 (C=O, éster). **Diastereoisómero β**. <sup>1</sup>**H** RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.40 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>), 3.13 (1H, dd, *J* = 11.9, 10.2 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.41 (1H, dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 6.27 (1H, dd, *J* = 6.3, 9.8 Hz, 4-H), 7.66 (1H, s, 2-H), 7.29 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 7.51 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.90-7.96 (2H, m, 2,6-HAr<sub>1</sub>), 8.16-8.18 (2H, m, 3,5-HAr<sub>1</sub>), 8.53 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>**CRMN**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 21.16 (4-CH<sub>3</sub>), 30.84 (5-C), 52.92 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.81 (C-4), 66.96 (C-2), 120.49 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 123.59 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 127.04 (5'-C), 127.56 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 130.47 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.76 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 139.92 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 143.19 (4'-C), 147.50 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 149.30 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 160, 09 (C=O, amida), 170.25 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 453.9 [M+H]<sup>+</sup>, 475.8 [M+Na]<sup>+</sup>, 929.22 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (453.47 g/mol).



### 5.3.7 (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5g**).

Empleando 0.4 g (1.25mmoles) del compuesto **4b**, 0.42 g (2.8 mmoles) de 4-metoxifenilazida, 0.07 g (0.37 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.030 g (0.12 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.49g (1.04mmoles) del compuesto **5g** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido Marrón, **d.r**(70:30).**p.f.**: 127-129 °C; **Rto.** 83%.**IRATR**): 3339, 2952, 1748, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .**Diastereoisómero  $\alpha$** . **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.58 (1H, dd,  $J = 12.2$ , 6.6 Hz, 5-Ha), 3.52 (1H, dd,  $J = 12.2$ , 3.8 Hz, 5-Hb), 3.85 (3H,s,  $\text{OCH}_3$ éster), 3.87 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3$ ), 6.26 (1H, dd,  $J = 6.4$ , 3.9 Hz, 4-H), 6.50 (1H, s, 2-H), 7.01 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz, 2,6- $\text{HAr}_2$ ), 7.59 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, 3,5- $\text{HAr}_2$ ), 7.90-7.95 (2H,m, 2,6- $\text{HAr}_1$ ), 8.15-8.19 (2H,m, 3,5- $\text{HAr}_1$ ), 8.46 (1H, s, H-triazol).  **$^{13}\text{CRMN}$** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  (ppm): 35.07 (5-C),53.16 ( $\text{OCH}_3$ ,éster),55.68 (4- $\text{OCH}_3$ ),64.70 (4-C),67.82 (2-C),115.00 (3,5- $\text{Ar}_2$ -C),122.33 (2,6- $\text{Ar}_2$ -C),123.67 (2,6- $\text{Ar}_1$ -C),127.20 (5'-C),128.12 (3,5- $\text{Ar}_1$ -C),129.50 (1- $\text{Ar}_2$ -C),143.96 (4'-C),146.65 (1- $\text{Ar}_1$ -C),149.29 (4- $\text{Ar}_1$ -C),159.75 (C=O, amida),160.42 (4- $\text{Ar}_2$ -C),171.05 (C=O, éster).**Diastereoisómero  $\beta$** . **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):3.40 (1H, dd,  $J = 12.1$ , 6.6 Hz, 5-Ha), 3.11 (1H, dd,  $J = 12.0$ , 10.3 Hz, 5-Hb), 3.83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$  éster), 3.86 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3$ ), 5.11 (1H, dd,  $J = 10.0$ , 6.6 Hz, 4-H), 7.65 (1H, s, 2-H), 6.98 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, 2,6- $\text{HAr}_2$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 3,5- $\text{HAr}_2$ ), 7.90-7.95 (2H,m, 2,6- $\text{HAr}_1$ ), 8.15-8.19 (2H, m,3,5- $\text{HAr}_1$ ),8.48 (1H, s, H-triazol). **$^{13}\text{CRMN}$** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  (ppm): 30.84 (5-C),52.91 ( $\text{OCH}_3$ , éster),55.68 (4- $\text{OCH}_3$ ),65.79 (4-C),66.08 (2-C),114.96 (3,5- $\text{Ar}_2$ -C),122.20 (2,6- $\text{Ar}_2$ -C),123.56 (2,6- $\text{Ar}_1$ -C),127.06 (5'-C),127.55 (3,5- $\text{Ar}_1$ -C),129.38 (1- $\text{Ar}_2$ -C),143.15 (4'-C),147.18 (1- $\text{Ar}_1$ -C), 147.47 (4- $\text{Ar}_1$ -C),159.70 (C=O, amida),160.33 (4- $\text{Ar}_2$ -C),170.26 (C=O, éster).**ESI-EM** ( $m/z$ ): 961.2 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  (469.47 g/mol).

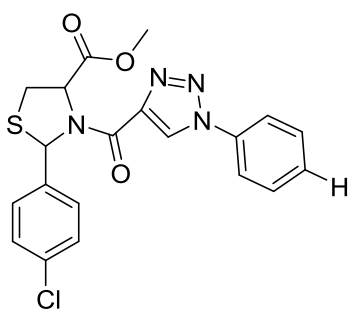
**5.3.8 (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5h**)**. Empleando 0.4 g (1.25mmoles) del



compuesto **4b**, 0.38 g (2.5 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.07 g (0.35mmoles) de ascorbato de sodio y 0.032g (0.13 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.44g (0.94 mmoles) del compuesto **5h** como una mezcla de diastereoisómeros. Aceite amarillo, **d.r**(60.:40).**Rto.** 75 %.  
**IR**(ATR): 3427, 2954, 2130, 1750, 1634  $\text{cm}^{-1}$ .

**Diastereoisómero  $\alpha$ .<sup>1</sup>RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 3.53 (1H, dd,  $J = 12.3, 3.9$  Hz, 5-Hb), 3.59 (1H, dd,  $J = 12.4, 6.6$  Hz, 5-Ha), 3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$  éster), 6.25 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.0$  Hz, 4-H), 6.51 (1H, s, 2-H), 7.52 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 7.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.60-7.68 (2H, m, 2,6-HAr<sub>1</sub>), 8.15-8.22 (2H, m, 3,5-HAr<sub>1</sub>), 8.53 (1H, s, H-triazol).<sup>13</sup>**CRMN**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 35.04 (5-C), 52.95 ( $\text{OCH}_3$ , éster), 64.68 (4-C), 67.87 (2-C), 121.91 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 123.69 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 127.11 (5'-C), 128.11 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 130.35 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 134.62 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 135.62 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 146.49 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 147.51 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 144.40 (4'-C), 159.46 (C=O, amida), 170.96 (C=O, éster).**Diastereoisómero  $\beta$ .<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.13 (1H, dd,  $J = 11.9, 10.2$  Hz, 5-Ha), 3.42 (1H, dd,  $J = 12.0, 6.6$  Hz, 5-Hb), 3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$  éster), 5.11 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.6$  Hz, 4-H), 7.59 (1H, s, 2-H), 7.94 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, 2,6-HAr<sub>2</sub>), 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 3,5-HAr<sub>2</sub>), 7.60-7.68 (2H, m, 2,6-HAr<sub>1</sub>), 8.15-8.22 (2H, m, 3,5-HAr<sub>1</sub>), 8.55 (1H, s, H-triazol).<sup>13</sup>**CRMN**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 30.84 (5-C), 53.21 ( $\text{OCH}_3$ , éster), 65.82 (4-C), 68.54 (2-C), 121.80 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 123.61 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 127.01 (5'-C), 127.53 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 130.20 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 134.52 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 135.7 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 147.23 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 149.14 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 143.56 (4'-C), 159.42 (C=O, amida), 170.17 (C=O, éster).**ESI-EM** ( $m/z$ ): 472. 0 [M+H]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$  (473.89 g/mol).

**5.3.9 (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-clorofenil)thiazolidin-4-carboxilato (5i).** Empleando 0.3 g (0.97 mmoles) del compuesto **4c**, 0.23 g (1.94 mmoles) de fenilazida, 0.06 g (0.30 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.024 g (0.097 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.35 (0.88 mmoles) del compuesto **5i** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido naranja, **d.r**(58:42).**p.f.** 114-116°C.**Rto.**



91%. IR(ATR): 3468, 2940, 1757, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

**Diastereoisómero  $\alpha$ .**  $^1\text{HRMN}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

3.52 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz, 5-H). 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$  éster),

6.23 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz, 4-H), 6.46 (1H, s, 2-H), 7.56 – 7.43

(5H, m,  $\text{HAr}_2$ ), 7.72 – 7.62 (4H, m,  $\text{HAr}_1$ ), 8.55 (1H, s, H-

triazol).  $^{13}\text{CRMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm):34.90 (5-C),

53.13 ( $\text{OCH}_3$ , éster), 64.71 (4-C), 68.11 (2-C), 120.80 (2,6- $\text{Ar}_2$ -C), 127.22 (5'-C),

128.44 (2,6- $\text{Ar}_1$ -C), 128.85 (3,5- $\text{Ar}_1$ -C), 129.59 (4- $\text{Ar}_2$ -C), 130.08 (3,5- $\text{Ar}_2$ -C), 133.83

(1- $\text{Ar}_1$ -C), 136.33 (1- $\text{Ar}_2$ -C), 137.69 (4- $\text{Ar}_2$ -C), 144.62 (4'-C), 159.62 (C=O, amida),

171.16 (C=O, éster). **Diastereoisómero  $\beta$ .**  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.15

(1H, dd,  $J = 11.9, 9.7$  Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd,  $J = 12.0, 6.7$  Hz, 5-Hb), 3.80 (3H, s,

$\text{OCH}_3$ éster), 5.10 (1H, dd,  $J = 9.4, 6.7$  Hz, 4-H), 7.32 – 7.24 (5H, m,  $\text{HAr}_2$ ), 7.59 (1H,

s, 2-H), 7.72 – 7.62 (4H, m,  $\text{HAr}_1$ ), 8.50 (1H, s, H-triazol).  $^{13}\text{CRMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

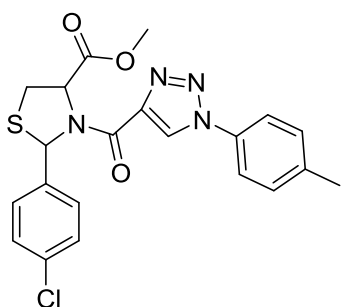
$\delta$ (ppm):31.03 (5-C) 52.88 ( $\text{OCH}_3$ , éster), 65.64 (4-C), 66.35 (2-C), 120.71 (2,6- $\text{Ar}_2$ -

C), 126.80 (5'-C), 128.3 (2,6- $\text{Ar}_1$ -C), 128.58 (3,5- $\text{Ar}_1$ -C), 129.66 (4- $\text{Ar}_2$ -C), 130.04

(3,5- $\text{Ar}_2$ -C), 133.47 (1- $\text{Ar}_1$ -C), 136.26 (1- $\text{Ar}_2$ -C), 137.14 (4- $\text{Ar}_1$ -C), 143.66 (4'-C),

159.81 (C=O, amida), 170.34 (C=O, éster). **ESI-EM** ( $m/z$ ): 428.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,

450.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 479.7  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$  (428.89 g/mol).



### 5.3.10 (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-clorofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5j).

Empleando 0.3 g (0.97 mmoles) del compuesto **4c**, 0.30

g (1.94 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.08 g

(0.37mmoles) de ascorbato de sodio y 0.026g (0.10

mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.29g

(0.68mmoles) del compuesto **5j** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido

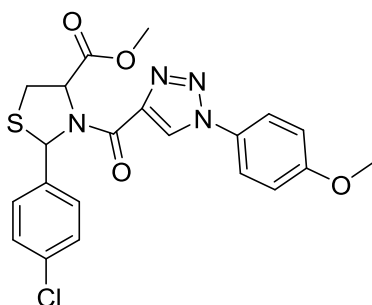
marrón, **d.r**(60:40). **p.f**:192-194°C. **Rto**. 71%. IR(ATR): 3373, 1753, 1650, 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

**1. Diastereoisómero  $\alpha$**   $^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ ), 3.52

(2H, d,  $J = 5.3$  Hz, 5-H), 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$  éster), 6.24 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz, 4-H), 6.46

(1H, s, 2-H), 7.23-7.35( 4H, m,  $\text{HAr}_2$ ), 7.49-7.71 (4H, m,  $\text{HAr}_1$ ), 8.50 (1H, s, H-

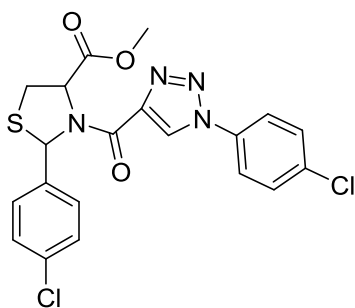
triazol). **<sup>13</sup>CRMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):34.93 (5-C),21.16 (4-CH<sub>3</sub>), 53.12 (OCH<sub>3</sub>, éster), 64.72 (C-4), 68.11(C-2), 120.71 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 127.06 (5'-C), 128.34 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 128.78 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 130.08 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.38 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 133.97 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 137.56 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 139.95(4-Ar<sub>2</sub>-C), 144.40 (4'-C),159.6 (C=O, amida), 171.19 (C=O, éster). **Diastereoisómero β<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.41 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>). 3.15 (1H, dd, *J* = 11.8, 9.9 Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 5-Hb), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.10 (1H, dd, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 4-H), 7.59 (1H, s, 2-H), 7.23-7.35( 4H, m, HAR<sub>2</sub>), 7.49-7.71 (4H, m, HAR<sub>1</sub>), 8.40 (1H, s, H-triazol). **<sup>13</sup>CRMN** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):31.07 (5-C),21.16 (4-CH<sub>3</sub>) 52.88(OCH<sub>3</sub>, éster), 65.65 (4-C), 66.38 (2-C), 120.52 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.64 (5'-C), 128.24 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 128.49 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 130.03 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 133.41 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 133.74 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 137.69 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 139.77(4-Ar<sub>2</sub>-C), 143.40 (4'-C), 159.84 (C=O, amida), 170.38 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 464.8[M+Na]<sup>+</sup>, 907.22[2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (442.92 g/mol).



### 5.3.11 (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiatzolidin-4-carboxilato (**5k**).

Empleando 0.3 g (0.97 mmoles) del compuesto **4c**, 0.26 g (1.94 mmoles) de 4-metoxifenilazida, 0.07 g (0.35mmoles) de ascorbato de sodio y 0.03g (1.12 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.25g (0.61 mmoles) del compuesto **5k** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido blanco, **d.r**(60.:40). **p.f**: 178°C; **Rto**. 63%. **IR**(ATR): 3129, 2945, 2053, 1757, 1651 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α.<sup>1</sup>HRMN**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.51 (2H, d, *J* = 5.2 Hz, 5-H), 3.85 (3H, d, *J* = 5.1 Hz, OCH<sub>3</sub> éster), 3.85 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 6.24 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, 4-H), 6.46 (1H, s, 2-H), 6.92-7-92(8H, s, HAR<sub>1</sub>, HAR<sub>2</sub>), 8.45 (1H, s, H-triazol). **<sup>13</sup>CRMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):34.83 (5-C),53.02 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.68 (4-OCH<sub>3</sub>),64.62 (C-4),68.00 (C-2),114.98 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C),122.33 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C),127.14 (5'-C),128.24 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C),128.49 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C),129.58 (1-Ar<sub>1</sub>-C),133.73 (1-Ar<sub>2</sub>-C),137.66 (4-Ar<sub>1</sub>-C),144.34 (4'-C),159.63 (C=O, amida),160.35 (4-Ar<sub>2</sub>-C),171.11 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.<sup>1</sup>H RMN** (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.31 (1H, dd, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 5-Hb), 3.38 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 5-Ha), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 3.85 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 5.29 (1H, dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 4-H), 6.92-7.92 (1H, m, 2-H), 6.92 – 7.92 (8H, s, Ar<sub>1</sub>-H, Ar<sub>2</sub>-H), 8.39 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>CRMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 30.95 (5-C), 52.78 (OCH<sub>3</sub>, éster), 55.68 (4-OCH<sub>3</sub>), 65.54 (4-C), 66.26 (2-C), 114.93 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 122.24 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.72 (5'-C), 128.33 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 128.78 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 129.53 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 133.35 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 140.02 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 143.39 (4'-C), 159.81 (C=O, amida), 160.30 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 170.29 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 458.8 [M+H]<sup>+</sup>, 480.9 [M+Na]<sup>+</sup>, 939.1 [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (458.92 g/mol).



**5.3.12 (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5l).**

Empleando 0.3 g (0.97 mmoles) del compuesto **4c**, 0.29 g (1.94 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.06 g (0.30 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.027g (0.11 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.30g (0.70 mmoles) del compuesto **5l** como una mezcla de diastereoisómeros. Sólido Marrón, **d.r**(42:58). **p.f**: 180-183°C; **Rto**73%. **IR**(ATR): 3121, 2942, 2129, 1756, 1654 cm<sup>-1</sup>. **Diastereoisómero α**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.51 (2H, d, *J* = 5.1 Hz, 5-H), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>éster), 6.20 (1H, t, *J* = 5.1 Hz, 4-H), 6.46 (1H, s, 2-H), 7.22 – 7.32 (4H, m, HAr<sub>2</sub>), 7.56 – 7.70 (4H, m, HAr<sub>1</sub>), 8.54 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>CRMN(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 34.77 (5-C), 53.02 (OCH<sub>3</sub>-éster), 64.61 (4-C), 68.01 (2-C), 121.88 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 127.05 (5'-C), 128.36 (2,6-Ar<sub>1</sub>-C), 128.48(3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 130.18 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.77 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 134.73 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 135.48 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 137.56 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 144.76 (4'-C), 159.54 (C=O, amida), 171.00 (C=O, éster). **Diastereoisómero β**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.16 (1H, dd, *J* = 12.2, 9.8 Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 5-Hb), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub> éster), 5.10 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 4-H), 7.56 – 7.70 (1H, m, 2-H), 7.22 – 7.32 (4H, m, HAr<sub>2</sub>), 7.56 – 7.70 (4H, m, HAr<sub>1</sub>), 8.49 (1H, s, H-triazol). <sup>13</sup>CRMN(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 30.98 (5-C), 52.78 (OCH<sub>3</sub>, éster), 65.55 (C-4), 66.29 (C-2), 121.82 (2,6-Ar<sub>2</sub>-C), 126.65 (5'-C), 128.36 (2,6-Ar<sub>1</sub>-

C), 128.22 (3,5-Ar<sub>1</sub>-C), 130.14 (3,5-Ar<sub>2</sub>-C), 133.72 (1-Ar<sub>2</sub>-C), 134.66 (1-Ar<sub>1</sub>-C), 135.40 (4-Ar<sub>2</sub>-C), 137.53 (4-Ar<sub>1</sub>-C), 144.77 (4'-C), 159.35 (C=O, amida), 170.17 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*): 462 [M+H]<sup>+</sup>, 484.8 [M+Na]<sup>+</sup>, 949.0 [2M+Na]<sup>+</sup>.  
C20H16Cl2N4O3S (463.34 g/mol).

## 6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

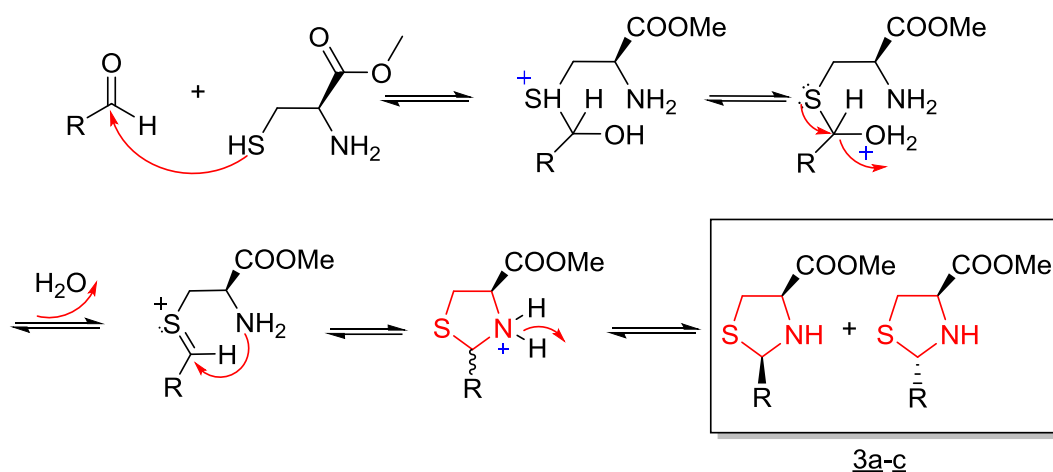
A continuación, se presenta el respectivo análisis y la discusión de los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos sintetizados en las diferentes etapas sintéticas.

### 6.1 SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS METIL-TIAZOLIDIN-4-CARBOXILATOS 3a-c.

Como paso inicial en la síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/triazol, se obtuvieron tres derivados metil-tiazolidin-4-carboxilatos haciendo reaccionar el éster metílico de la L-cisteína con diferentes aril-aldehídos, (4-metoxibenzaldehído, 4-clorobenzaldehído y 4-nitrobenzaldehído) usando bicarbonato de sodio como base y una mezcla de etanol/agua en proporciones 70/30 como disolvente. El núcleo metil-tiazolidin-4-carboxilato se forma a través de una reacción de condensación-ciclocondensación en donde el grupo tiol (-SH) del éster metílico de la L-cisteína ataca al carbono carbonílico del aldehído; este ataque nucleofílico promueve una transferencia protónica y eliminación de una molécula de agua que forma el catión sulfónio. Este primer paso es posible debido al carácter nucleofílico del átomo de azufre del grupo tiol y a la deficiencia electrónica que por naturaleza presenta el carbono carbonílico del aldehído. Luego de este primer ataque nucleofílico, el átomo de nitrógeno presente en la molécula realiza un nuevo ataque nucleofílico de tipo intramolecular sobre el carbono unido al catión tiol el cual tiene un carácter electrodeficiente, este segundo ataque nucleofílico conduce a la ciclación de la molécula y formación del anillo tiazolidínico, el cual pierde una molécula de agua para la obtención final de los derivados metil-tiazolidin-4-

carboxilatos **3a-c** (Esquema 16). En la tabla 1 se resumen algunas de las propiedades fisicoquímicas de los derivados **3a-c**.

**Esquema 16. Mecanismo de formación del anillo tiazolidínico vía reacción de condensación-ciclocondensación entre un aldehído y L-cisteína.**



**Tabla 1. Propiedades de los nuevos derivados metil-tiazolidin-4-carboxilatos **3a-c**.**

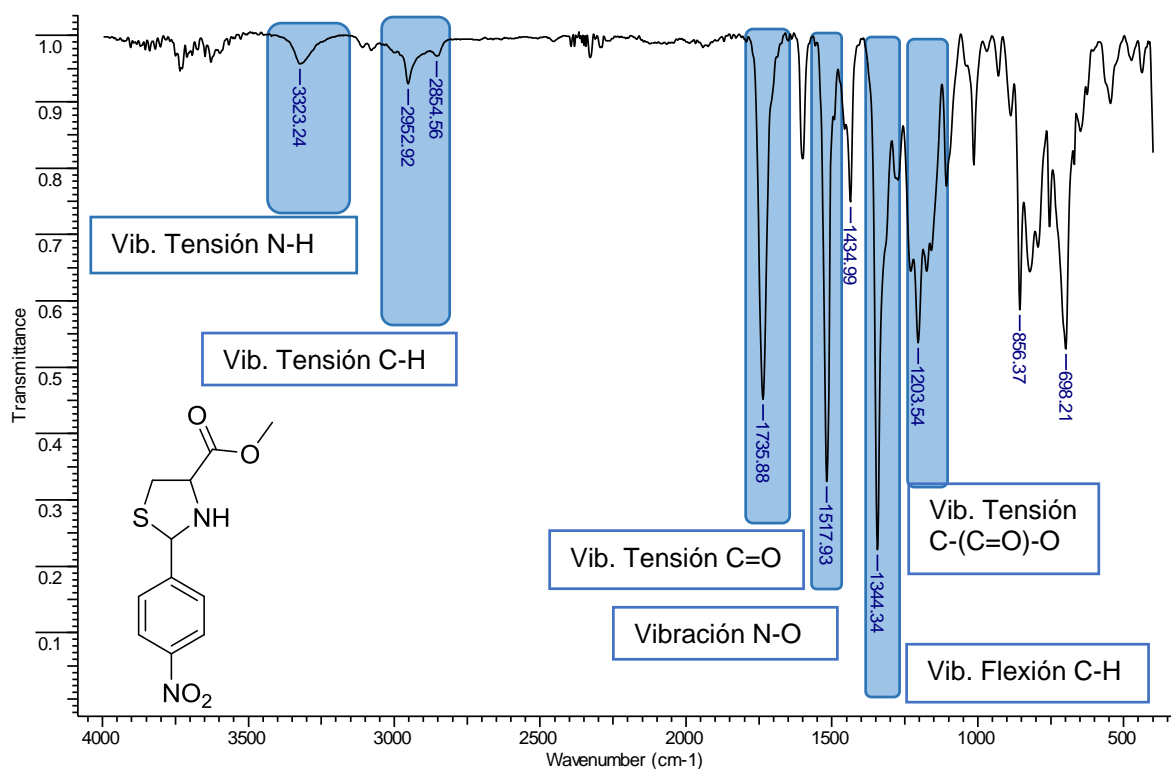
<b>Comp</b>	<b>R</b>	<b>Estado físico</b>	<b>Rendimiento %<sup>a</sup></b>	<b>d.r.<sup>b</sup></b>
<b>3a</b>	OCH <sub>3</sub>	Aceite Amarillo	81	68:32
<b>3b</b>	NO <sub>2</sub>	Aceite Naranja	86	56:44
<b>3c</b>	Cl	Aceite Amarillo	70	60:40

<sup>a</sup> Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. <sup>b</sup>relación determinada por <sup>1</sup>H-RMN

Los compuestos **3a-c** fueron caracterizados mediante las diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas disponibles. Los espectros infrarrojos de estos compuestos fueron utilizados como prueba preliminar en la verificación del éxito de la reacción. A continuación, y a manera de ejemplo se presenta el espectro IR del compuesto (4*R*)-metil 2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**3b**) (figura 15); en el cual se pueden observar todas las bandas características de los grupos funcionales presentes en la molécula. Es así como a 3321 cm<sup>-1</sup> se encuentra una banda

característica de aminas secundarias y que corresponde a la vibración de tensión del enlace N-H. Entre  $2952\text{ cm}^{-1}$  y  $2854\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las señales correspondientes a la vibración de tensión simétrica de los enlaces C-H, para el cual también en  $1344\text{ cm}^{-1}$  se presentan una señal asociada a la vibración de flexión del mismo enlace. La banda que se encuentra en  $1735\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración de tensión del enlace C=O, del grupo éster presente en la molécula. Se observa también en  $1203\text{ cm}^{-1}$  una banda que corresponde a la vibración de tensión del enlace (C-(C=O)-O) y finalmente, la banda en  $1517\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración del enlace N-O del grupo nitro.

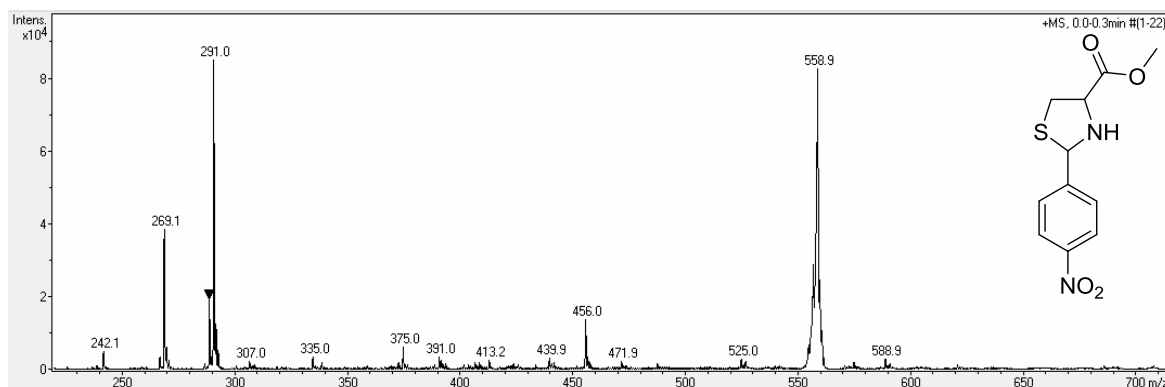
**Figura 15. Espectro IR del (4R)-metil 2-(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**3b**)**



Las señales descritas en el ejemplo del espectro de IR del compuesto **3b** representan una evidencia clara de que las reacciones correspondientes a esta primera etapa de síntesis se llevaron a cabo. Continuando con la caracterización de los compuestos, en la Figura 16, se presenta el espectro ESI-MS de este mismo

compuesto **3b** en el cual es posible determinar la masa nominal del compuesto obtenido y se confirma que corresponde con la masa del compuesto esperado. En este espectro se observa inicialmente una señal con relación masa/carga ( $m/z$ ) de 269 umas que corresponde al ion molecular  $[M+H]^+$ , la siguiente señal con relación  $m/z$  igual a 291.0 umas pertenece a la masa del compuesto más un ion de sodio  $[M+Na]^+$ . Finalmente, con una relación  $m/z$  de 558 umas se encuentra una señal que corresponde al aducto formado por dos unidades moleculares y ion de sodio  $[2M+Na]^+$ .

**Figura 16. Espectro ESI-MS del compuesto (4R)-Metil2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**3b**)**



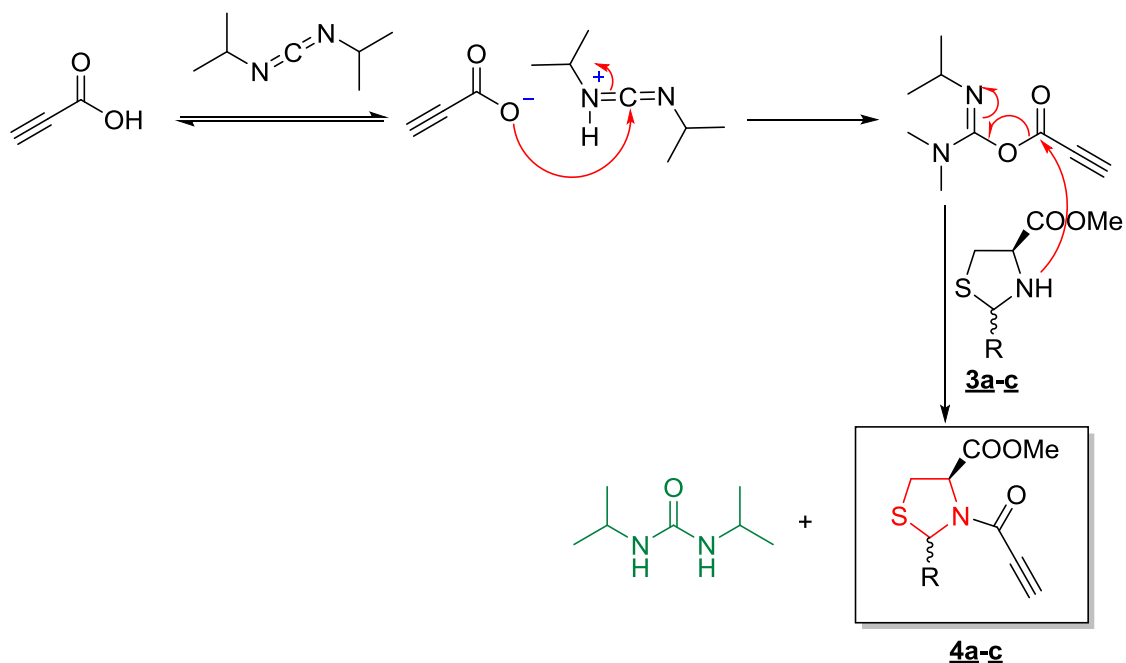
La completa descripción de la caracterización estructural de esta familia de compuestos **3a-c** se encuentra en la sección anterior. En este apartado no se discuten más detalles de la caracterización de estos precursores teniendo en cuenta que estos compuestos ya habían sido sintetizados por el grupo de investigación en trabajos anteriores<sup>69</sup>.

<sup>69</sup> MARÍN, F. Síntesis y caracterización de nuevos híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol utilizando como bloque estructural los tiazolidin-4-metilcarboxilatos, compuestos con potencial actividad citotóxica (Tesis de maestrías). Universidad industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia 2017

## 6.2 SÍNTESIS DE LOS NUEVOS DERIVADOS METIL-TIAZOLIDIN-4-CARBOXILATOS PROPIOLILADOS 4a-c.

La segunda etapa de la síntesis consistió en la obtención de los derivados N-propiolilados metil-tiazolidin-4-carboxilatos 4a-c. Para ello, se hizo reaccionar cada uno de los derivados 3a-c con ácido propiólico en presencia de diisopropilcarbodiimida (DIC) como intermediario en la formación del enlace amida, y tetrahidrofurano (THF) como disolvente. En el mecanismo de esta reacción lo primero que ocurre durante estas reacciones es la protonación del átomo de nitrógeno presente en la DIC como consecuencia de la deprotonación del ácido propiólico; seguidamente un átomo de oxígeno perteneciente al ácido propiólico ataca al carbono electrodéficiente de la diisopropilcarbodiimida de manera que se forma un nuevo enlace oxígeno-carbono, que a su vez forma un intermediario de reacción. Finalmente, se da un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno presente en el núcleo tiazolidínico al carbono carbonílico perteneciente al fragmento del ácido propiólico; dicho ataque conlleva a un arreglo electrónico que promueve la pérdida de una molécula de diisopropilurea, lo que a su vez produce la obtención de los derivados metil-tiazolidin-4-carboxilatos propiolilados 4a-c deseados (Esquema 17). En la tabla 2 se encuentran resumidas algunas de las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos, además del rendimiento de reacción obtenido en la síntesis de cada uno de los derivados propiolilados 4a-c.

**Esquema 17. Mecanismo de formación del enlace amida mediada por N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC).**



**Tabla 2: Propiedades de los nuevos compuestos metil-tiazolidin-4-carboxilatos propiolilados 4a-c.**

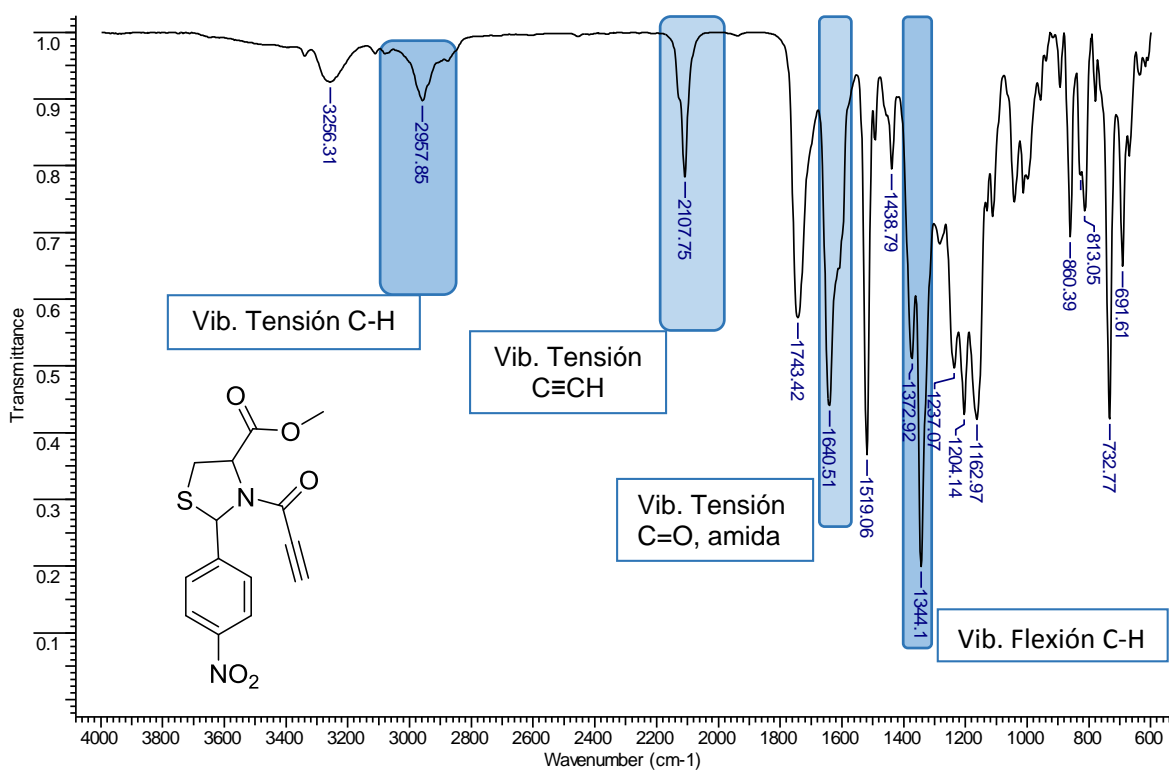
Comp	R	Estado físico	P.f (°C)	%rendimiento <sup>a</sup>	d.r <sup>b</sup>
<u>4a</u>	OCH <sub>3</sub>	Aceite amarillo	-	77	65:35
<u>4b</u>	NO <sub>2</sub>	Sólido naranja	118	88	56:44
<u>4c</u>	Cl	Aceite Naranja	-	83	62:38

<sup>a</sup> Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. <sup>b</sup>relación determinada por <sup>1</sup>H-RMN

La completa caracterización estructural de los compuestos 4a-c se llevó a cabo a través del uso de diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas. A continuación, como ejemplo de dicha caracterización se presentan los diferentes espectros obtenidos para el compuesto 4b, el derivado (4*R*)-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato. En la Figura 17, se muestra el espectro de infrarrojo (IR). En dicho espectro, se encuentran las bandas correspondientes a los

grupos funcionales descritos en el apartado anterior para el precursor de este compuesto. Sin embargo, vale la pena destacar que en  $2107\text{ cm}^{-1}$  se observa la aparición de una nueva banda que está asociada a la vibración de tensión del enlace  $\text{C}\equiv\text{CH}$ , la cual indica que la reacción de N-propiolilación ha ocurrido con éxito, además se puede observar una banda a  $1640\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración del enlace  $\text{C}=\text{O}$  del grupo amida, el cual se formó en este paso de la reacción.

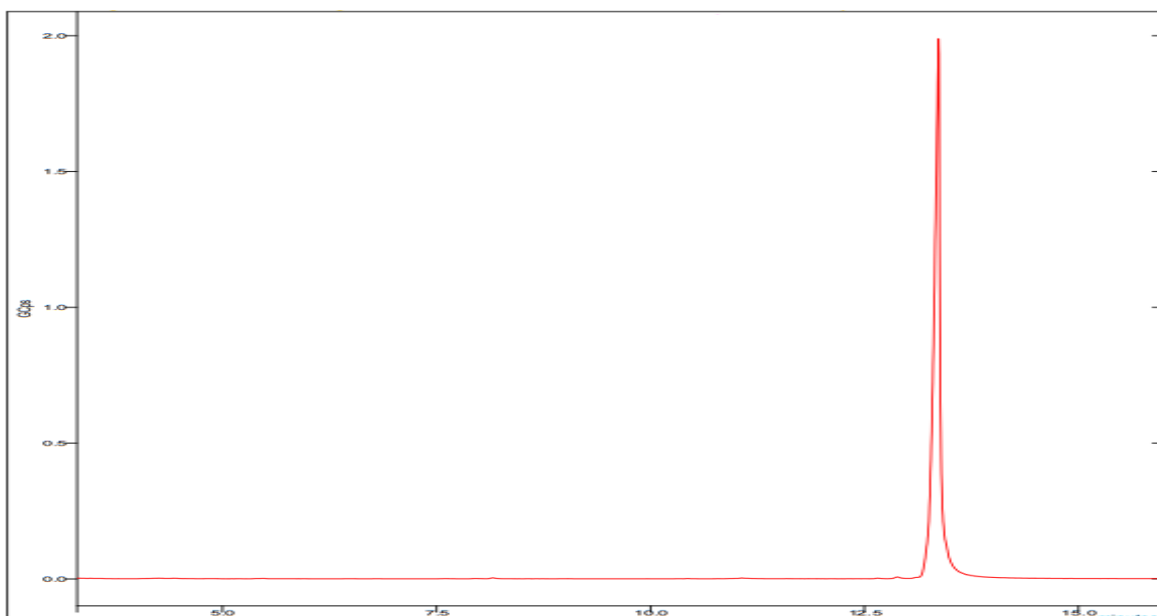
**Figura 17. Espectro IR de (4R)-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiolil-tiazolidin-4-carboxilato(4b)**



El compuesto **4b** fue analizado mediante la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). A continuación, se muestra el cromatograma correspondiente a este compuesto (Figura 18), en el cual se puede apreciar la aparición de una sola señal, lo que indica que hay un único producto presente, o una mezcla de productos que coeluyen. Como ya se mencionó en el apartado anterior, al sintetizar el anillo tiazolidínico se forma un nuevo centro quiral

que genera dos diastereoisómeros, por lo tanto, este tipo de compuestos se presentan como mezclas diastereoméricas que no fue posible separar por cromatografía en columna, de hecho, el cromatograma del compuesto **4b** muestra una única señal, indicando la posibilidad de que los dos diastereoisómeros coeluyan bajo las condiciones de toma del espectrograma.

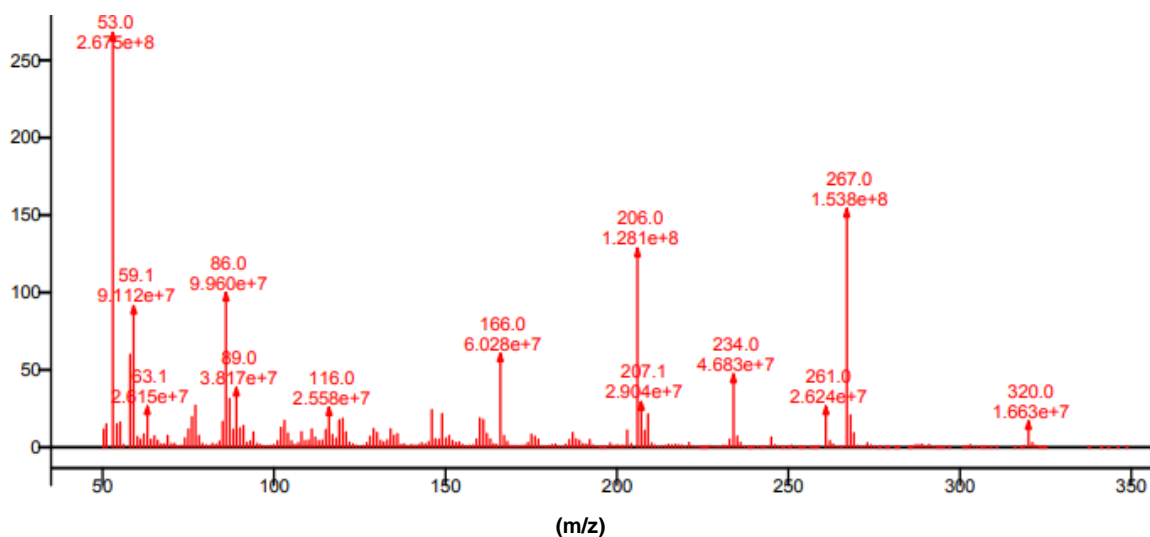
**Figura 18. Cromatograma de gases de (4R)-Metil-2-(p-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (4b).**



Por otro lado, en la figura 19 se muestra el espectro de masas obtenido para este mismo compuesto, en el cual se observa un pico con relación  $m/z$  de 320 u.m.a., que permite corroborar la masa correspondiente a la molécula. Adicionalmente, es posible observar algunos picos con relaciones  $m/z$  asociadas a fragmentaciones típicas que sufre la molécula por la pérdida de algunos grupos funcionales presentes en la misma. Así, el pico con relación  $m/z = 267$  en el espectro de masas, corresponde a la pérdida de todo el fragmento acetoacilénico ( $\text{COC}\equiv\text{CH}$ ), mientras que la señal con  $m/z = 261$  u.m.a., es asociada a la pérdida del grupo éster ( $\text{COOCH}_3$ ) del anillo tiazolidínico y finalmente el pico con relación  $m/z = 86$

corresponde a la masa del anillo tiazolidínico del cual se han fragmentado los sustituyentes de las posiciones 2, 3 y 4.

**Figura 19. Espectro de masas del compuesto (4R)-Metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (4b)**

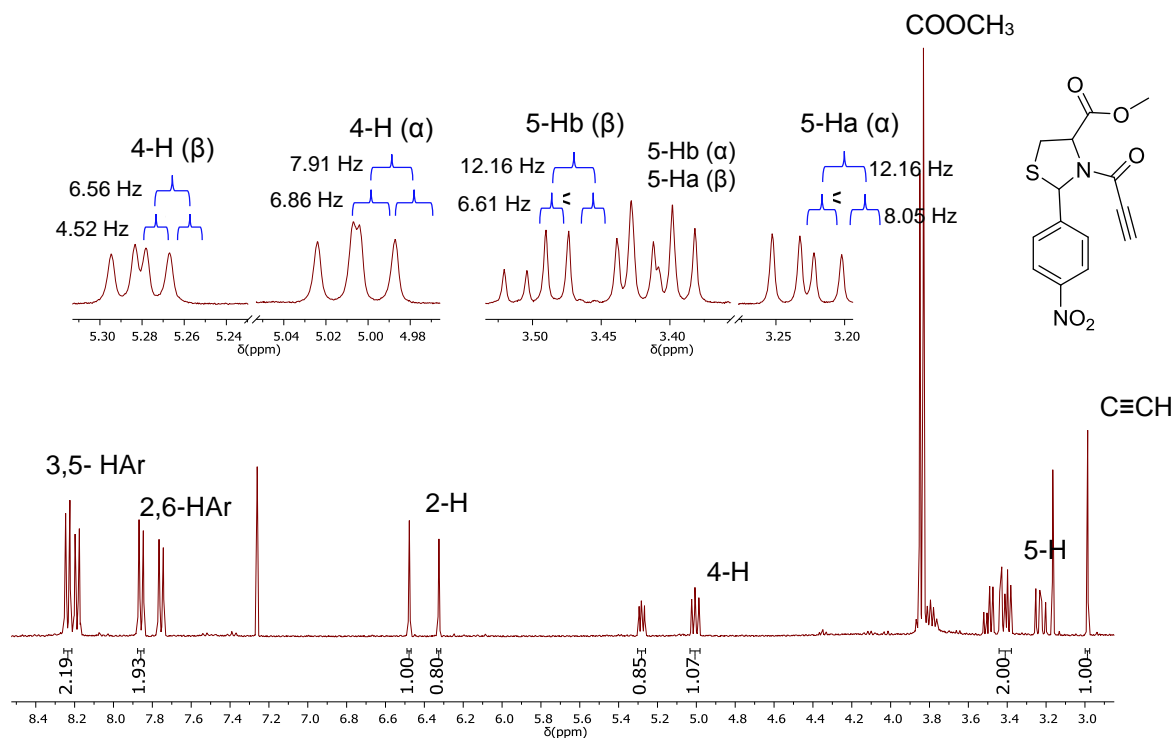


Finalmente, todos los compuestos **4a-c** obtenidos en este paso de la síntesis fueron caracterizados mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN). Adicionalmente, y con el fin de corroborar algunas señales y obtener más información acerca de las moléculas estudiadas, a algunos compuestos también se les realizaron experimentos bidimensionales de correlación mononuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC.

En la figura 20, se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN correspondiente al compuesto (4R)-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4b**). En dicho espectro se puede observar una duplicidad en las señales obtenidas, lo cual nos indica que estos compuestos se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros que no fue posible separar mediante cromatografía en columna. Para el diastereoisómero que se encuentra en mayor proporción, denominado diastereoisómero  $\alpha$ , se observa a campos altos un singlete en 2.99 ppm

que corresponde al protón del fragmento acetilénico presente en la molécula, lo que confirma que efectivamente la reacción de N-propiolilación se llevó a cabo. Seguidamente, entre 3.44 y 3.77 ppm se encuentra un multiplete que corresponde a las señales de los protones 5-H seguido de un singlete en 3.83 ppm que corresponde a la señal típica de los protones del grupo metoxilo del éster metílico presente en la molécula. Alrededor de los 5.01 ppm se observa un doble doblete ( $J= 7.9, 6.9$  Hz) que corresponde a las señales del protón 4-H del anillo tiazolidínico; el protón 2-H perteneciente a este mismo anillo, aparece como un singlete a 6.48 ppm. A campos bajos en la región aromática se puede observar un primer doblete ( $J= 8.8$  Hz) en 7.86 ppm que corresponde a los protones 2 y 6 del anillo aromático; así mismo, en 8.24 ppm se encuentra otro doblete ( $J= 8.8$  Hz) perteneciente a las señales de los protones H-3 y H-5 de éste mismo anillo. A partir del valor de la integral correspondiente a las señales del protón 2-H para ambos diastereoisómeros, fue posible determinar la relación diastereoméricas (d.r) en la que se encuentran los diastereoisómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , la cual es 56:44 aproximadamente.

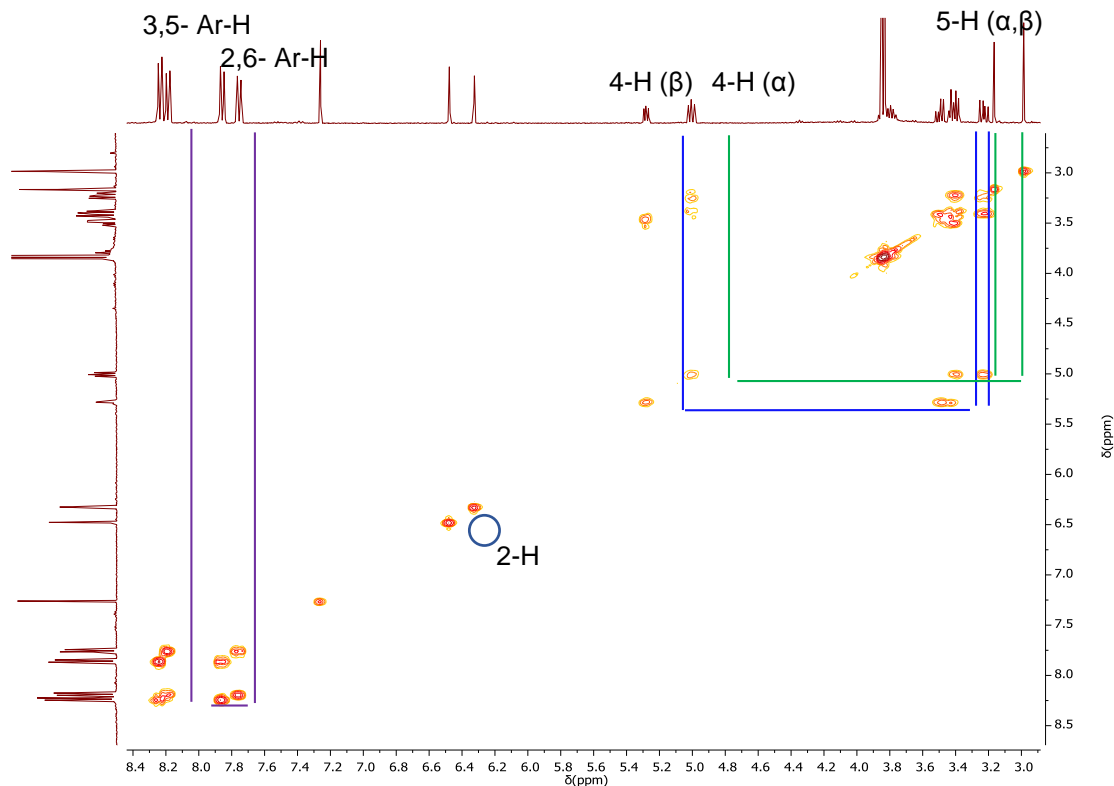
**Figura 20. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (4R)-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4b**).**



\* $\alpha$ : Diastereoisómero Mayoritario.  $\beta$ : Diastereoisómero minoritario

Con la ayuda del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de este compuesto (**4b**) (Figura 21) fue posible confirmar los acoplamientos entre los protones presentes en la molécula, de esta manera se corroboraron las señales asignadas para los diferentes protones pertenecientes a cada diastereoisómero. Claramente el espectro permite ver la correlación entre las señales de los protones 5-H con las señales de los protones 4-H para cada diastereoisómero, además es posible ver el acoplamiento en los protones aromáticos 2,4-H<sub>Ar</sub> y 3,5-H<sub>Ar</sub>.

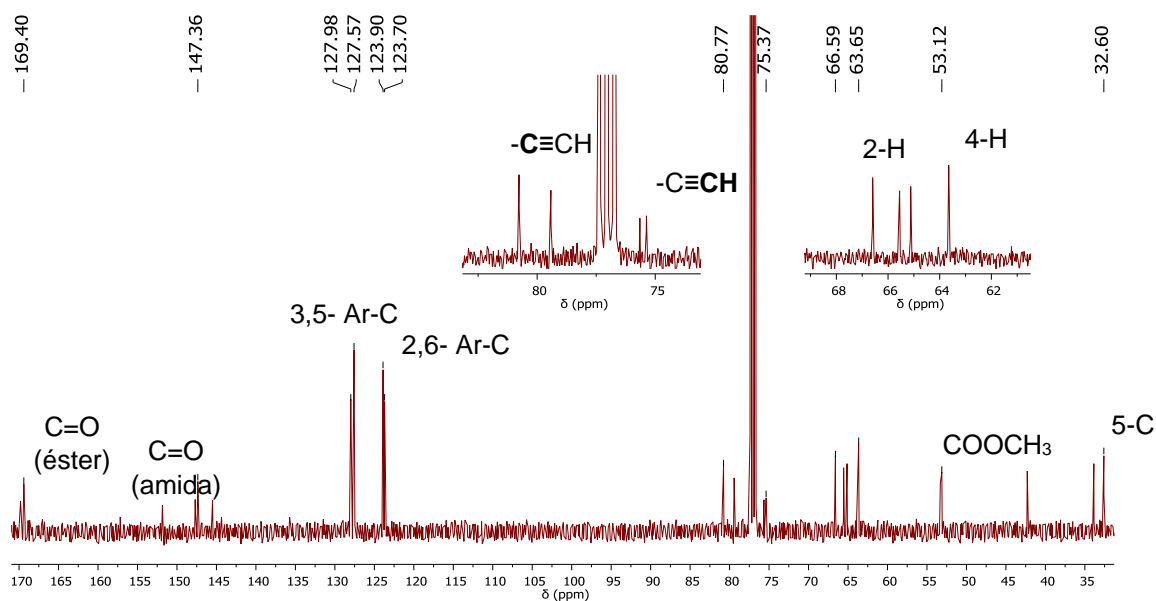
Figura 21. Espectro  $^1\text{H}$ -COSY del compuesto (4*R*)-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4b**).



Finalmente, al analizar el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **4b** (Figura 22) se pueden ver las señales correspondientes a cada uno de los carbonos presentes en la molécula. En este espectro se observa nuevamente la duplicidad de las señales como consecuencia de la mezcla de diastereoisómeros. Para el diastereoisómero  $\alpha$  algunas de las señales más representativas se encuentran a 32.60, 63.65 y 66.59 ppm las cuales corresponden a los carbonos C-5, C-4y C-2, respectivamente. Dichas señales son típicas del anillo tiazolidínico. A 75.37 y 80.77 ppm, aparecen las señales de los carbonos acetilénicos ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ). Ya a campos más bajos se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos  $\text{C}_{\text{Ar-2}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar-4}}$  y  $\text{C}_{\text{Ar-5}}$  presentes en el anillo aromático, los cuales aparecen a 123.90 y 127.57 ppm, respectivamente. De igual forma, a 147.36 y 147.69 ppm se encuentran las señales

de los carbonos  $C_{Ar-1}$  y  $C_{Ar-6}$  de este mismo grupo arilo. Para finalizar el análisis del espectro hace falta mencionar que a 151.70 y 169.40 ppm aparecen las señales asociadas a los carbonos carbonílicos presentes tanto en el grupo amida, como en el grupo éster en la estructura molecular de esta molécula.

**Figura 22. Espectro  $^{13}C$ -RMN del compuesto (4R)-metil-2-(4-nitrofenil)-3-propioiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4b**)**



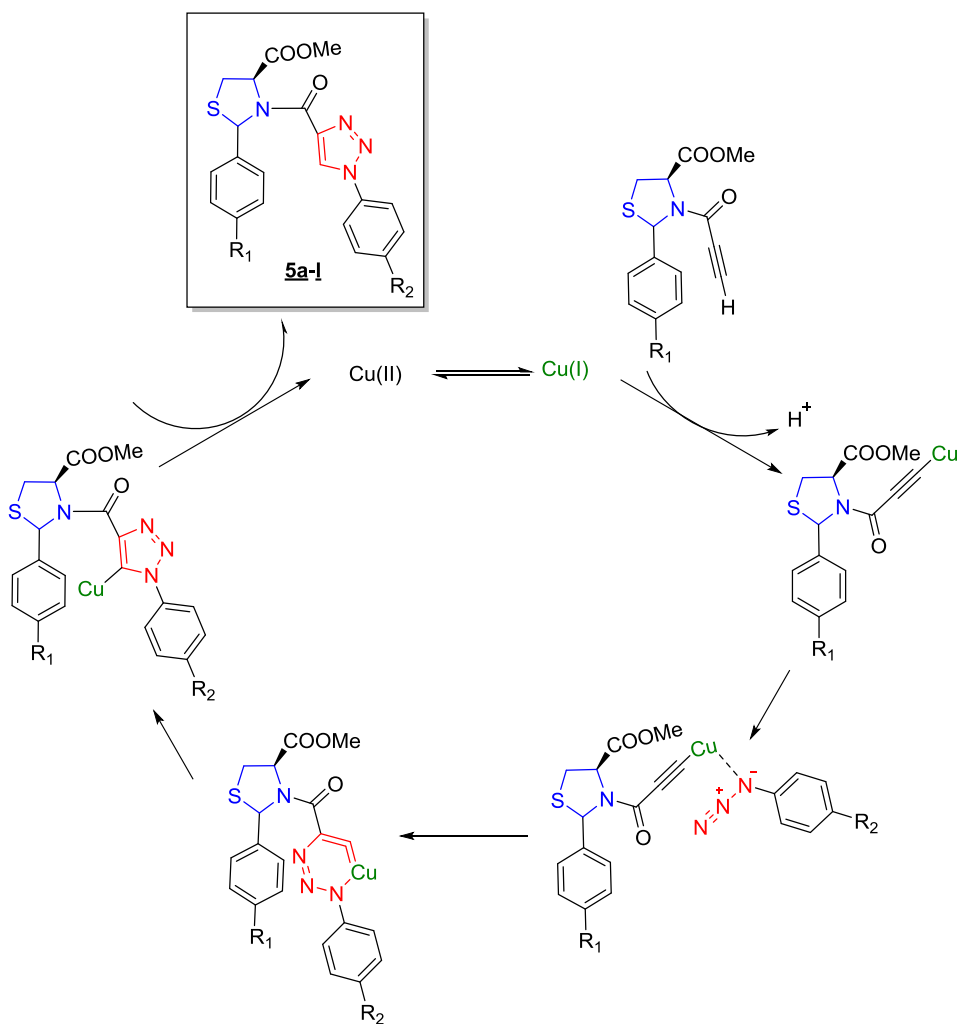
Todos los resultados los compuestos **4a-c** aparecen descritos en sección anterior en la parte experimental. El análisis de cada uno de los espectros demostró que la síntesis de los compuestos esperados se llevó a cabo de la manera propuesta y esperada.

### 6.3 SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOLES **5a-l**.

La síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol se llevó a cabo haciendo reaccionar los compuestos **4a-c** con un grupo de aril-azidas

previamente sintetizadas. La formación del anillo triazolico transcurre vía una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, la cual pertenece a las reacciones denominadas tipo “*click*” y su estudio es reportado ampliamente en la literatura. Esta reacción es catalizada por Cu(I) que se genera *in situ* mediante la acción reductora del ascorbato de sodio sobre el sulfato de cobre (II). El mecanismo de formación del anillo del triazol se explica de manera general en el esquema 13 y a continuación se muestra este mismo mecanismo aplicado en el caso de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-**objeto de esta investigación (Esquema 19). En la tabla 3 se encuentra resumidos algunas de las propiedades fisicoquímicas de los doce (12) compuestos sintetizados.

**Esquema 19: Mecanismo de formación del anillo triazolico vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar.**



**Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol.**

Comp	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Estado físico	p.f (°C)	% rendimiento	d.r
<b>5a</b>	OCH <sub>3</sub>	H	Aceite Naranja	-	84	60:40
<b>5b</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Aceite amarillo	-	77	60:40
<b>5c</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Sólido blanco	150°C	57	60:40
<b>5d</b>	OCH <sub>3</sub>	Cl	Sólido cristalino	168°C	88	60:40
<b>5e</b>	NO <sub>2</sub>	H	Sólido Amarillo	120°C	95	60:40
<b>5f</b>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Aceite Marrón	-	53	60:40
<b>5g</b>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	Sólido Marrón	127-129°C	83	70:30

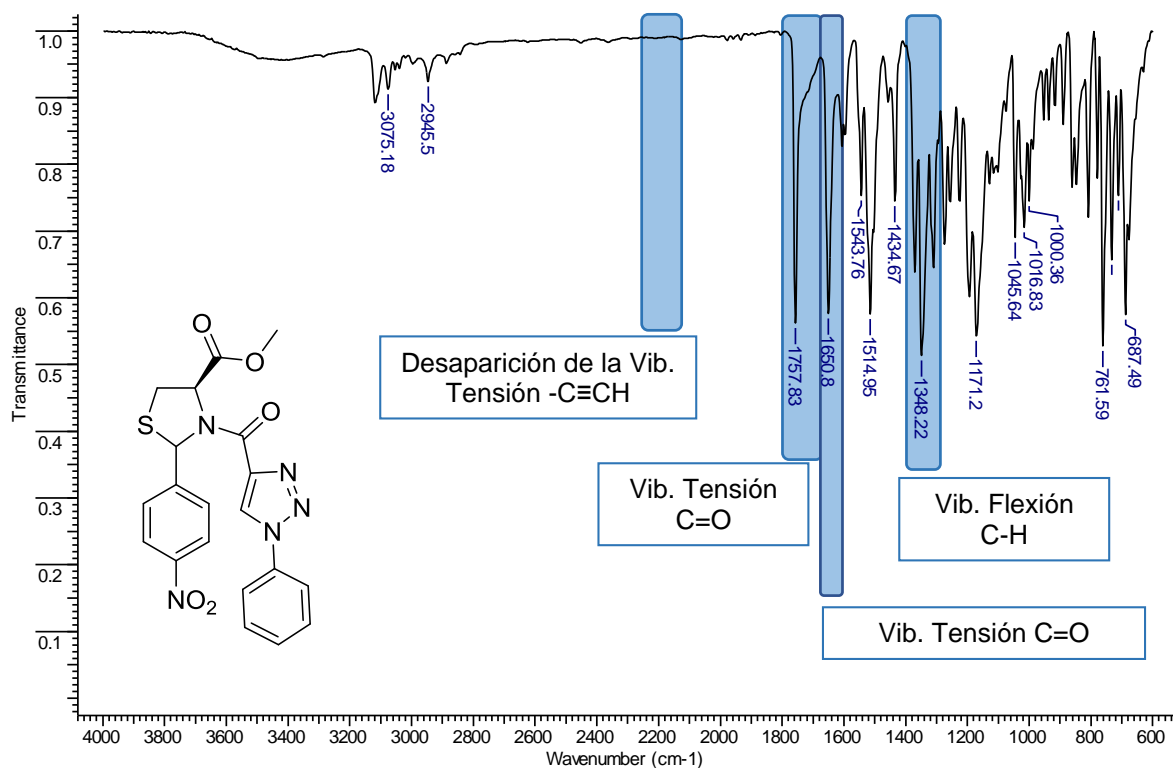
Comp	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Estado físico	p.f (°C)	% rendimiento	d.r
<u>5h</u>	NO <sub>2</sub>	Cl	Aceite Amarillo	-	75	60:40
<u>5i</u>	Cl	H	Sólido Naranja	114-116 °C	91	58:42
<u>5j</u>	Cl	CH <sub>3</sub>	Sólido Marrón	192-194°C	71	60:40
<u>5k</u>	Cl	OCH <sub>3</sub>	Sólido Blanco	178°C	63	60:40
<u>5l</u>	Cl	Cl	Sólido Marrón	183°C	73	52:48

<sup>a</sup> Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. <sup>b</sup>relación determinada por <sup>1</sup>H-RMN

Todos los compuestos obtenidos fueron debidamente caracterizados mediante las técnicas analíticas disponibles IR, ESI-MS y experimentos mono y bidimensionales de RMN. A manera de ejemplo de esta caracterización, se presentan los diferentes espectros correspondientes al compuesto (4*R*)-metil-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5e) y su respectivo análisis.

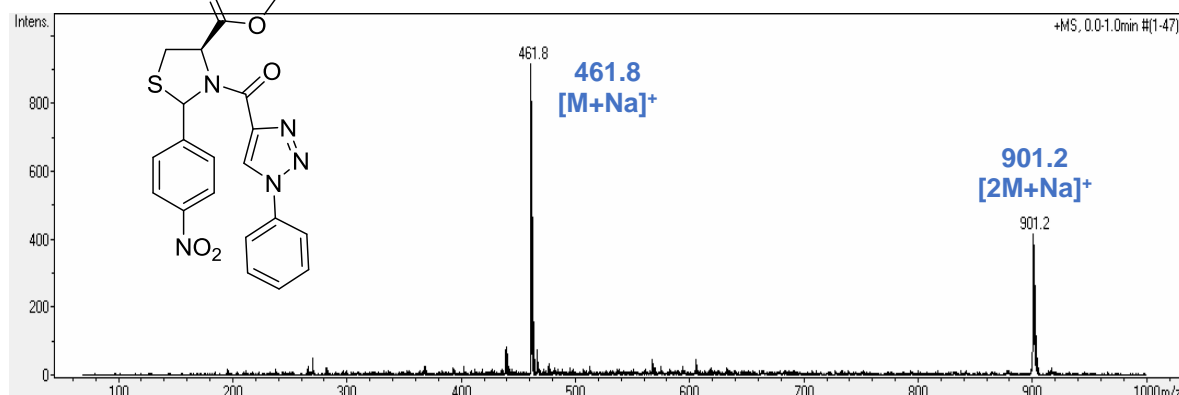
La figura 23 muestra el espectro de IR del compuesto 5e, y en el cual se puede observar de manera inicial la desaparición de la banda en 2107 cm<sup>-1</sup> asociada a la vibración del enlace del fragmento acetilénico (-C≡CH) lo que indica que este grupo funcional ya no se encuentra presente en la molécula debido a la reacción de cicloadición que se ha llevado a cabo, en la cual se da la formación de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol. Las demás señales presentes en el espectro coinciden con las descritas en los precursores de esta familia de compuestos.

**Figura 23. Espectro IR del compuesto (4R)-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)thiazolidin-4carboxilato (**5e**)**



Por otro lado, en la figura 24 se muestra el espectro de masas full scan del compuesto **5e**; dicho espectro fue obtenido usando la técnica de espectrometría de masas con ionización por nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. En el espectro se pueden observar dos señales, la primera señal con relación  $m/z$  de 461 umas corresponde al ion  $[M+Na]^+$  y la segunda señal con relación  $m/z$  de 901 umas pertenece al aducto formado por dos unidades moleculares y un ion de sodio  $[2M+Na]^+$ . La relación masa/carga de estas señales permite afirmar que la masa de la molécula analizada coincide con la masa nominal del compuesto esperado (**5e**).

**Figura 24. Espectro ESI-MS del compuesto (4R)-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5e**).**

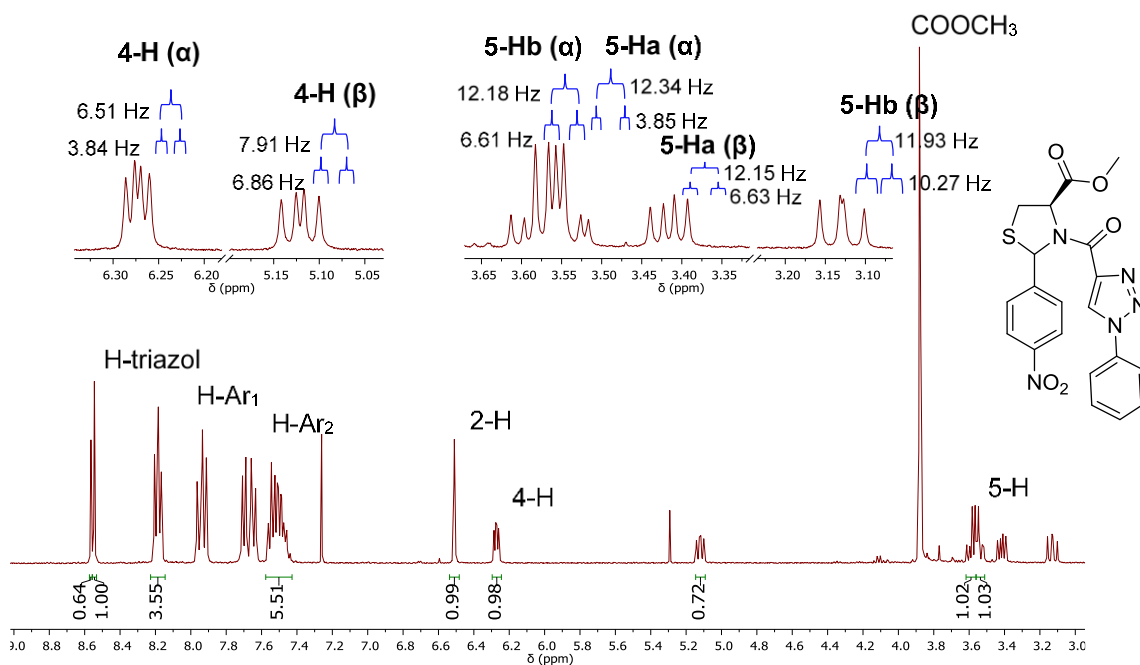


Al analizar los espectros de RMN correspondientes a los nuevos híbridos sintetizados nuevamente se observa la duplicidad de las señales; lo que evidencia una vez más que estos compuestos se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros que no fue posible separar mediante cromatografía en columna.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN para el compuesto **5e** presentado a continuación en la figura 25 se observan todas las señales esperadas para esta molécula. Para el diastereoisómero mayoritario ( $\alpha$ ) a 3.54 y 3.59 ppm se encuentran dos dobles dobles que corresponden a las señales de los protones 5-Ha y 5-Hb cuyos desdoblamientos en las señales aparecen como resultado del acoplamiento entre ellos y con el protón 4-H. La señal de este protón 4-H aparece en el espectro a 6.27 ppm como un doble doblete. Continuado en esta misma región del espectro se puede observar un singlete a 6.61 ppm que corresponde a la señal del protón 2-H. A campos bajos en la región de los aromáticos se encuentran cuatro grupos de señales que pertenecen a los protones de los dos anillos aromáticos con su respectivo diastereoisómero. Finalmente, a 8.55 ppm se encuentra un singlete que corresponde a la señal del protón 5-H del anillo triazólico la cual es una señal muy clara que indican la obtención del compuesto deseado. Al comparar este espectro con el del compuesto precursor (**4b**) (Figura 26), se ve la desaparición del singlete que se encontraba a 2.99 ppm correspondiente al protón del fragmento acetilénico

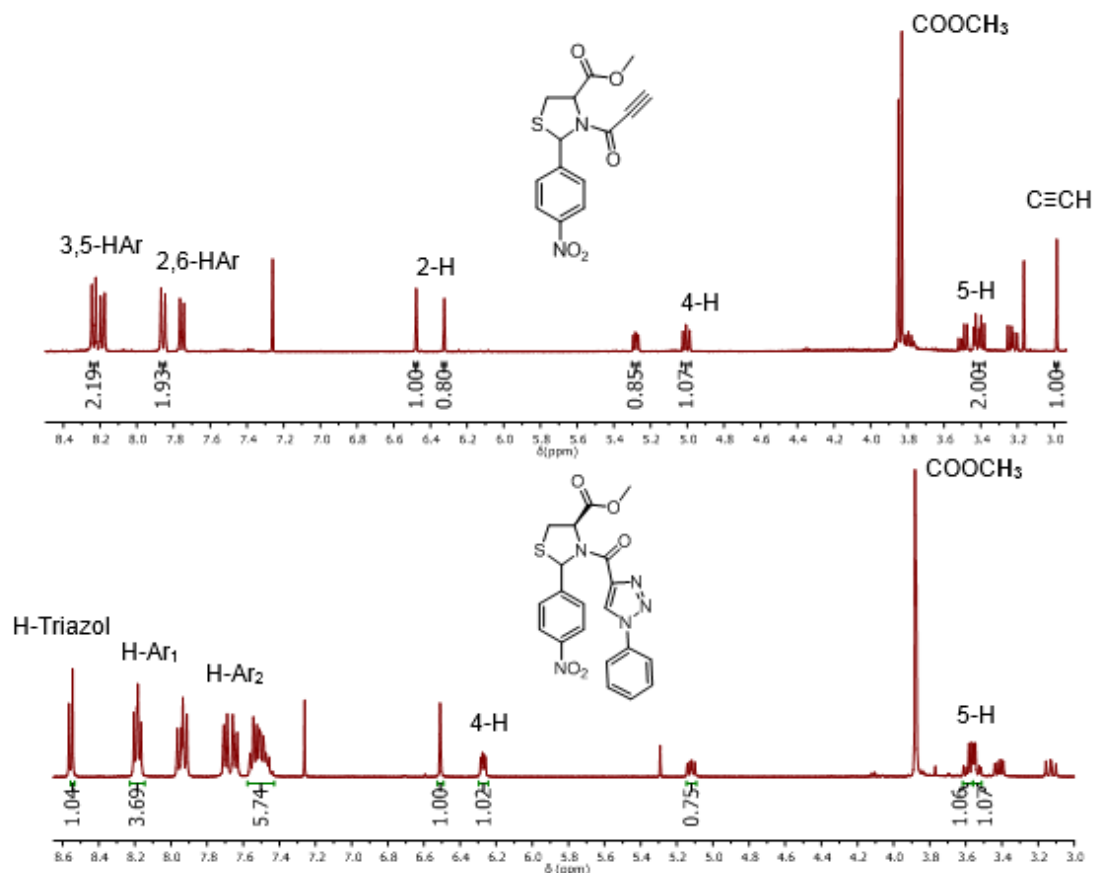
presente en el precursor y la aparición de un nuevo singlete en 8.53 que como ya se mencionó, corresponde al protón 5-H del anillo triazolico. El valor de la integral de este singlete permitió determinar la relación diastereomérica para este compuesto (60:40).

**Figura 25: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (4*R*)-metil-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5e**).**



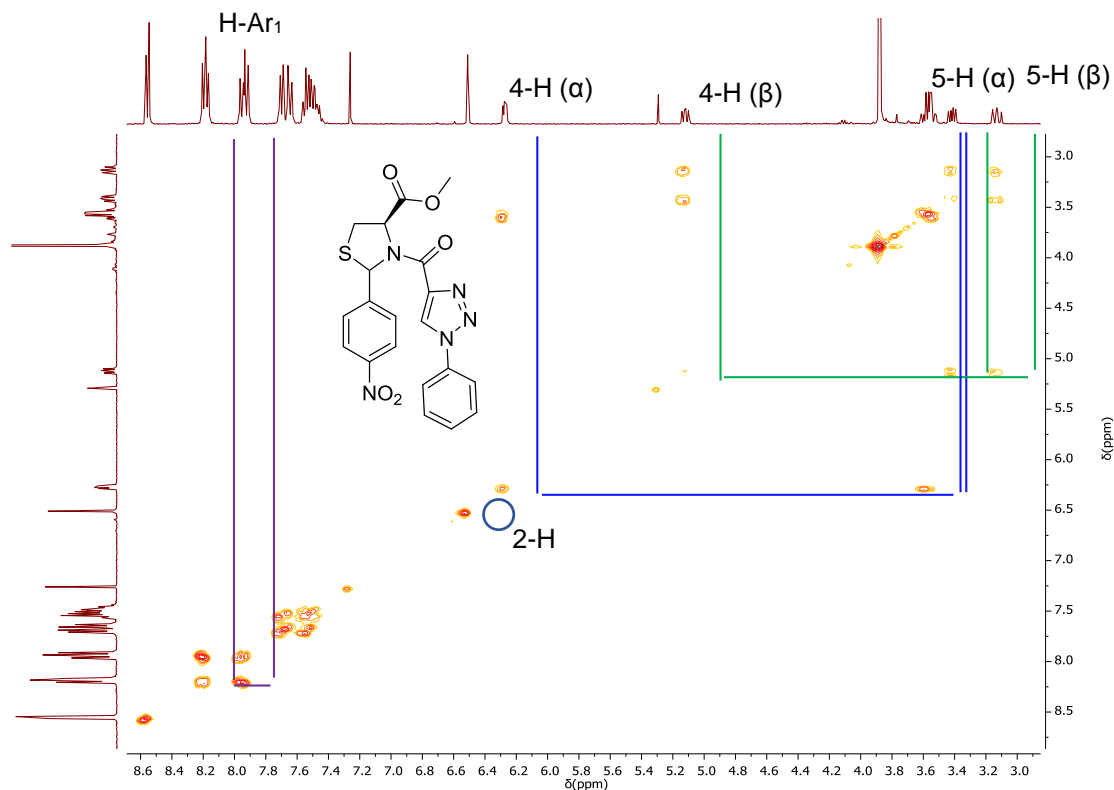
\* $\alpha$ : Diastereoisómero mayoritario.  $\beta$ : Diastereoisómero minoritario

Figura 26: Comparación de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **4b** y **5e**



Con la ayuda del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY del compuesto fue posible relacionar de manera precisa las señales de los protones pertenecientes a cada diastereoisómero. En figura 27, se puede ver el espectro  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY para el compuesto **5e** y en este espectro se confirman los acoplamientos existentes entre los protones 5-H y 4-H para cada diastereoisómero. Este espectro también permite determinar la correlación existente entre los protones aromáticos, así el grupo de señales en 8.19 y 7.94 ppm corresponden a los protones del anillo aromático unido al anillo tiazolidínico de los diastereoisómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente. Por su parte, en el multiplete que se encuentra a 7.55 ppm están inmersas las señales de los protones del segundo anillo aromático para ambos diastereoisómeros, allí también se encuentra la señal del protón 2-H para el diastereoisómero  $\beta$ .

**Figura 27. Espectro bidimensional de  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (4*R*)-metil-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5e**).**

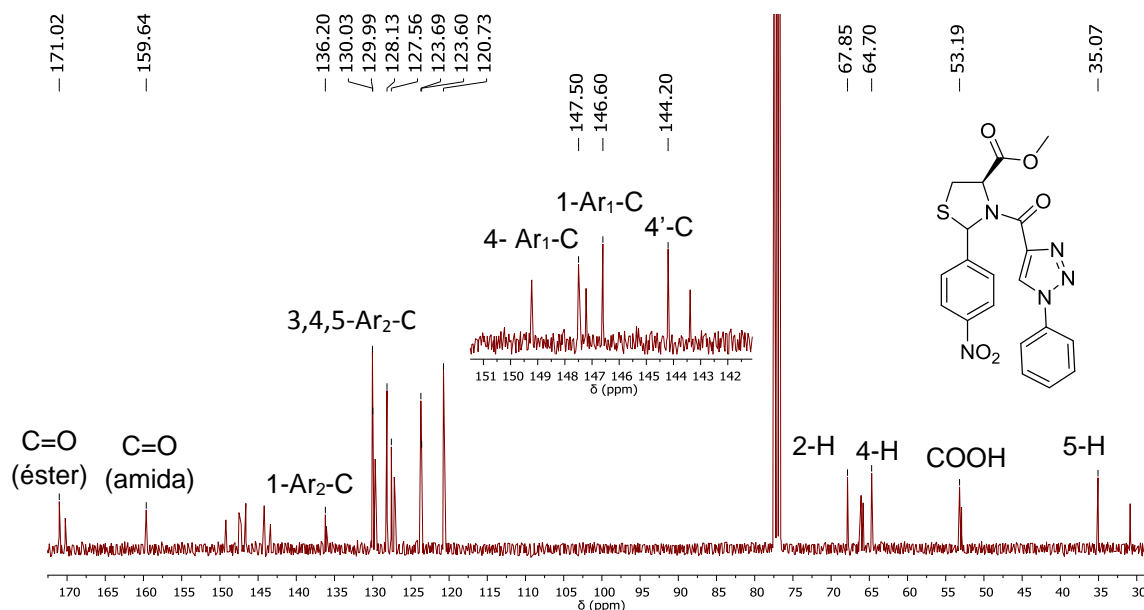


\* $\alpha$ : Diastereoisómero mayoritario.  $\beta$ : Diastereoisómero minoritario

Al analizar el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN para este compuesto (**5e**) (Figura 28), se observa que las señales características del anillo tiazolidínico y del anillo aromático unido a este son las mismas señales que aparecen en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (Figura 20) del compuesto **4b**, es que es el precursor de este híbrido. En este espectro se observa la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos acetilénicos presentes en el precursor **4b**, y la aparición de dos señales, una en 127.20 ppm y otra en 144.8 ppm, las cuales corresponden a los carbonos 5'-C y 4'-C del anillo del 1,2,3-triazol respectivamente. Adicionalmente, entre 120 y 136 ppm se observan también las señales pertenecientes al nuevo anillo aromático unido al núcleo del triazol. Se puede ver que la señal correspondiente al carbono carbonílico del grupo

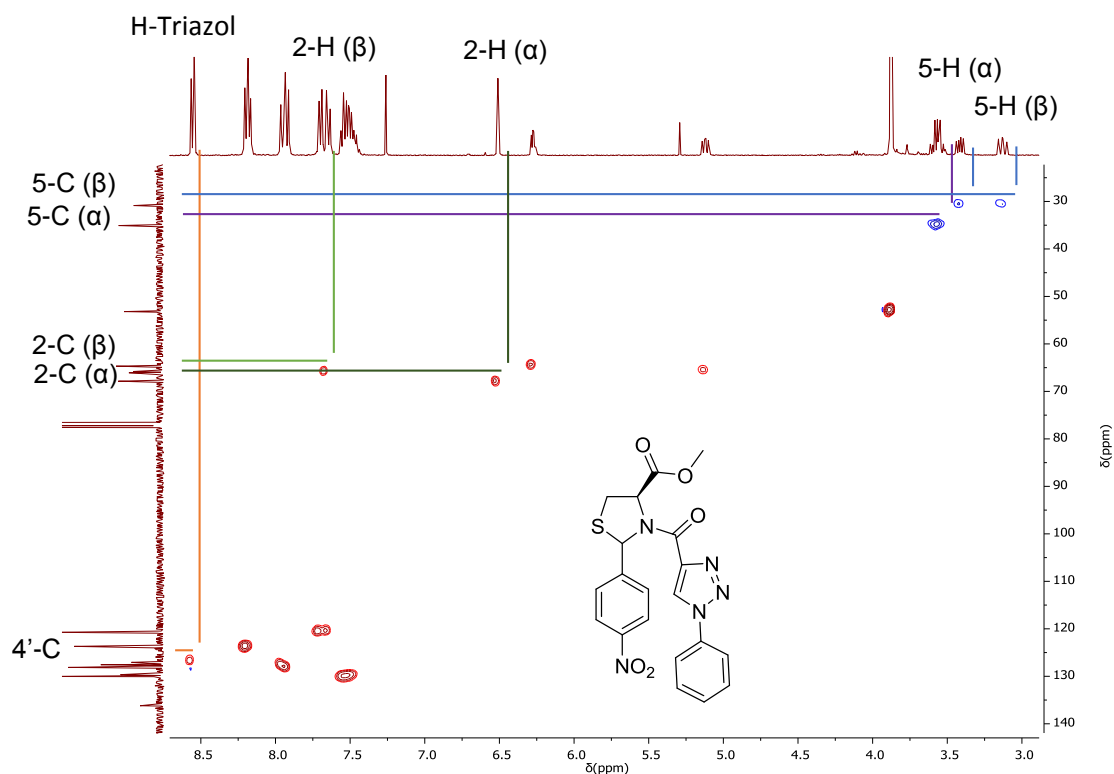
amida sufren un pequeño desplazamiento con respecto a su precursor, es así como pasa de 151.53 a 159.66 ppm, esto se da por la acción del nuevo anillo directamente unido a este carbono.

**Figura 28. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (*4R*)-metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4- nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5e**).**



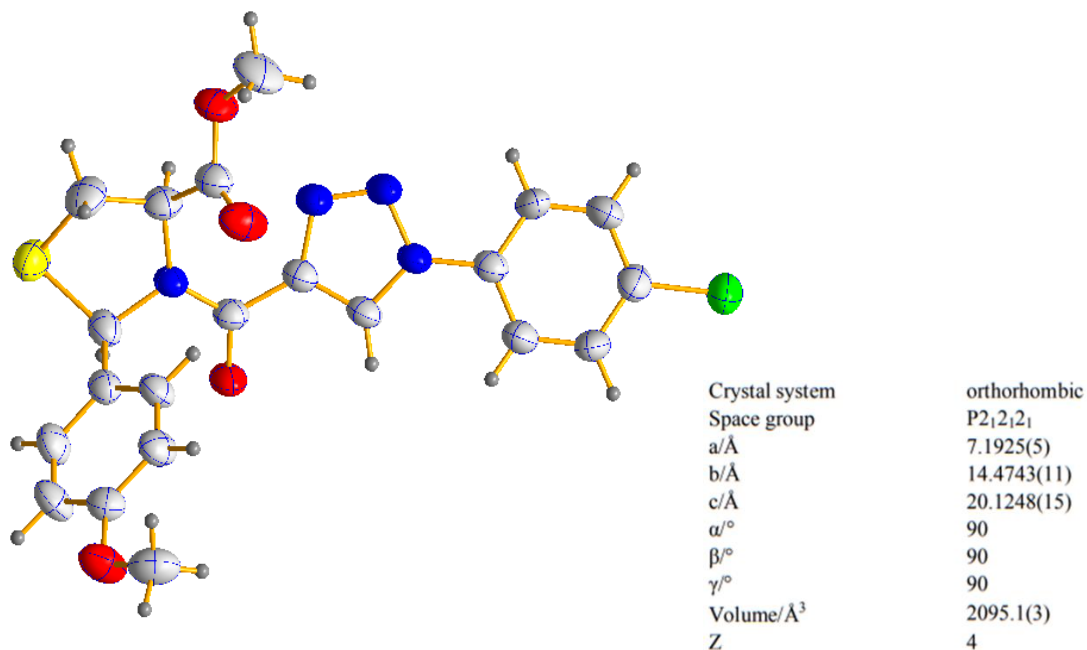
El espectro bidimensional  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC (Figura 29) permitió corroborar las señales asignadas a cada carbono perteneciente a la molécula. A través de dicho espectro fue posible además corroborar las señales correspondientes a cada diastereoisómero presente. En el espectro se puede ver por ejemplo el acople existente entre los protones metilénicos unidos a los respectivos carbonos C-5 y C-4 del anillo de la tiiazolidina, para cada uno de los diastereoisómeros. Además se observa de manera inequívoca el acoplamiento de la señal correspondiente al protón del anillo del triazol con la respectiva señal del carbono. La completa caracterización de los compuestos permitió comprobar que los compuestos obtenidos son los esperados y que la síntesis de estos fue exitosa.

**Figura 29. Espectro bidimensional de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC de (4*R*)-metil-3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5e**).**



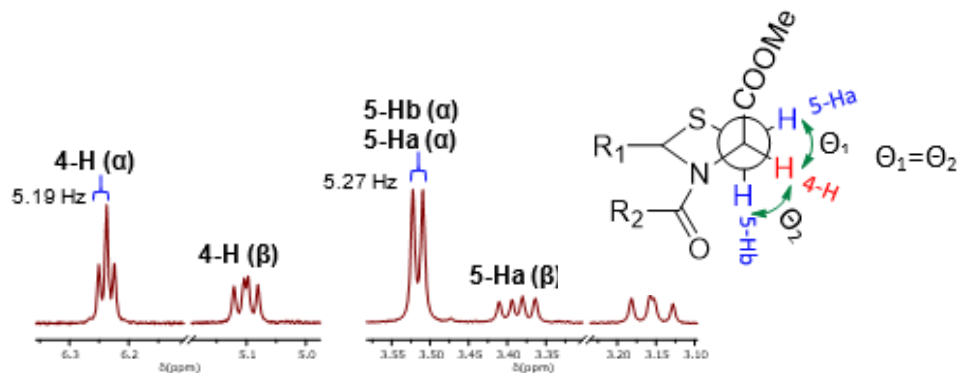
Además de la caracterización realizada a los nuevos compuestos sintetizados mediante las diferentes técnicas ya mencionadas; se pudo realizar un análisis de difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **5d**, el cual corroboró todo lo expuesto anteriormente con respecto a la elucidación estructural de los nuevos híbridos. Esta caracterización fue posible debido a que se pudo obtener un monocristal del compuesto **5d** con las características necesarias para este tipo de estudio. En la figura 30, se puede observar el diagrama ORTEP del compuesto analizado.

Figura 30. Diagrama ORTEP del (4*R*)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5d**).



Por otro lado, vale la pena mencionar que en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol**5i-l** y específicamente para el caso de las señales de los protones 4-H y 5-H del diastereoisómero  $\alpha$ , se observan como un triplete y un doblete que acoplan entre sí con un valor de  $J = 5,2$  Hz aproximadamente. Esto se debe a que en este diastereoisómero el anillo tiazolidínico toma una conformación en la cual los dos protones metilénicos 5-H se encuentran en el espacio igualmente distanciados del protón metínico 4-H, es decir, el ángulo de torsión ( $\theta$ ) entre ambos tipos de protones es similar, lo que se traduce en que estos protones 5-H<sub>a</sub> y 5-H<sub>b</sub> sean química y magnéticamente equivalentes (Figura 31).

Figura31. Conformación del anillo tiazolidínico en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN en la cual los protones 5-H son equivalentes.



## 7. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron de manera fácil y eficiente los derivados metil-tiazolidín-4-carboxilato **3a-c** a través de una reacción de condensación-ciclocondensación intramolecular entre el éster metílico de la (R)-(+)-cisteína y los diferentes (aril) aldehídos; obteniendo como resultado mezclas de diastereoisómeros para cada compuesto.
- Usando como precursores los derivados **3a-c** y ácido propiólico, a través de una reacción de N-acilación mediada por *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) se obtuvieron los derivados *N*-propiolil-metil-tiazolidín-4-carboxilatos **4a-c** con buenos rendimientos de reacción.
- Se sintetizaron los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-l** de forma exitosa, cada compuesto propuesto fue obtenido con buenos rendimientos y la síntesis se llevó a cabo vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre los derivados **4a-c** y azidas sintetizadas previamente.
- Finalmente se caracterizaron los compuestos obtenidos en cada una de las etapas sintéticas mediante diferentes técnicas espectrométricas y espectroscópicas como Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (ESI-MS), Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional) y difracción de rayos-X de monocristal; con las cuales fue posible establecer la estructura de cada compuesto sintetizado y comprobar que era el esperado.

## BIBLIOGRAFÍA

AGALAVE, S. G., MAUJAN, S. R. & PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. - Asian J.*6, 2696–2718 2011.

AHER, N. G. et al. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*19, 759–763 2009.

ALEKSEEV, V. G. Acid–base properties of penicillins and cephalosporins (a review). *Pharm. Chem. J.*44, 14–24 2010.

AUFORT, M., HERSCOVICI, J., BOUHOURS, P., MOREAU, N. & GIRARD, C. Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*18, 1195–1198 2008.

BOCK, V. D., HIEMSTRA, H. & Van MAARSEVEEN, J. H. CuI-Catalyzed Alkyne-Azide ‘Click’ Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.*2006, 51–68 2006.

BOCK, V. D., SPEIJER, D., HIEMSTRA, H. & VAN MAARSEVEEN, J. H. 1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics. *Org. Biomol. Chem.*5, 971 2007.

CHAREHSAZ, M. et al. Evaluation of the mutagenic and genotoxic effects of the ALC67 thiazolidine compound in *Salmonella* strains and human lymphocytes in vitro. *Hum. Exp. Toxicol.*35, 1108–1115 2016.

CHINTHALA, Y. et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. *Eur. J. Med. Chem.*93, 564–573 2015.

CORRADO, C. et al. Carboxyamidotriazole inhibits cell growth of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells including T315I Bcr–Abl mutant by a redox-mediated mechanism. *Cancer Lett.*300, 205–214 2011.

DESAI, N. C., DODIYA, A. & SHIHORY, N. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone–thiazolidine–quinoline compounds. *J. Saudi Chem. Soc.*17, 259–267 2013.

DHEER, D., SINGH, V. & SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chem.*71, 30–54 2017.

DI CREDICO, B., REGINATO, G., GONSALVI, L., PERUZZINI, M. & ROSSIN, A. Selective synthesis of 2-substituted 4-carboxy oxazoles, thiazoles and thiazolidines from serine or cysteine amino acids. *Tetrahedron*67, 267–274 2011.

DUA, R., SHRIVASTAVA, S., SONWANE, S. K. & SRIVASTAVA, S. K. Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Adv. Biol. Res.*5, 120–144 2011.

DUAN, Y.-C. et al. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*62, 11–19 2013.

GARZA, I. et al. Synthesis and Evaluation of Thiazolidine Amide and N -Thiazolyl Amide Fluoroquinolone Derivatives: Thiazolidine/ N -Thiazolyl Amide Fluoroquinolone Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1700029 2017. doi:10.1002/ardp.201700029

GŁOWACKA, I. E., BALZARINI, J. & WRÓBLEWSKI, A. E. The synthesis, antiviral, cytostatic and cytotoxic evaluation of a new series of acyclonucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. *Eur. J. Med. Chem.*70, 703–722 2013.

GODHANI, D. R., JOGEL, A. A., DOBARIYA, P. B. & SANGHANI, A. M. Synthesis, characterization and biological evaluation of 4-oxo-thiazolidine compounds. *J. Saudi Chem. Soc.*20, S523–S535 2016.

GUDUDURU, V., HURH, E., SULLIVAN, J., DALTON, J. T. & MILLER, D. D. SAR studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides: A novel class of cytotoxic agents for prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*15, 4010–4013 2005.

HAIDER, S., ALAM, M. S. & HAMID, H. 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflamm. Cell Signal.*1, 2014.

HERAVI.M, HAMIDI M., H. & ZADSIRJAN, V. Recent applications of click reaction in the syntheses of 1, 2, 3-triazoles. *Curr. Org. Synth.*11, 647–675 2014.

JAIN, V. S., VORA, D. K. & RAMAA, C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorg. Med. Chem.*21, 1599–1620 2013.

JIN, T., KAMIJO, S. & YAMAMOTO, Y. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Unsubstituted 1,2,3-Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.*2004, 3789–3791 2004.

KALLEN, R. G. Mechanism of reactions involving Schiff base intermediates. Thiazolidine formation from L-cysteine and formaldehyde. *J. Am. Chem. Soc.*93, 6236–6248 1971.

KAPOOR, G., PATHAK, D., BHUTANI, P. R. & KANT, R. Thiazolidinone as a pharmacologically active molecule. *J Chem Pharm Res*8, 151–168 2016.

KHARB, R., SHARMA, P. C. & YAR, M. S. Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*26, 1–21 2011.

KUNTALA, N. et al. Novel benzoxepine-1,2,3-triazole hybrids: synthesis and pharmacological evaluation as potential antibacterial and anticancer agents. *MedChemComm*6, 1612–1619 2015

KUSCHELEWSKI, J., SCHNELLBAECHER, A., PERING, S., WEHSLING, M. & ZIMMER, A. Antioxidant effect of thiazolidine molecules in cell culture media improves stability and performance. *Biotechnol.Prog.* 2017. doi:10.1002/btpr.2458

LAURIA, A. et al. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions: 1,2,3-Triazole Units in Biologically Active Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*2014, 3289–3306 2014.

LI, W. et al. Structure-activity relationship studies of arylthiazolidine amides as selective cytotoxic agents for melanoma. *Anticancer Res.*27, 883–888 2007.

LI, W., LU, Y., WANG, Z., DALTON, J. T. & MILLER, D. D. Synthesis and antiproliferative activity of thiazolidine analogs for melanoma. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*17, 4113–4117 2007.

LIU, Y. et al. Design, synthesis and biological activity of thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg.Med. Chem.*19, 2342–2348 2011.

MAHMOODI, N. O., MOHAMMADI ZEYDI, M., BIAZAR, E. & KAZEMINEJAD, Z. Synthesis of novel thiazolidine-4-one derivatives and their anticancer activity. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*192, 344–350 2017.

MANDALAPU, D. et al. Synthesis and biological evaluation of some novel triazole hybrids of curcumin mimics and their selective anticancer activity against breast and prostate cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*26, 4223–4232 2016.

MARÍN, F. Síntesis y caracterización de nuevos híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol utilizando como bloque estructural los tiazolidin-4-metilcarboxilatos, compuestos con potencial actividad citotóxica (Tesis de maestrías). Universidad industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia 2017.

MASOOD, M. M. et al. Anti-leishmanial and cytotoxic activities of amino acid-triazole hybrids: Synthesis, biological evaluation, molecular docking and in silico physico-chemical properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*27, 1886–1891 2017.

McDONOUGH, M. A. et al. Structures of Two Kinetic Intermediates Reveal Species Specificity of Penicillin-binding Proteins. *J. Mol. Biol.*322, 111–122 2002.

MELDAL, M. & TORNØE, C. W. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.*108, 2952–3015 2008.

MESA, E., GÓMEZ-HUELGAS, R. & AMPUDIA-BLASCO, F. J. Pioglitazona en el control glucémico, perfil lipídico y riesgo cardiovascular: revisión actualizada sobre sus beneficios y datos emergentes sobre su seguridad. *Av. En Diabetol.*29, 1–12 2013.

MIURA, M., ENNA, M., OKURO, K. & NOMURA, M. Copper-catalyzed reaction of terminal alkynes with nitrones. Selective synthesis of 1-aza-1-buten-3-yne and 2-azetidinone derivatives. *J. Org. Chem.* 60, 4999–5004 1995.

NANJAN, M. J., MOHAMMED, M., PRASHANTHA KUMAR, B. R. & CHANDRASEKAR, M. J. N. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic Chem.* 77, 548–567 2018.

ÖNEN BAYRAM, F. E. et al. The cysteine releasing pattern of some antioxidant thiazolidine-4-carboxylic acids. *Eur. J. Med. Chem.* 114, 337–344 2016.

ÖNEN-BAYRAM, F. E., BURAN, K., DURMAZ, I., BERK, B. & CETIN-ATALAY, R. 3-Propionyl-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl esters: a family of antiproliferative thiazolidines. *Med Chem Commun* 6, 90–93 2015.

ONEN-BAYRAM, F. E., DURMAZ, I., SCHERMAN, D., HERSCOVICI, J. & CETIN-ATALAY, R. A novel thiazolidine compound induces caspase-9 dependent apoptosis in cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5094–5102 2012.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Cáncer, nota descriptiva febrero de 2018, [en línea] disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

PANDEY, Y., SHARMA, P. K., KUMAR, N. & SINGH, A. Biological activities of thiazolidine-a review. *Int J PharmTech Res* 3, 980–985 2011.

PEARCE, S. The importance of heterocyclic compounds in anti-cancer drug design. *Drug Discov.* 67 2017.

POKHODYLO, N., SHYYKA, O. & MATIYCHUK, V. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives. *Med. Chem. Res.*23, 2426–2438 2014.

PRABHAKAR, Y. S., RAJA SOLOMON, V., GUPTA, M. K. & KATTI, S. B. QSAR Studies on Thiazolidines: A Biologically Privileged Scaffold. in *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II* (ed. Gupta, S. P.) 4, 161–249 Springer-Verlag, 2006.

RATNER, S. & CLARKE, H. T. The action of formaldehyde upon cysteine. *J. Am. Chem. Soc.*59, 200–206 1937.

RUDDARRAJU, R. R. et al. Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant amide derivatives. *Med Chem Commun*8, 176–183 2017.

SAAG, M. S. & DISMUKES, W. E. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob. Agents Chemother.*32, 1–8 1988.

SHANMUGAVELAN, P. et al. Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1,2,3-triazoles as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*21, 7273–7276 2011.

SHARMA, R., SAMADHIYA, P., SRIVASTAVA, S. & SRIVASTAVA, S. Synthesis of Some New Thiazolidine Derivatives and Their Biological Significance. *Latv. J. Chem.*50, 2011.

STEINER, I. et al. Discovery of 'click' 1,2,3-triazolium salts as potential anticancer drugs. *Radiol. Oncol.*50, 2016.

SU, D. et al. Thiazolidine reacts with thioreactive biomolecules. *Free Radic. Biol. Med.*104, 272–279 2017.

SUÁREZ, A. Reacciones de cicloadición 1, 3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. in *Anales de Química*108, 2012.

THIRUMURUGAN, P., MATOSIUK, D. & JOZWIAK, K. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications. *Chem. Rev.*113, 4905–4979 2013.

TOTOBENAZARA, J. & BURKE, A. J. New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications. *Tetrahedron Lett.*56, 2853–2859 2015.

TRON, G. C. et al. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Med. Res. Rev.*28, 278–308(2008).

YAVARI, I., HOSSEINI, N. & MORADI, L. Efficient Synthesis of Highly Functionalized Thiazolidine-4-ones Under Solvent-Free Conditions. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.*139, 133–136 2008.

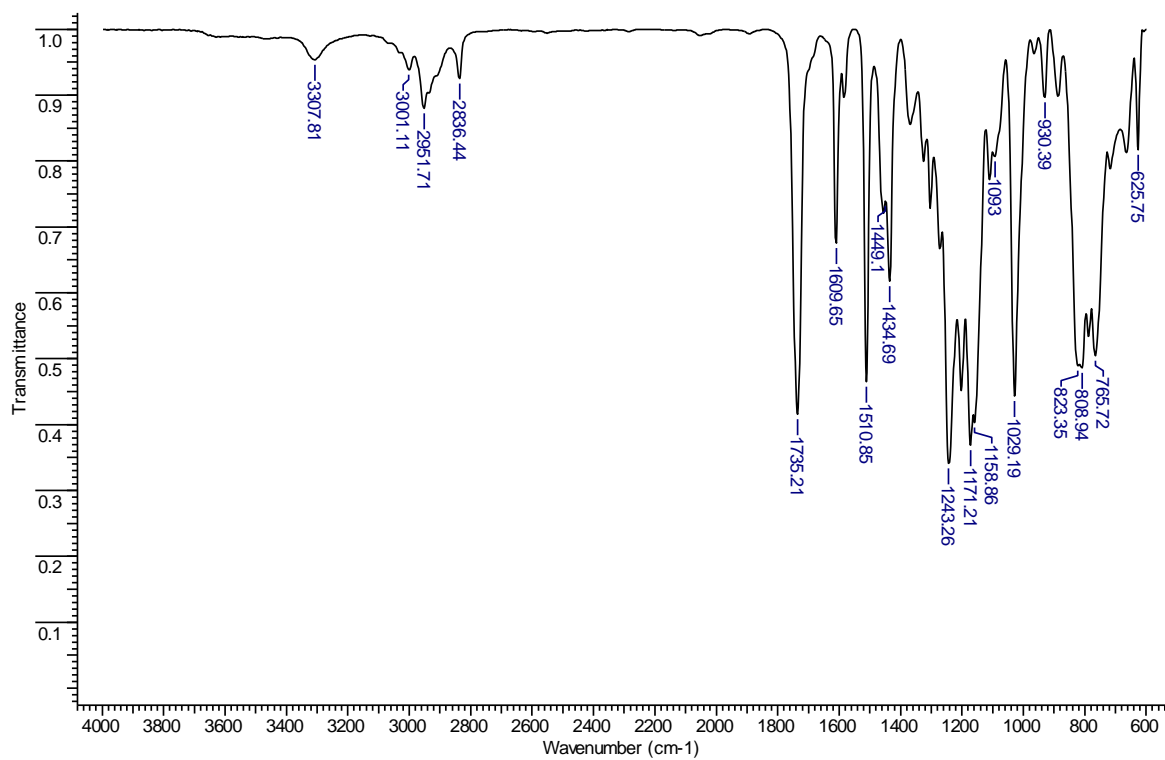
YAVARI, I., ZAHEDI, N. & SKOULIKA, S. Tandem synthesis of thiazolidine derivatives from primary amines, isothiocyanates, and bis(imidoyl) chlorides. *J. Iran. Chem. Soc.*14, 1869–1874 2017.

**ANEXOS**

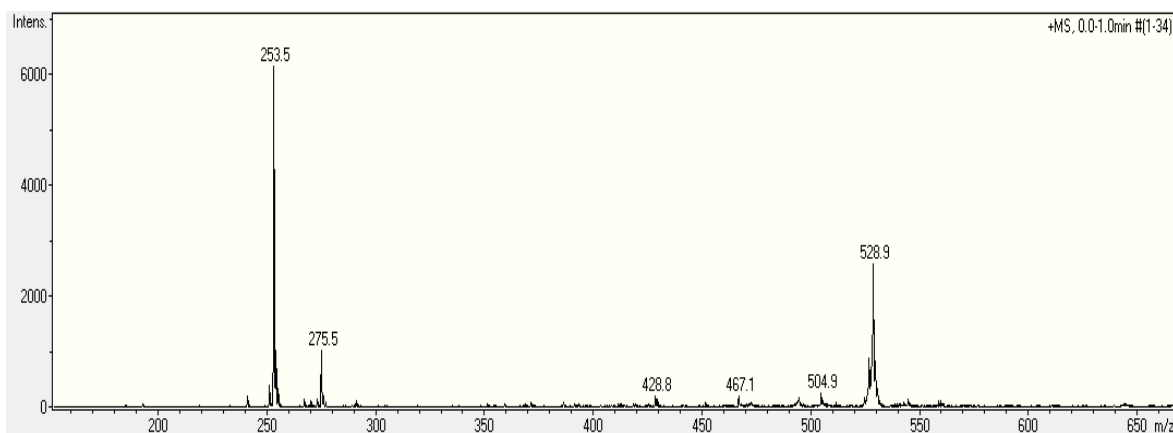
$^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, IR, MS-ESI.

## Anexo A. Espectros del (4R)-Metil 2-(p-metoxifenil)thiazolidin-4-carboxilato (**3a**)

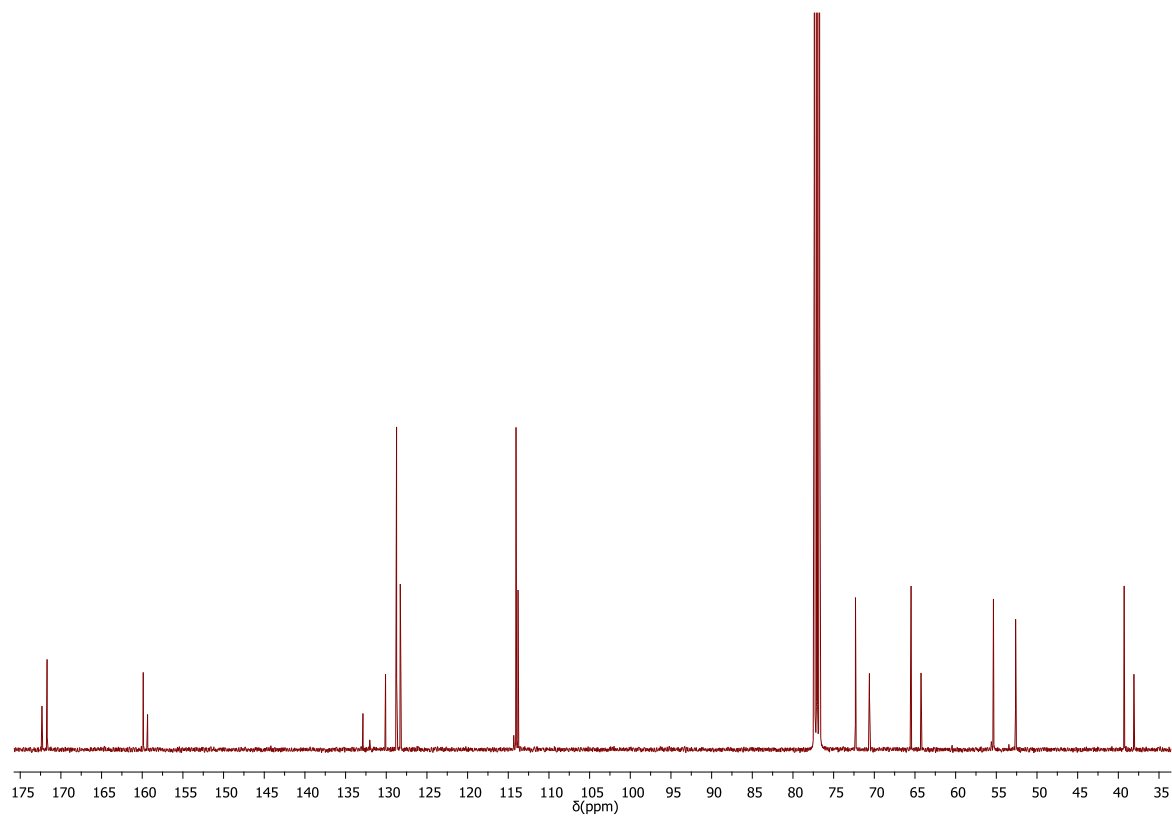
### 1.1 Espectro IR



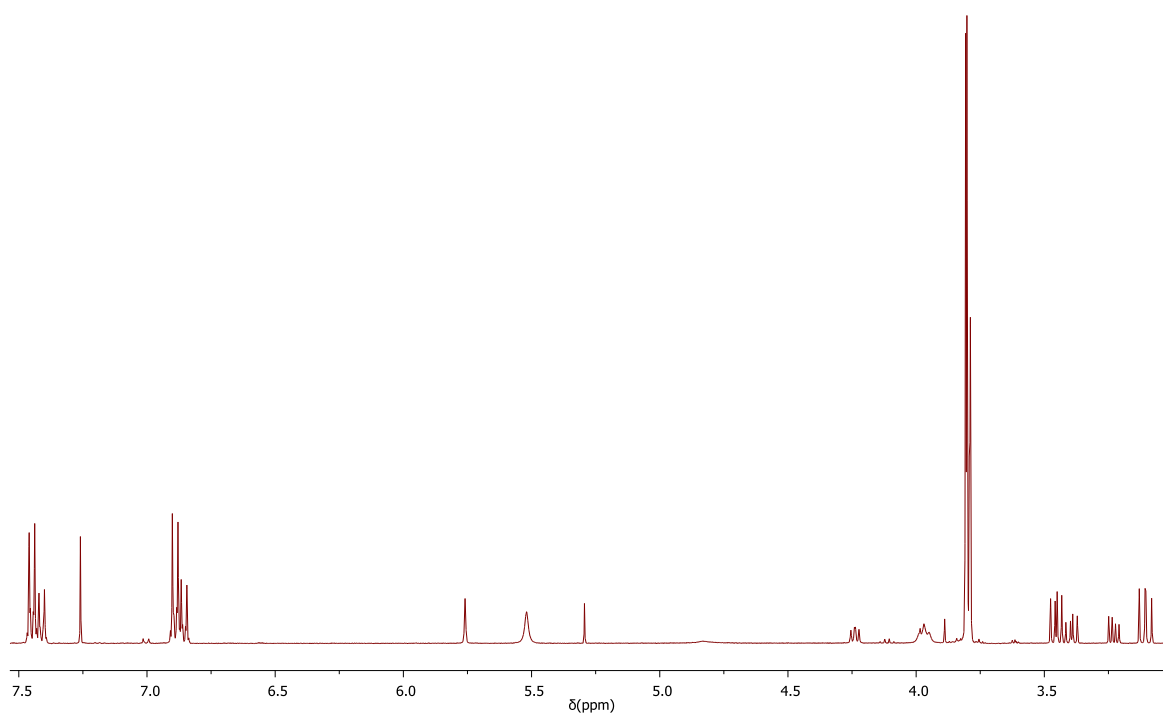
### 1.2 Espectro ESI-MS



### 1.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

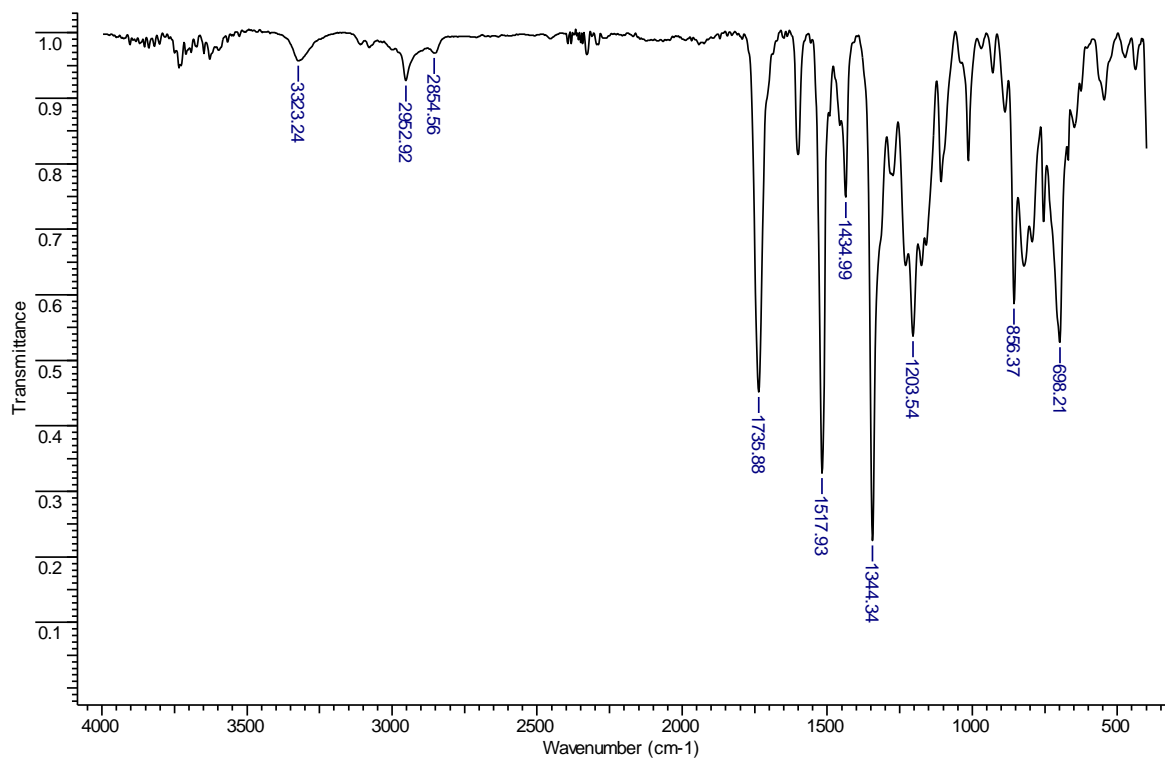


## 1.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

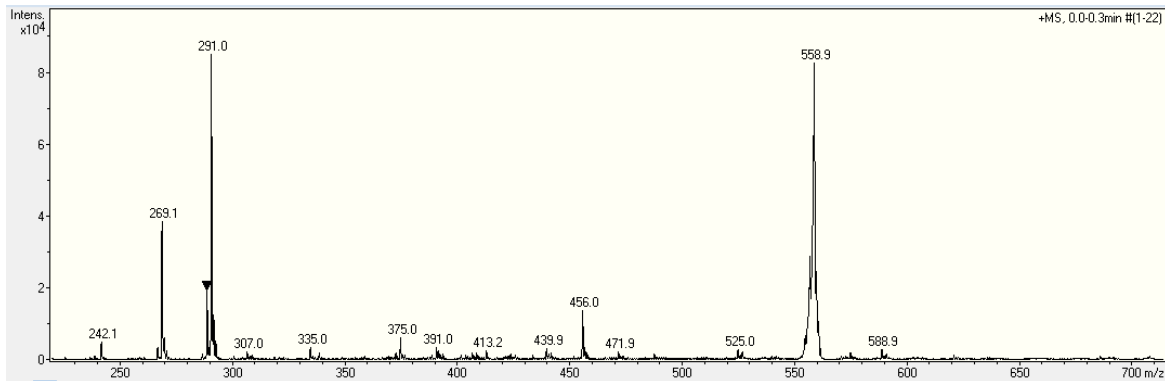


## Anexo B. Espectros del (4R)-Metil 2-(p-nitrofenil)thiazolidin-4-carboxilato (**3b**)

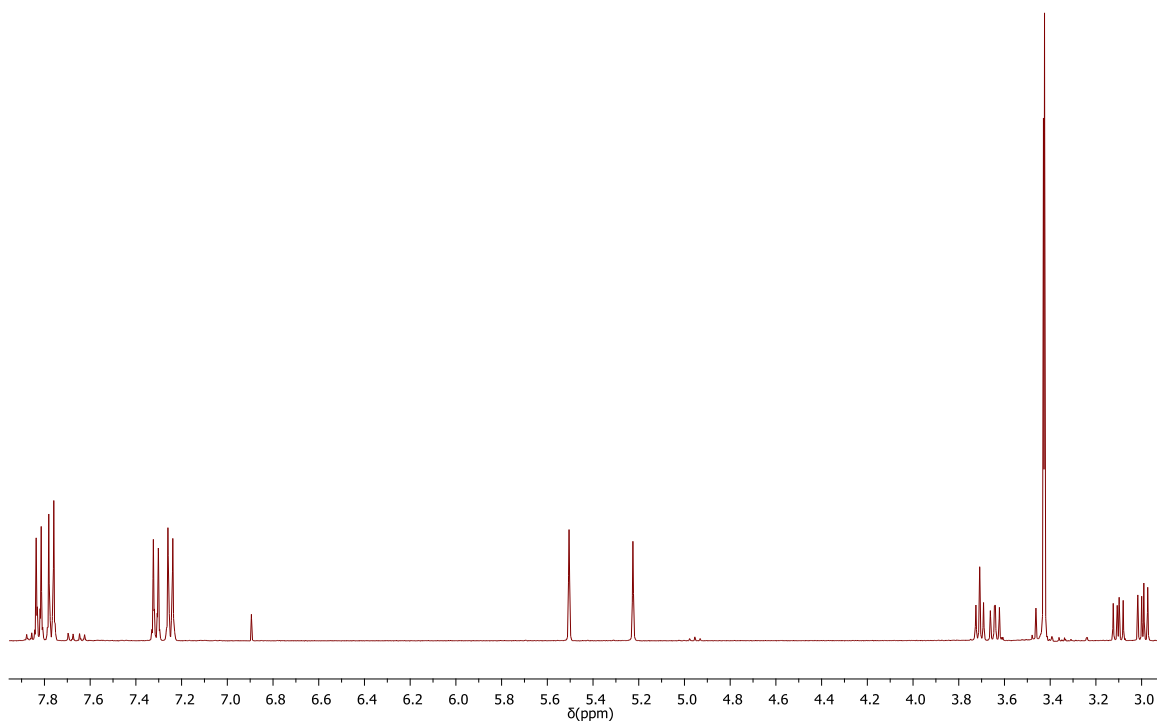
### 2.1 Espectro IR



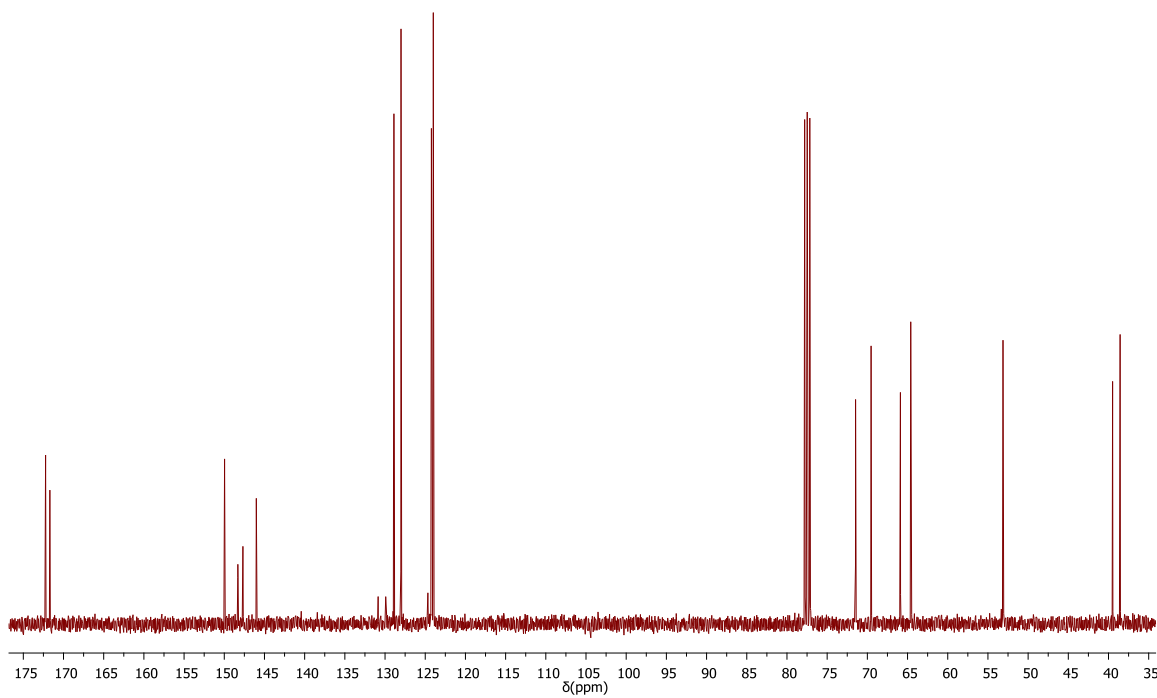
### 2.2 Espectro ESI-MS



### 2.3 Espectro 1H-RMN

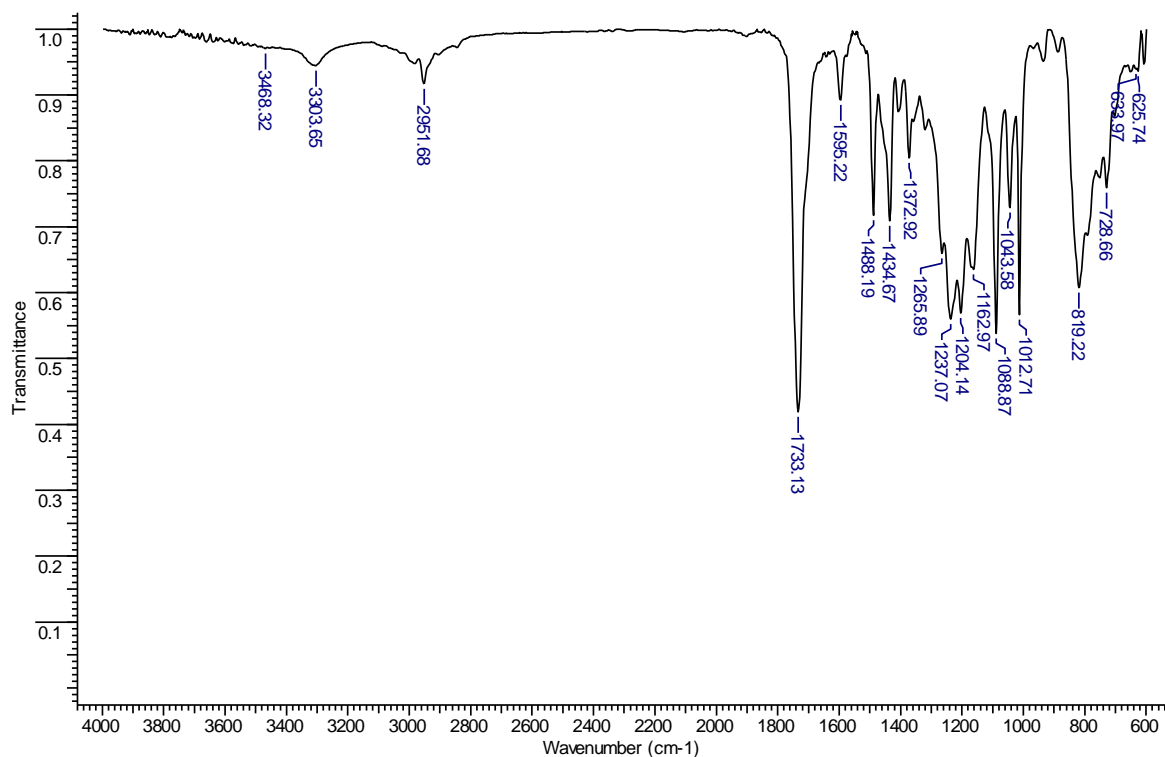


### 2.4 Espectro 13C-RMN

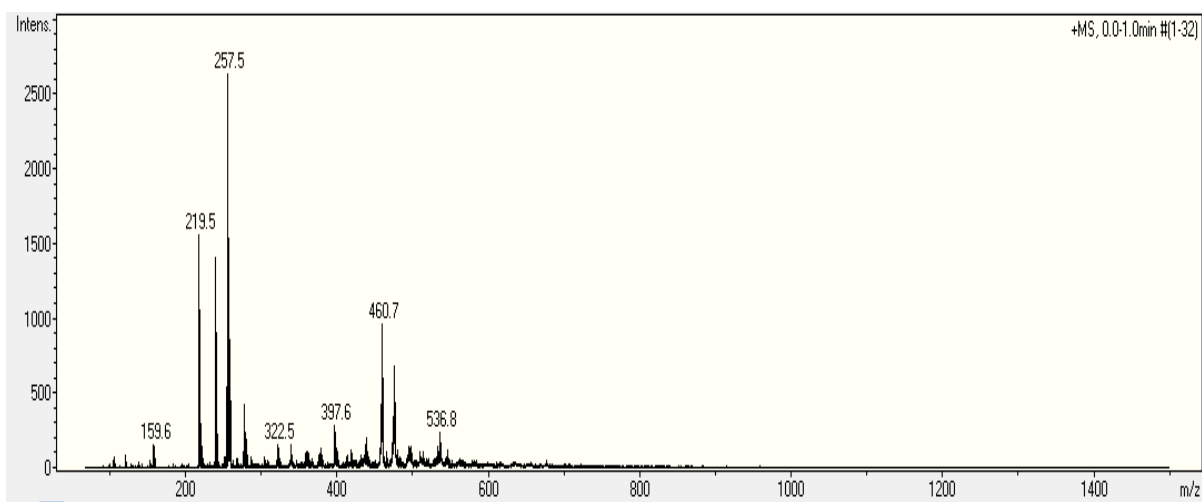


## Anexo C. Espectros de (4R)-Metil 2-(p-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**3c**)

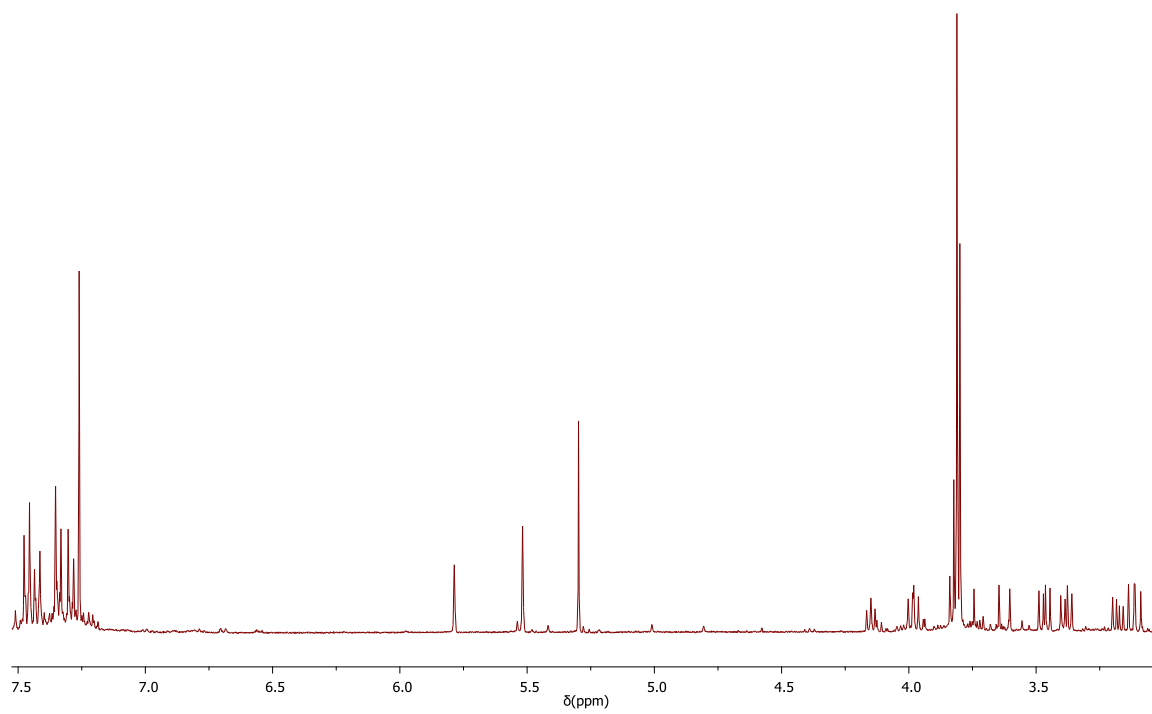
### 3.1 Espectro IR



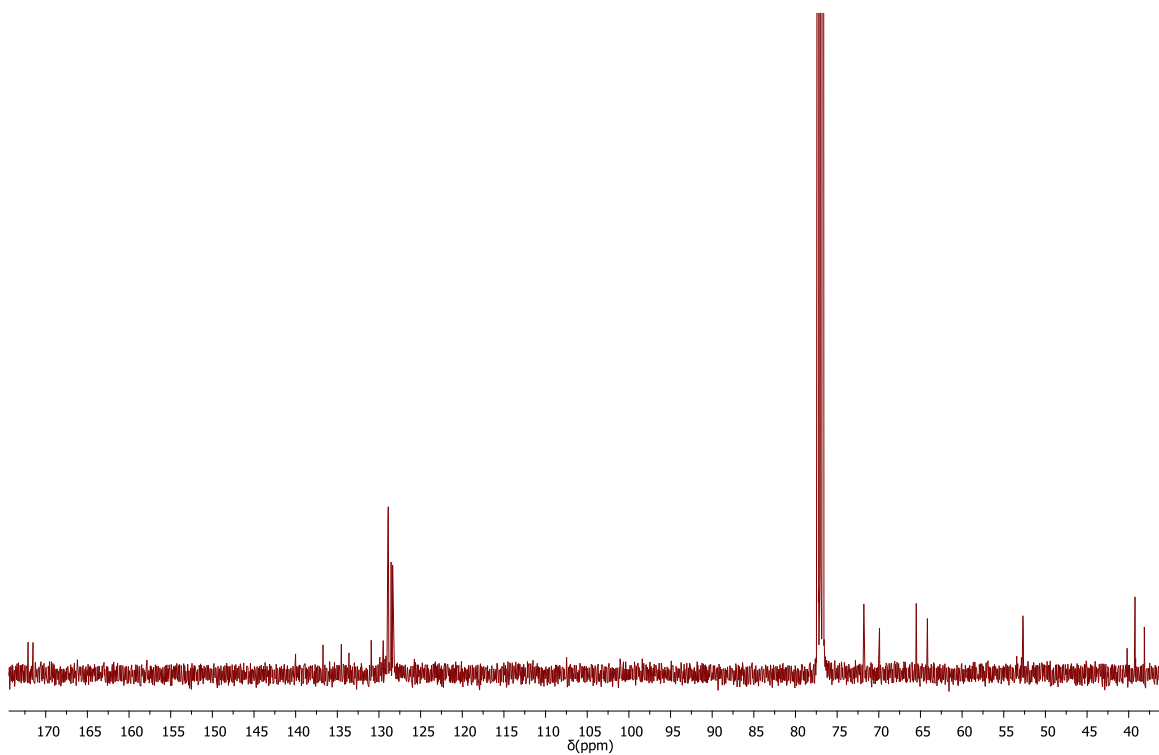
### 3.2 Espectro ESI-MS



### 3.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

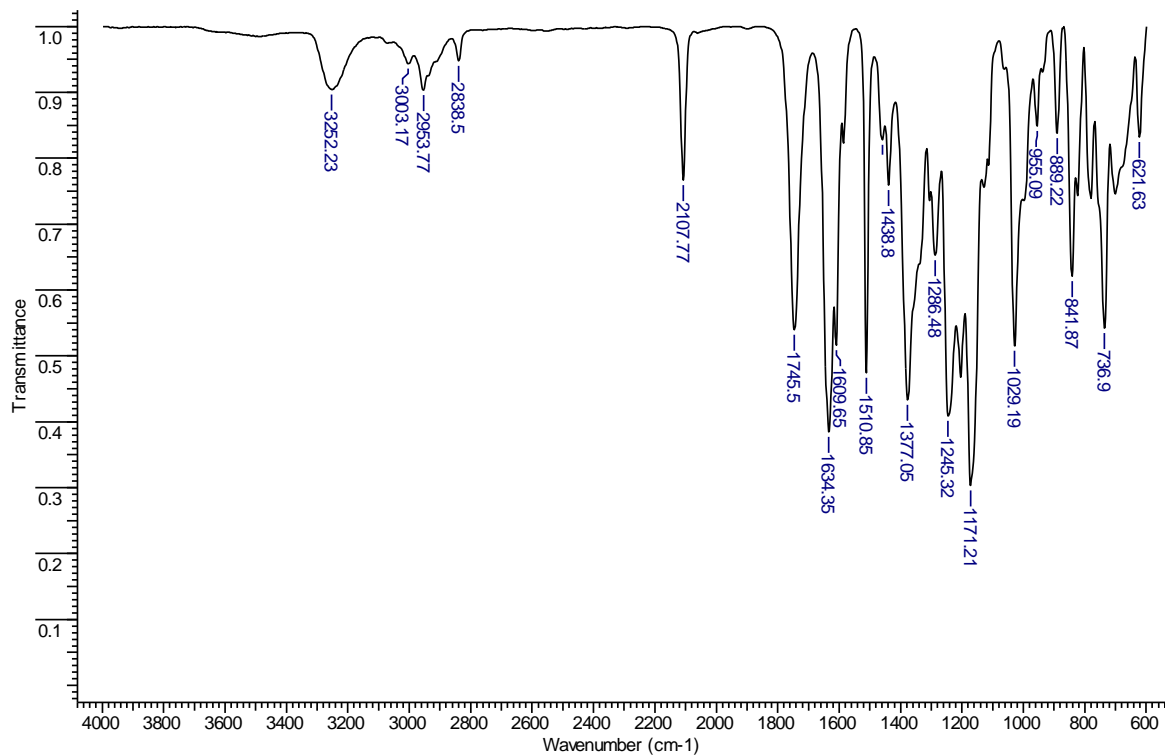


### 3.4 Espectro 13C-RMN

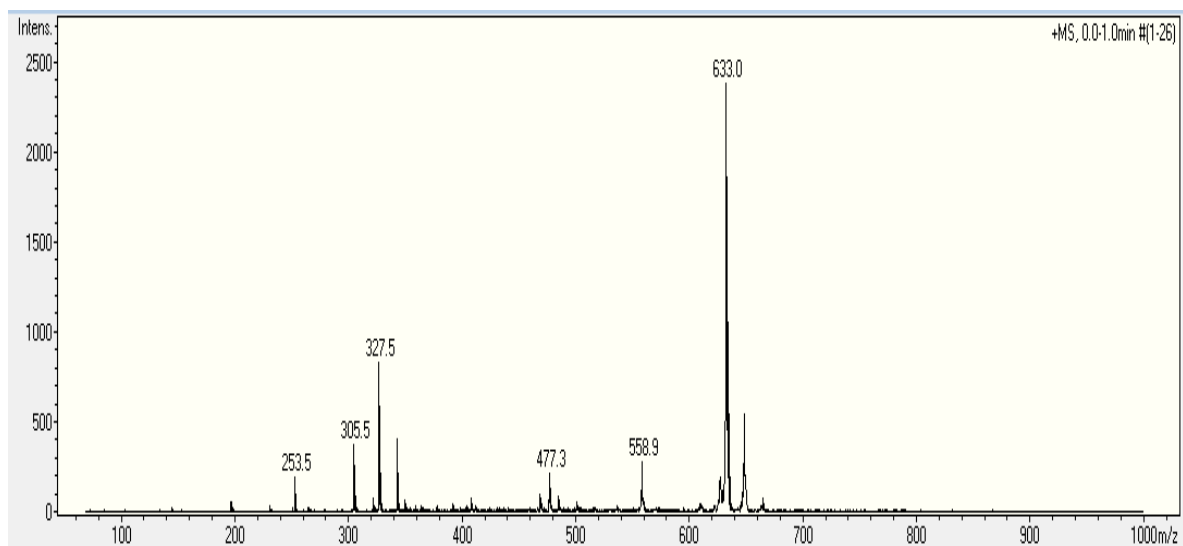


## Anexo D. Espectros de (4R)-Metil-2-(p-metoxifenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (4a).

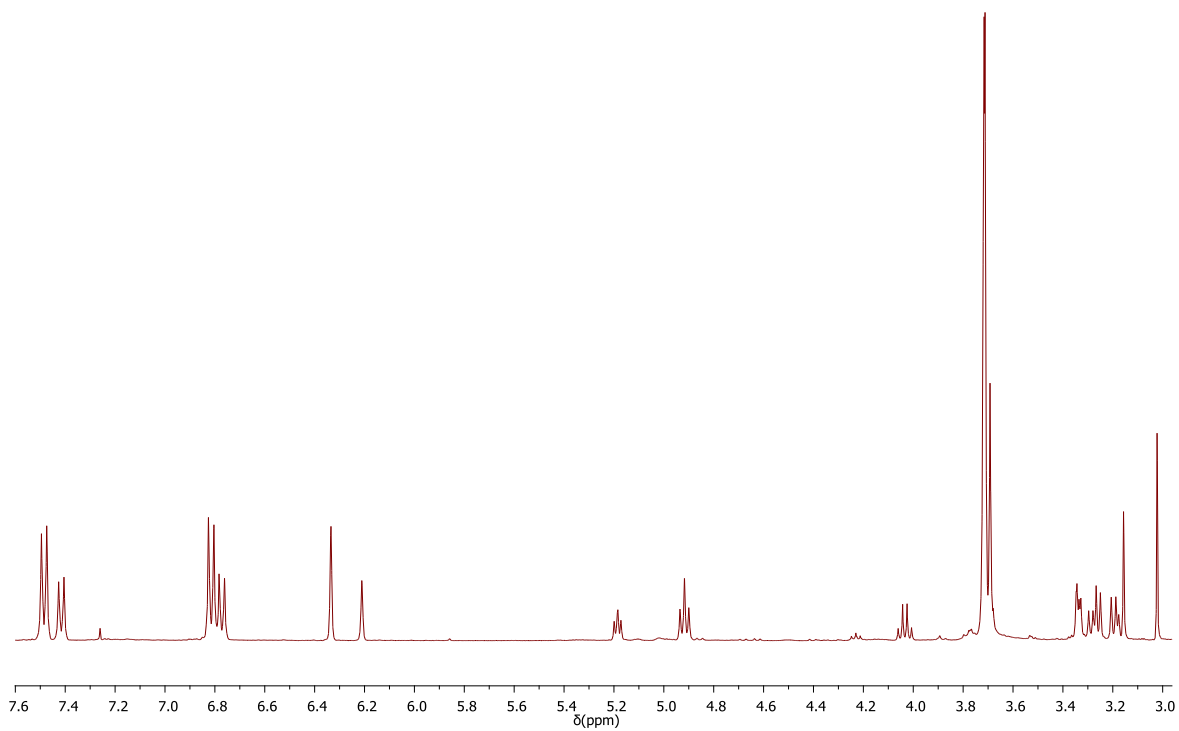
### 4.1 Espectro IR



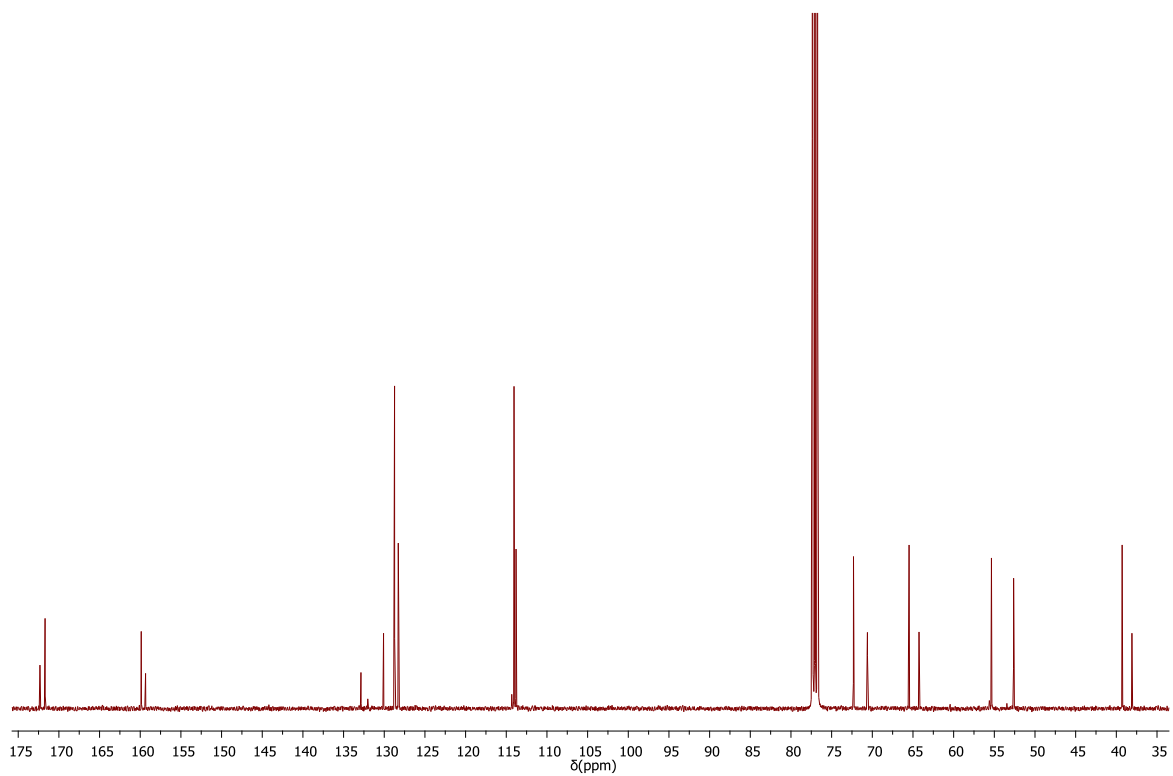
## 4.2 Espectro ESI-MS



## 4.3 Espectro 1H-RMN

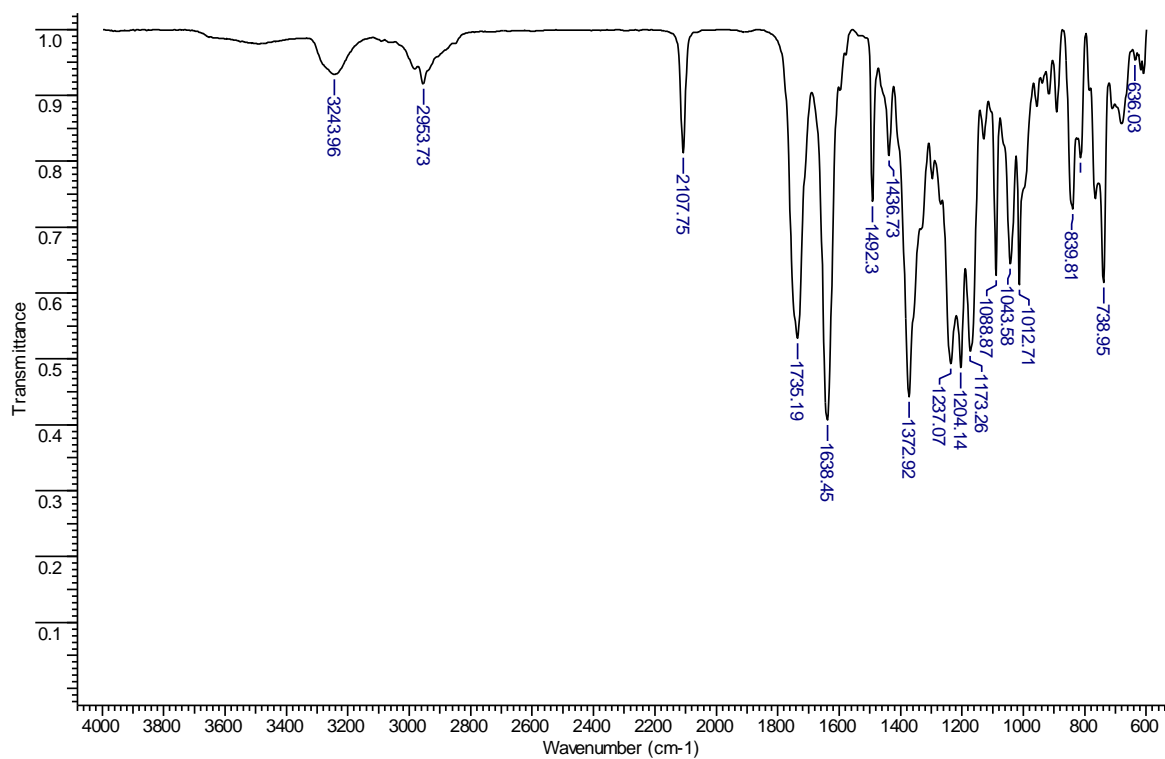


#### 4.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

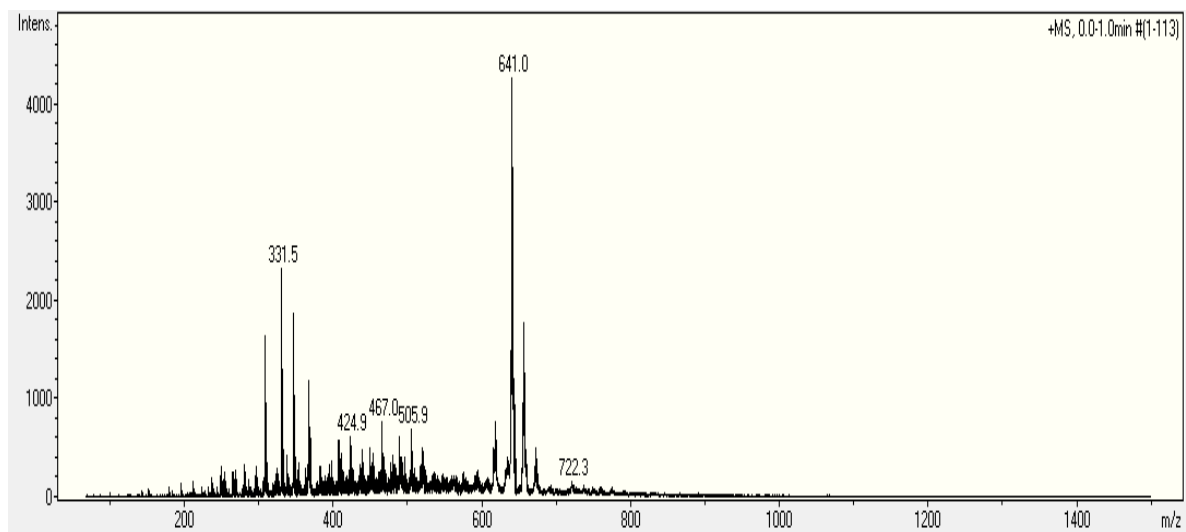


Anexo E. Espectros de (4R)-Metil-2-(p-clorofenil)-3-propioiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4c**).

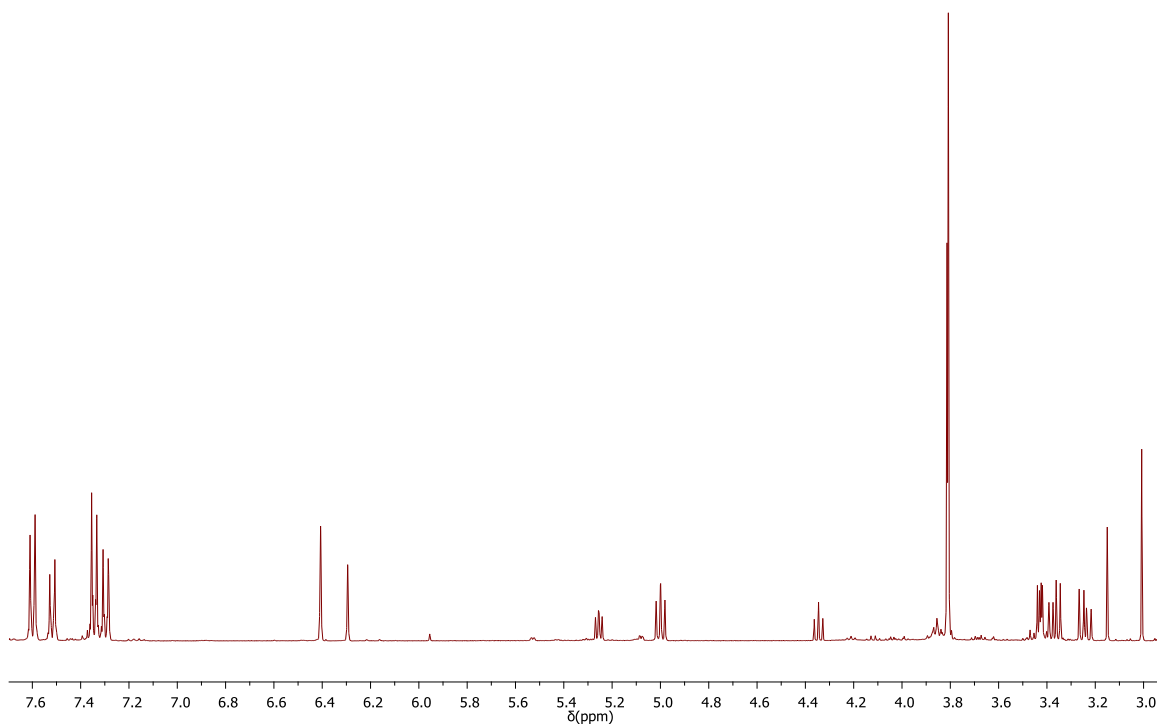
5.1 Espectro IR



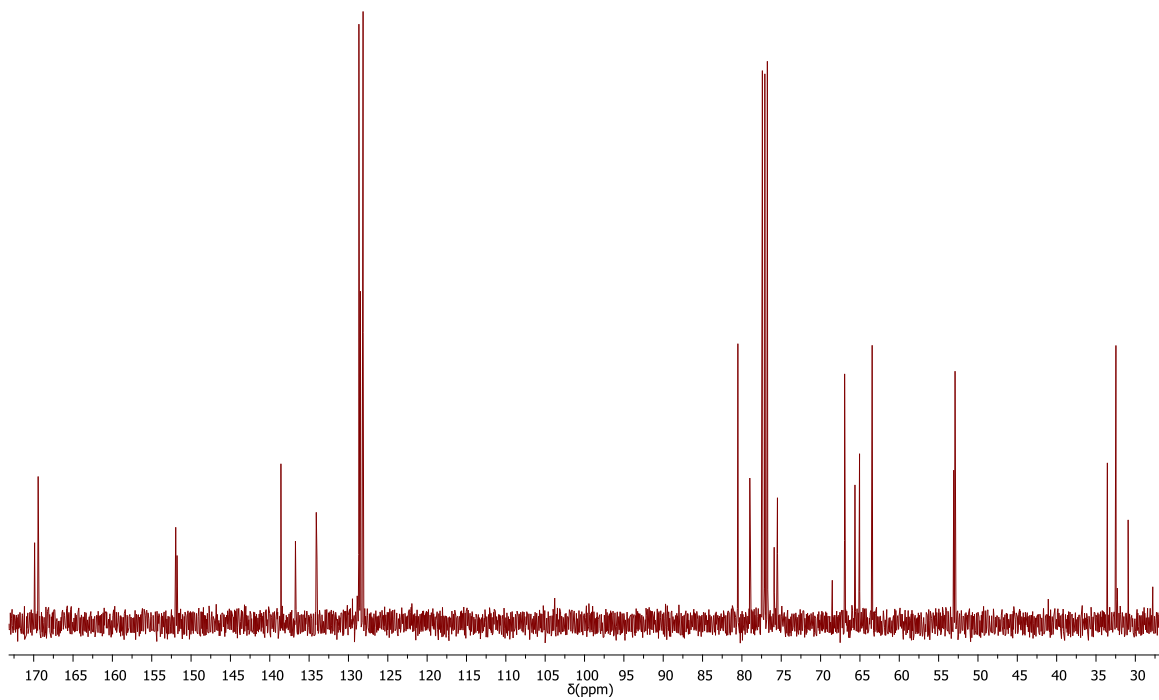
## 5.2 Espectro ESI-MS



## 5.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

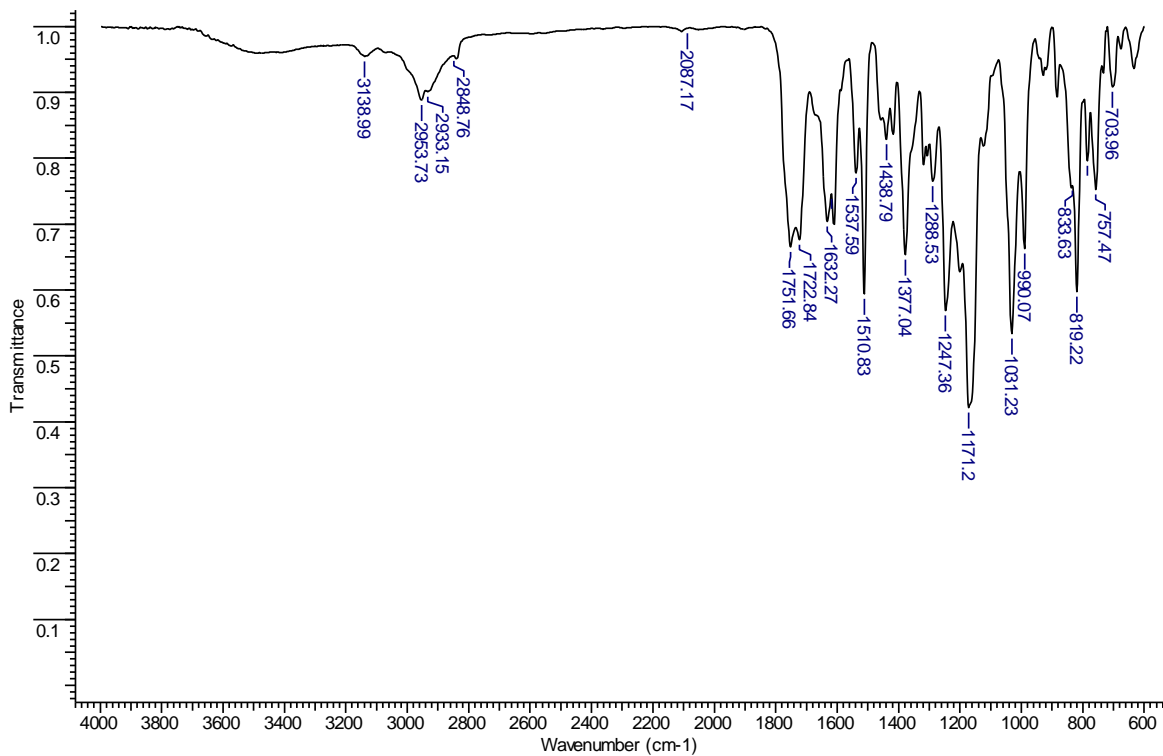


## 5.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

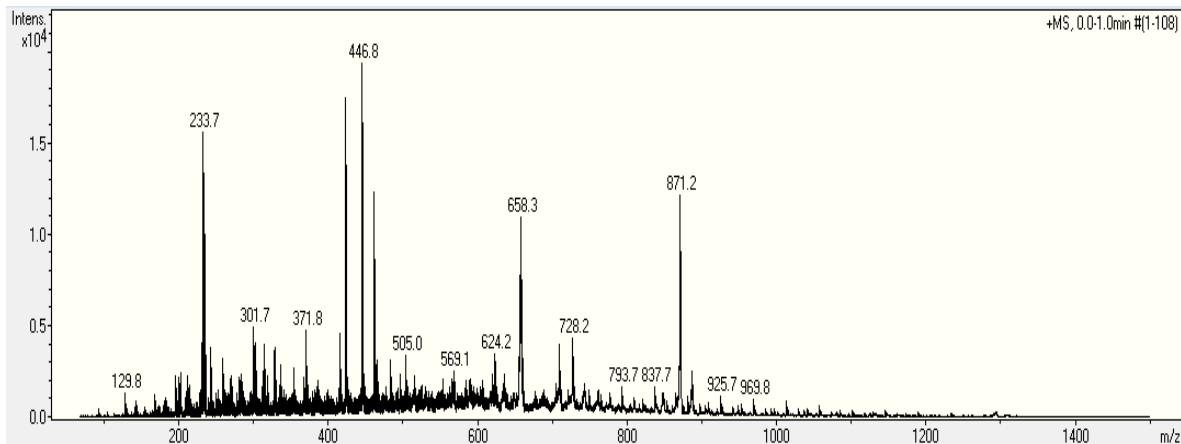


## Anexo F. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5a**).

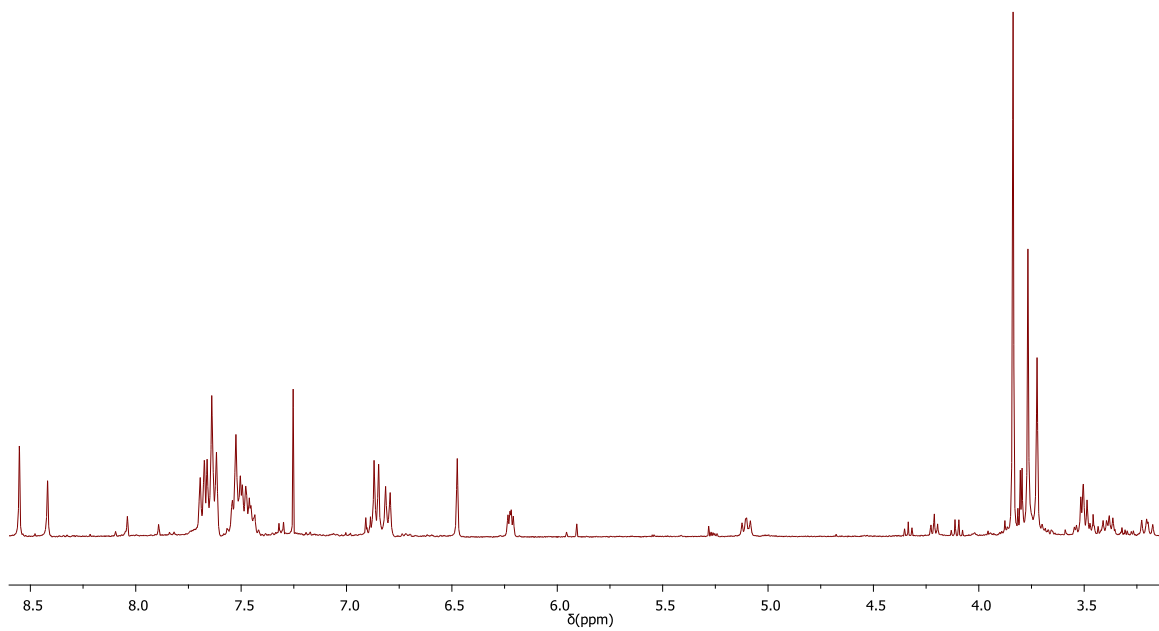
### 6.1 Espectro IR



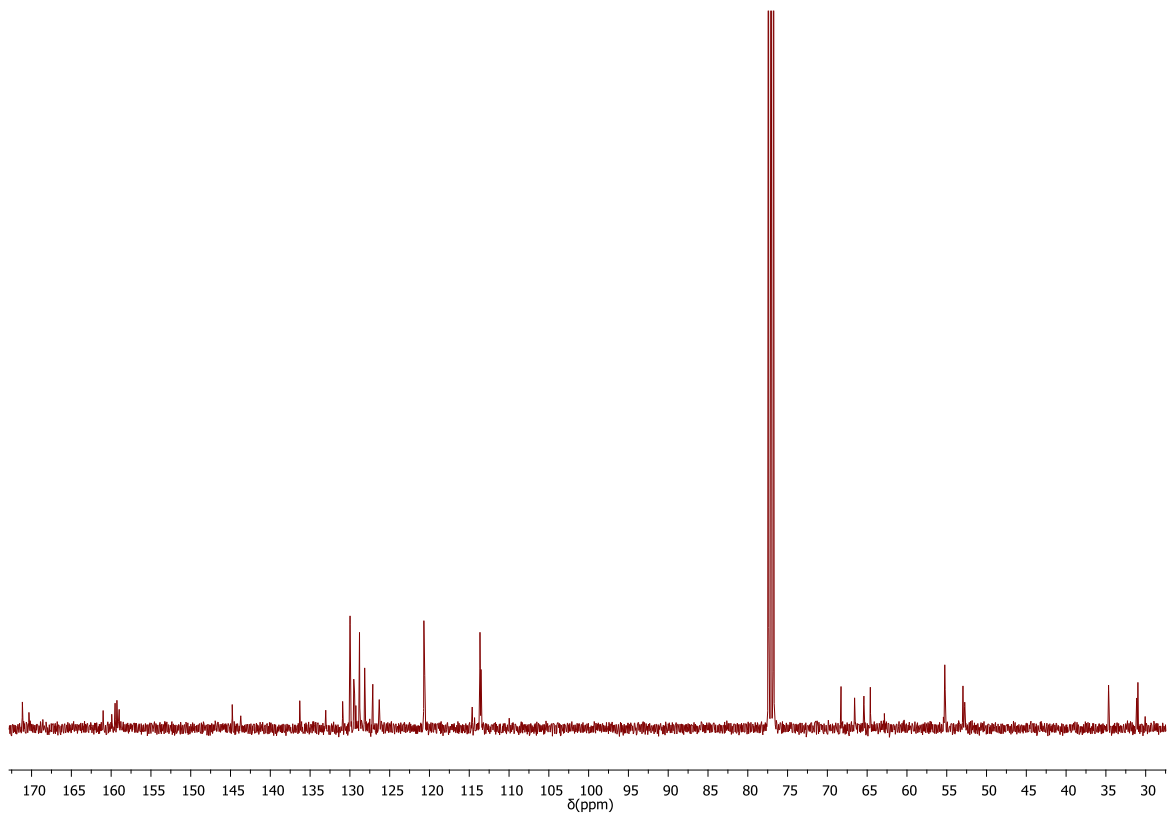
### 6.2 Espectros ESI-MS



### 6.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN



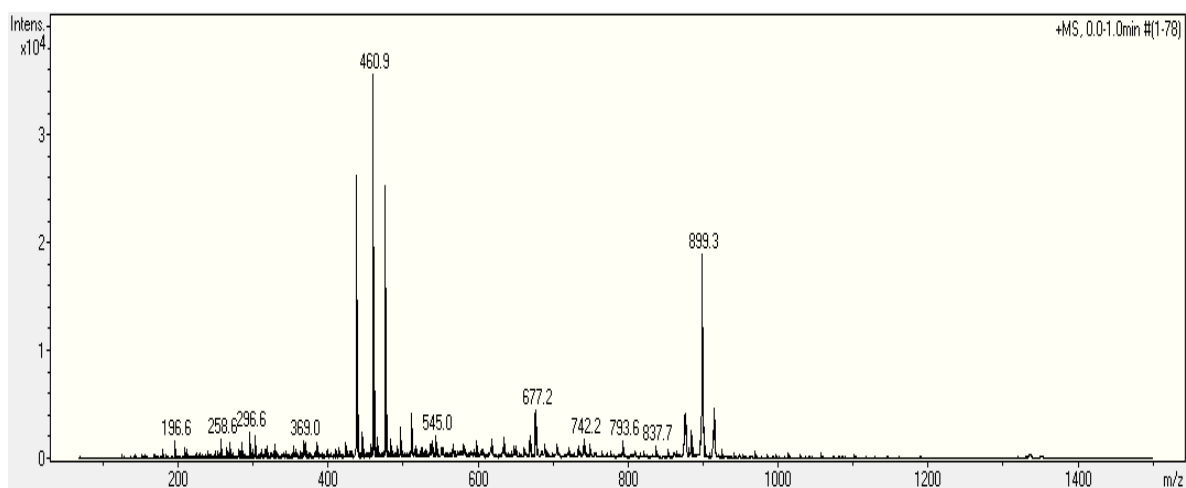
## 6.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN



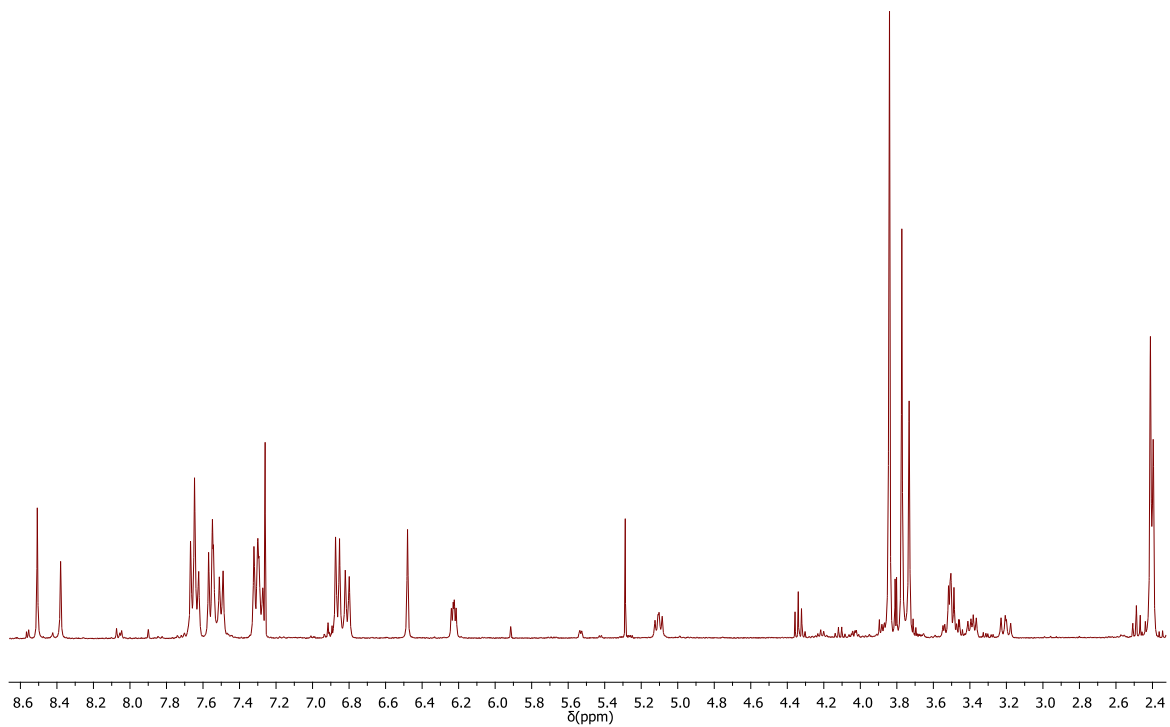
Anexo G. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5b).

7.1 Espectro IR

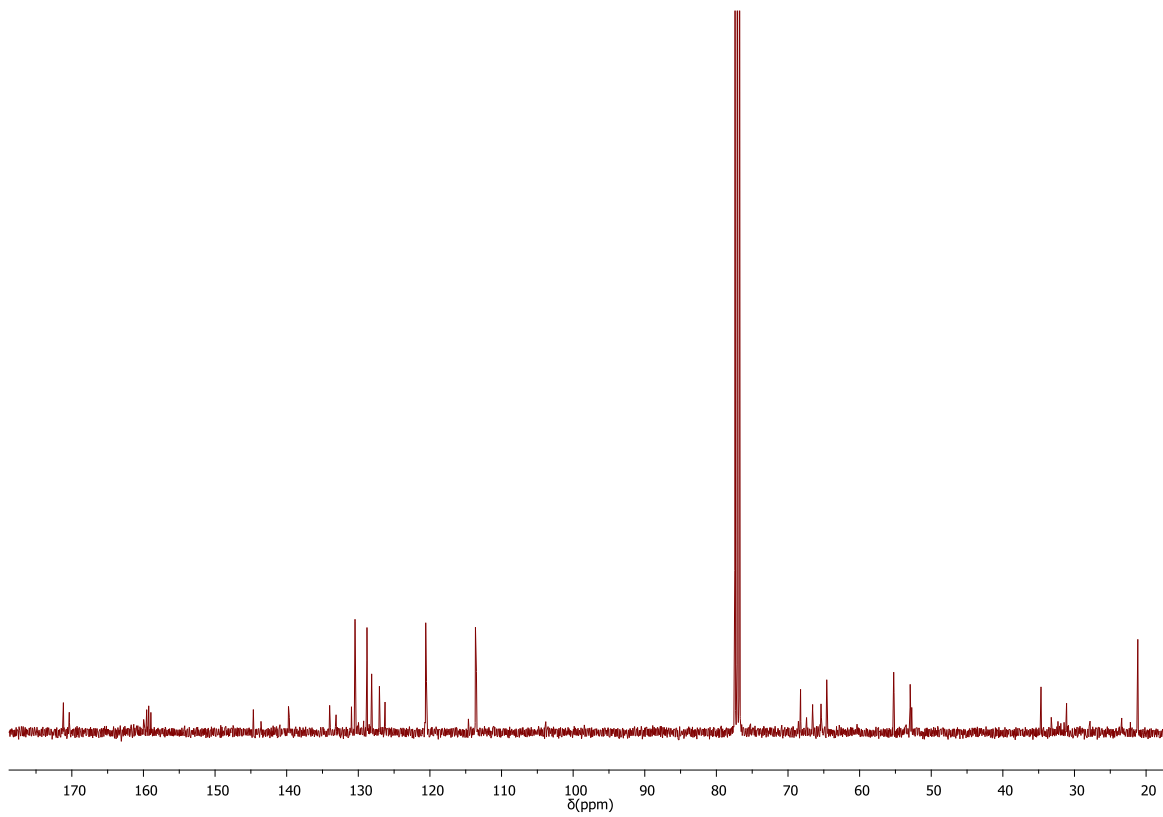
7.2 Espectro ESI-MS



### 7.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

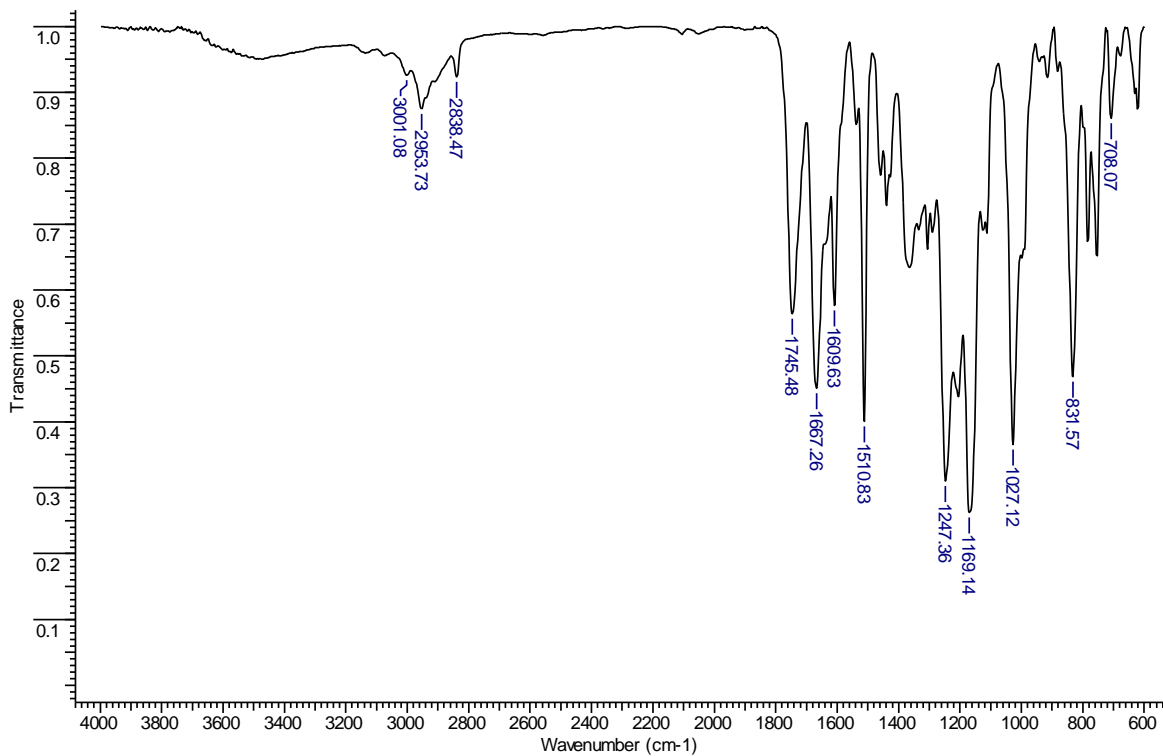


## 7.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

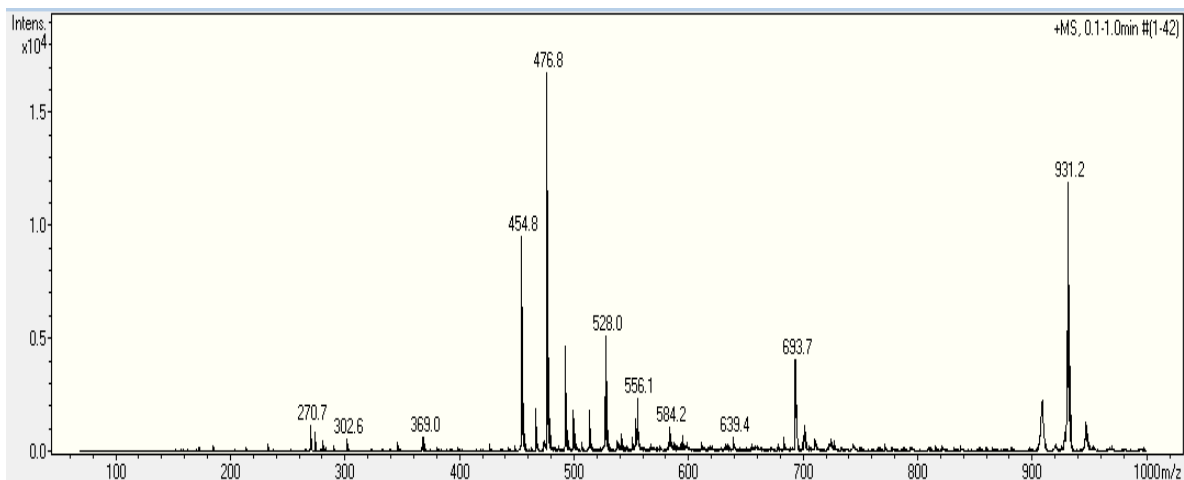


## Anexo H. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5c).

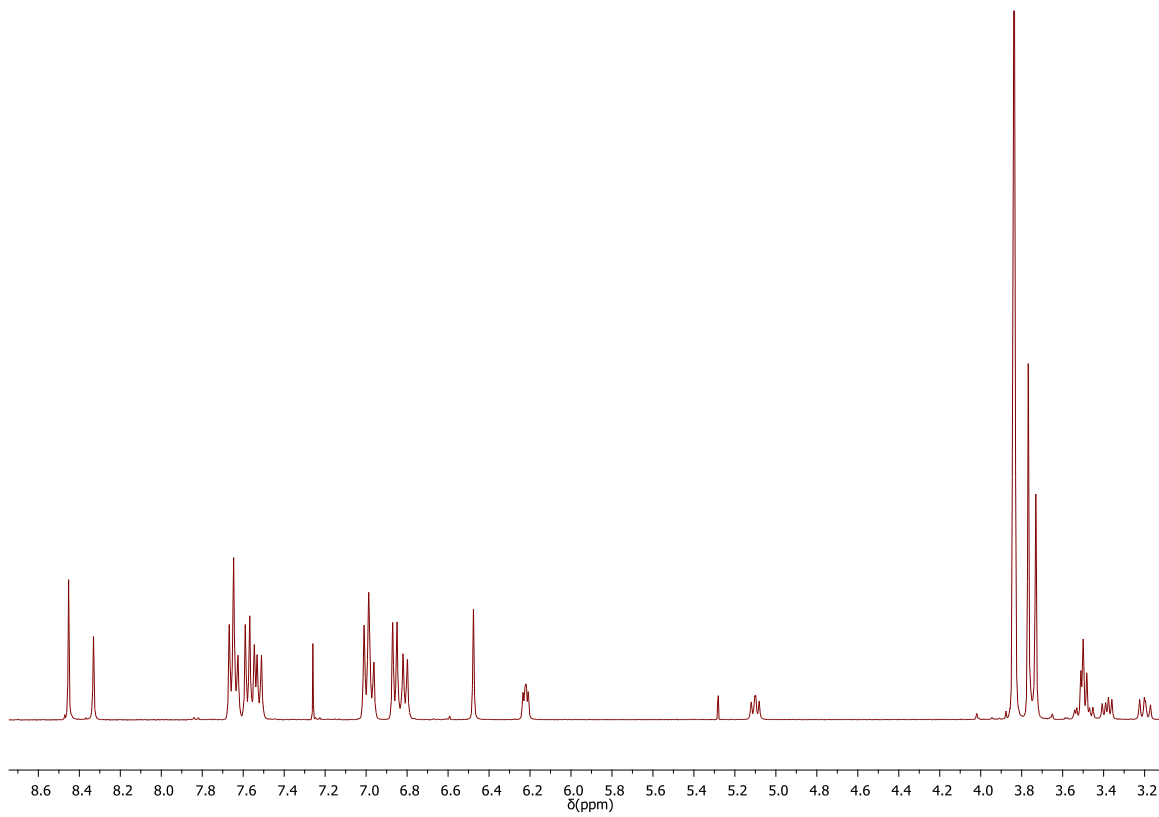
### 8.1 Espectro IR



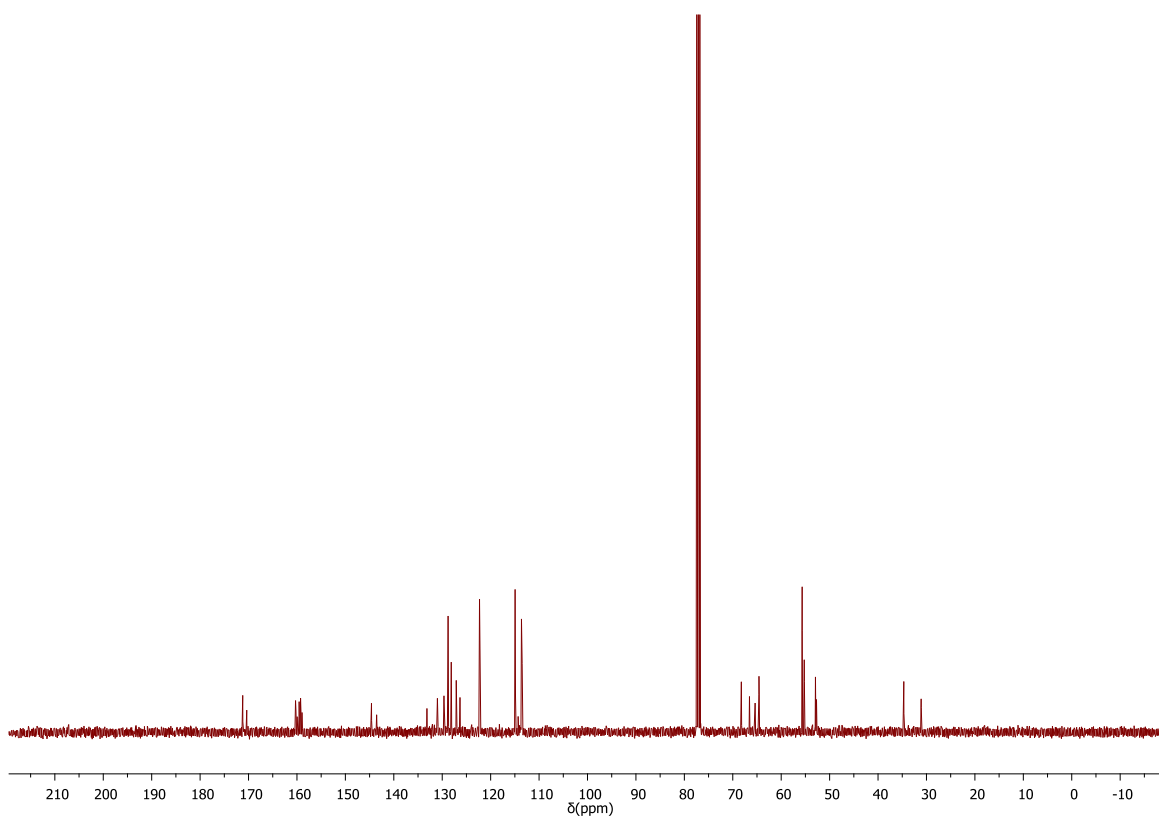
### 8.2 Espectro ESI-MS



### 8.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

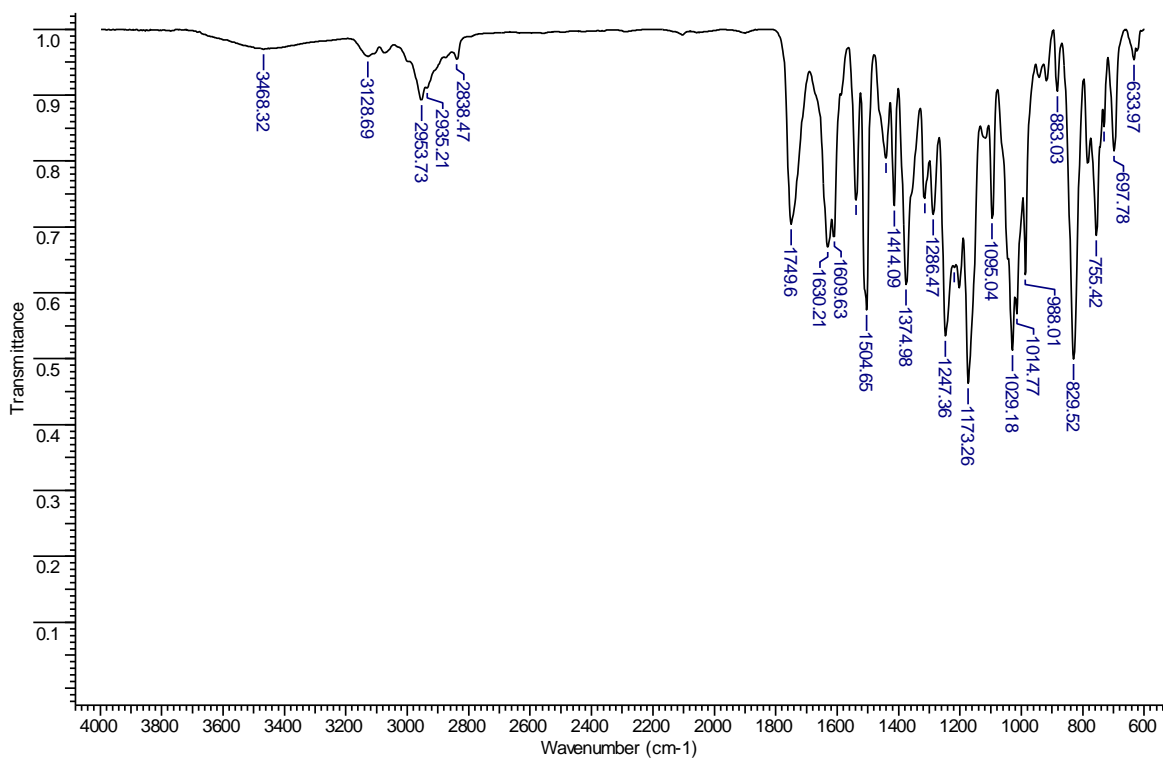


### Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

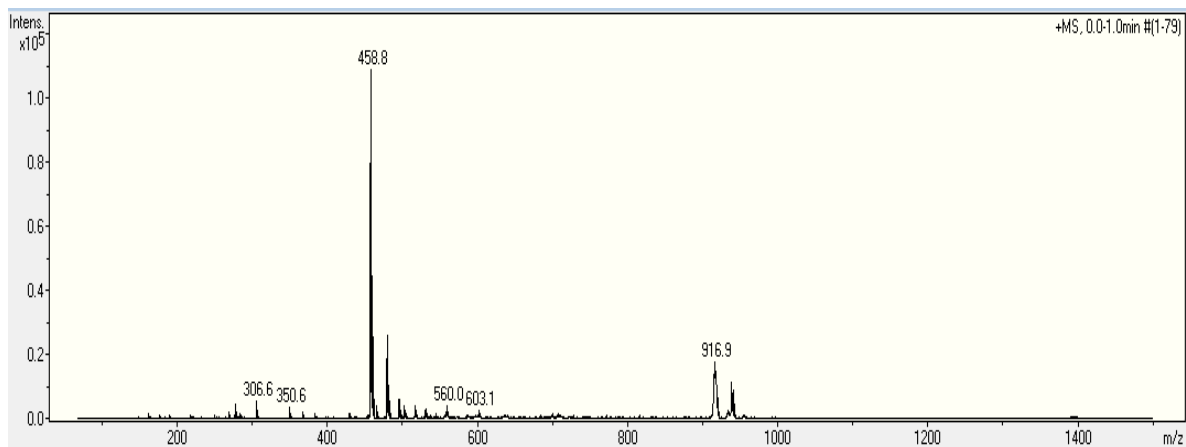


## Anexo I Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(p-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(p-metoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5d**).

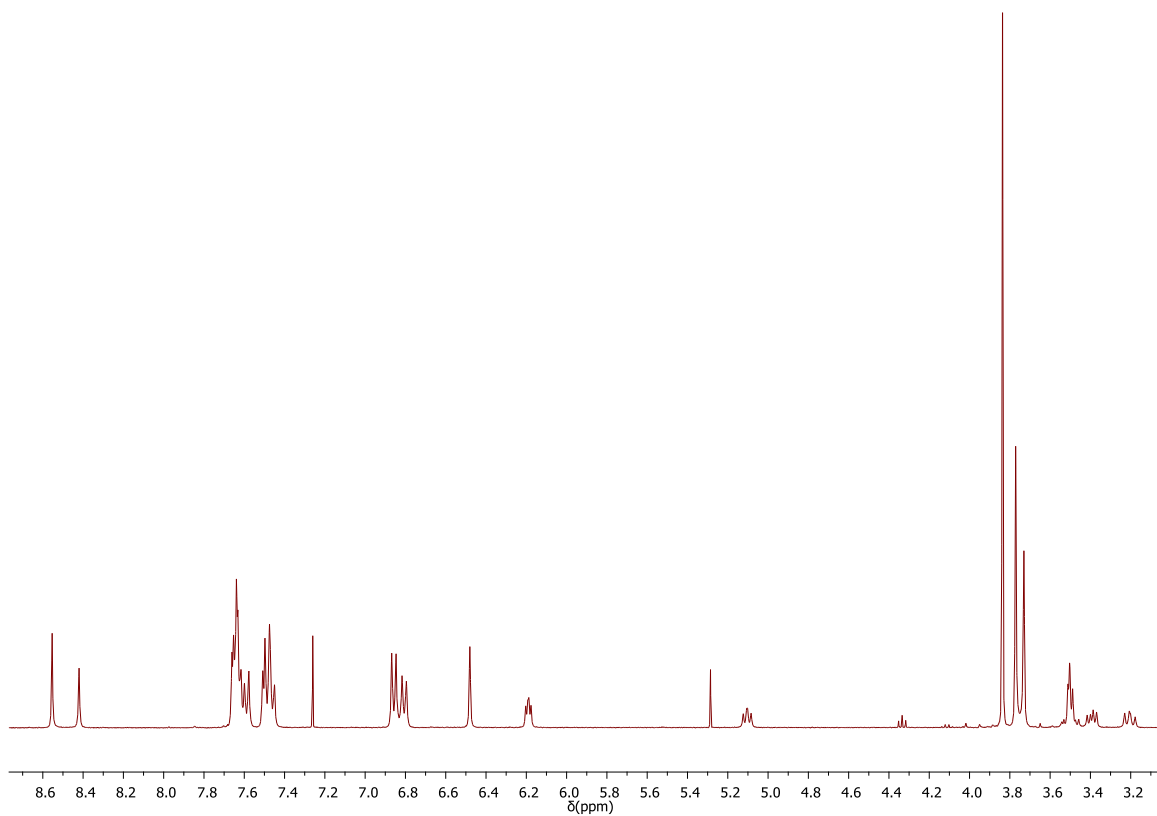
### 9.1 Espectro Ir



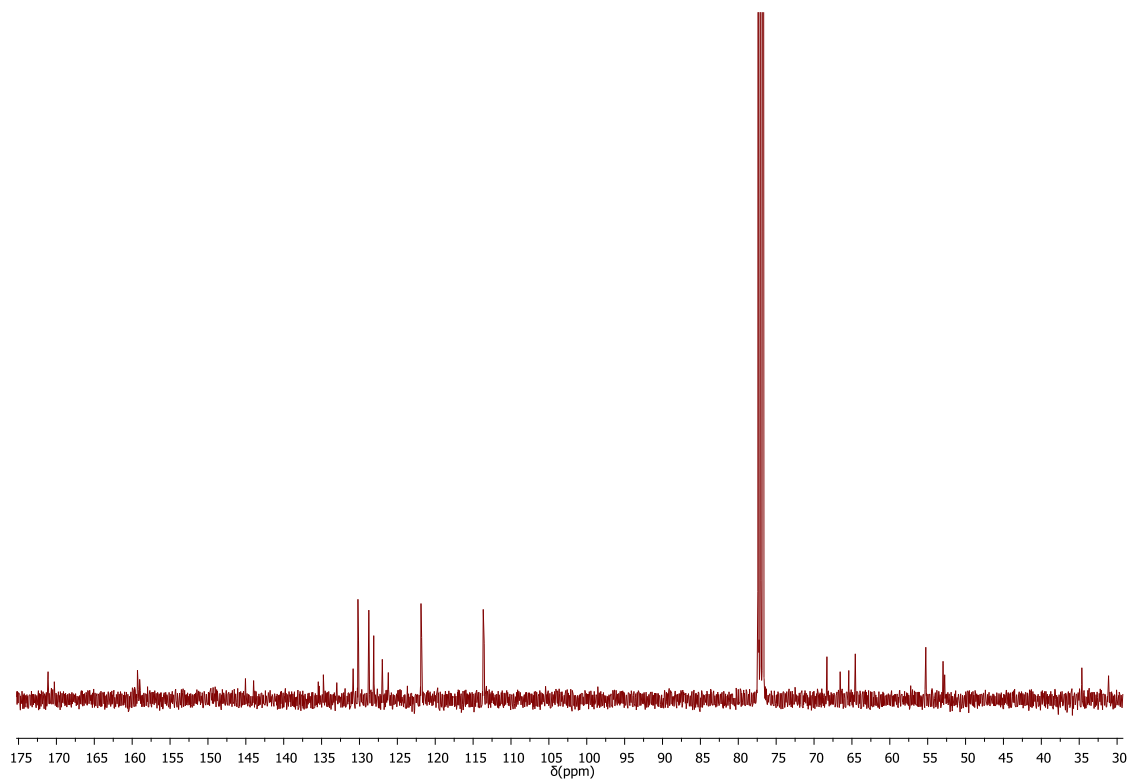
### 9.2 Espectro ESI-MS



### 9.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

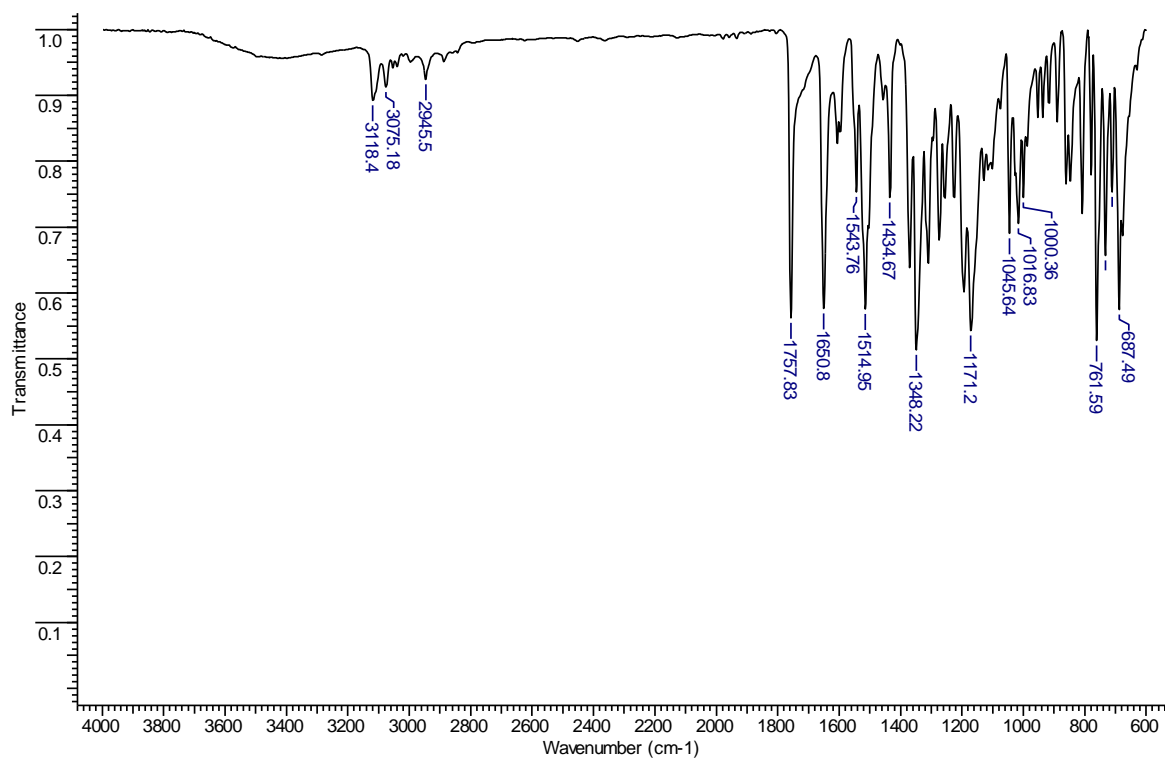


## 9.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

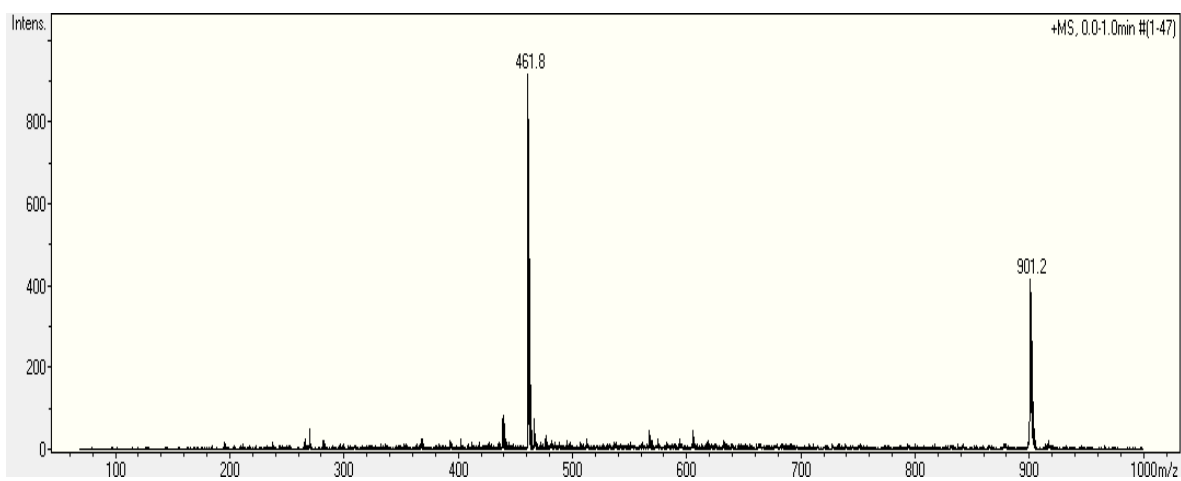


**Anexo J. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(p-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5e).**

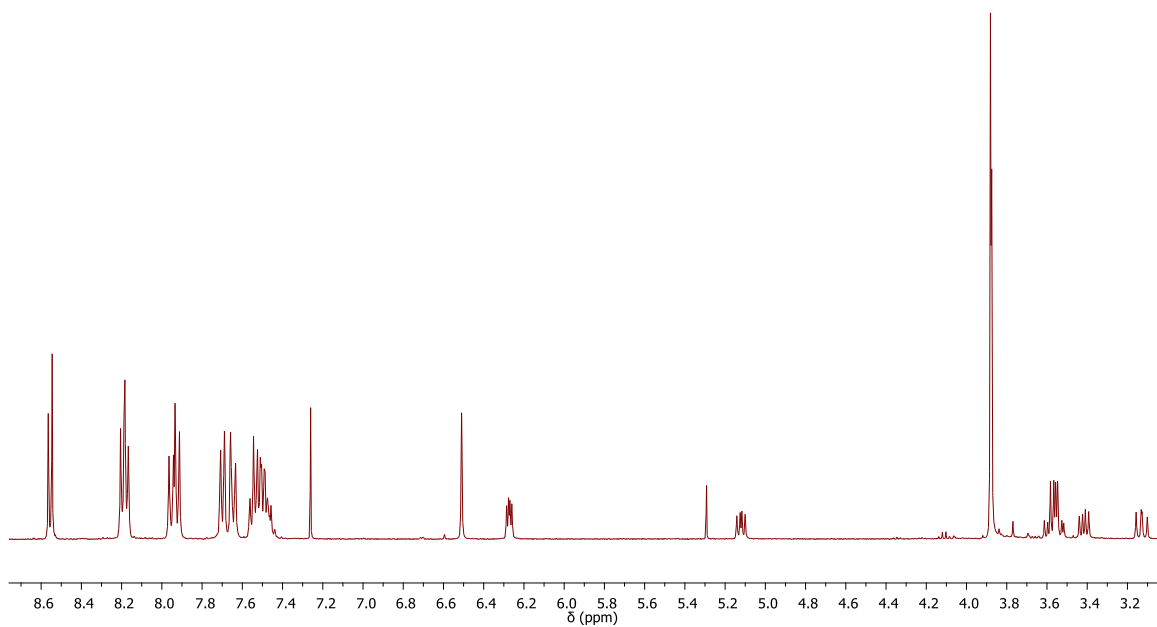
**10.1 Espectro IR**



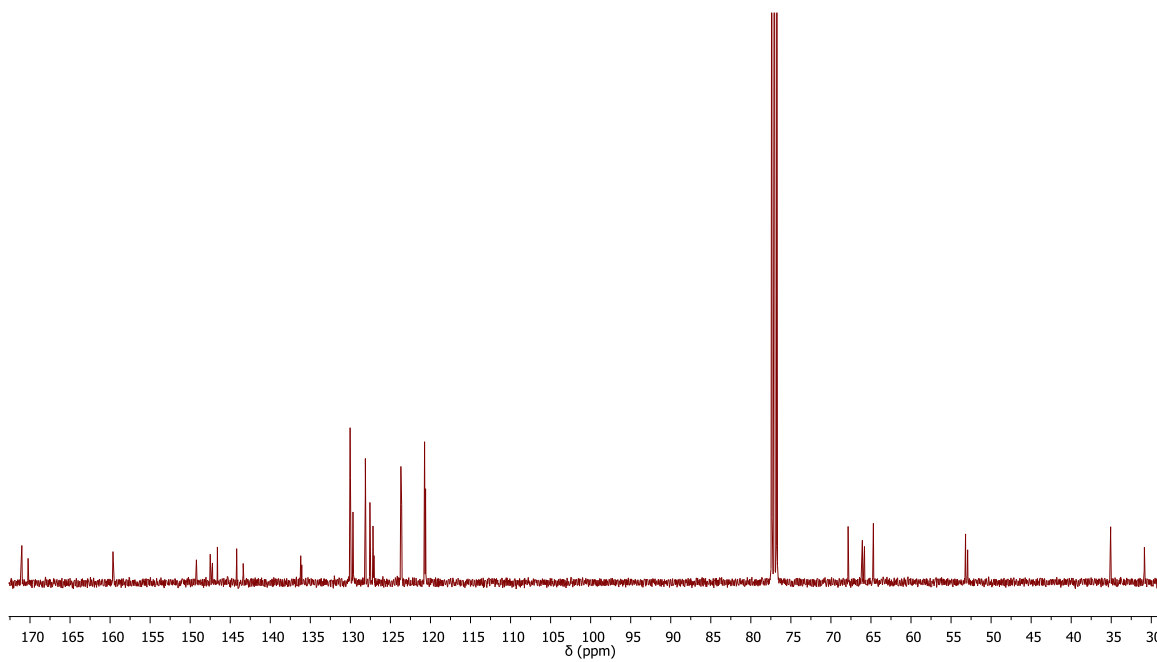
**10.2 Espectro ESI-MS**



### 10.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

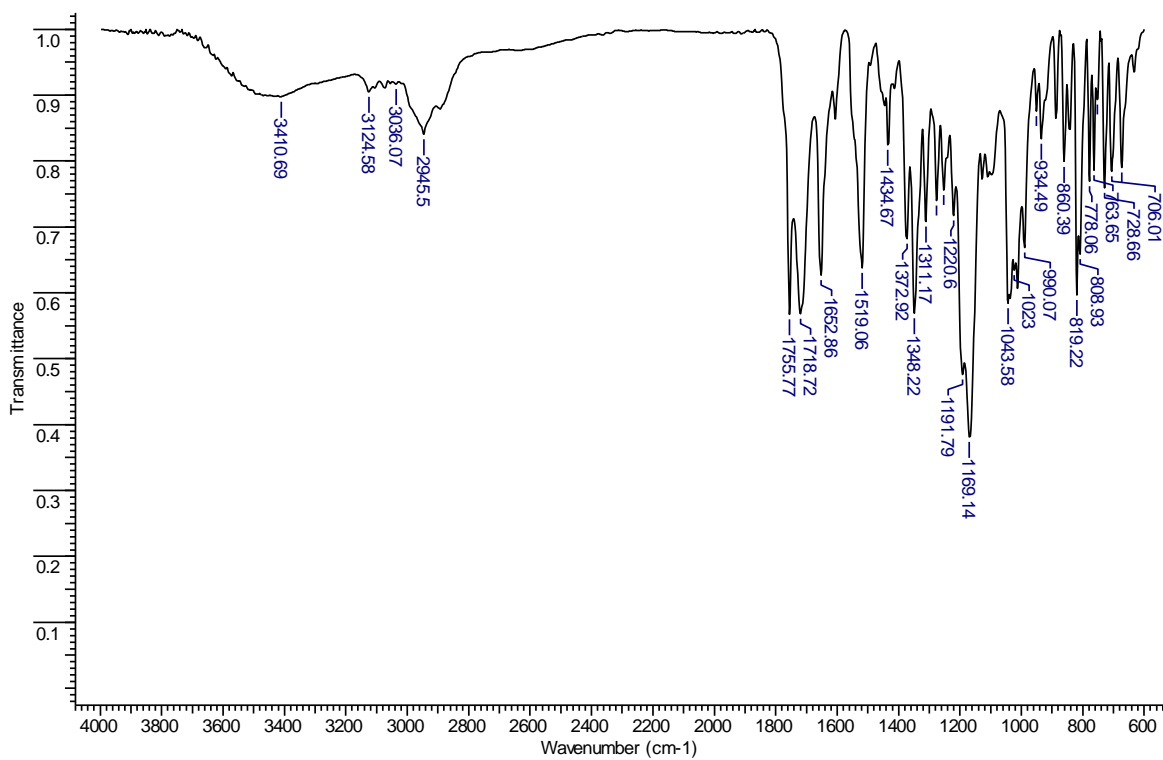


### 10.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

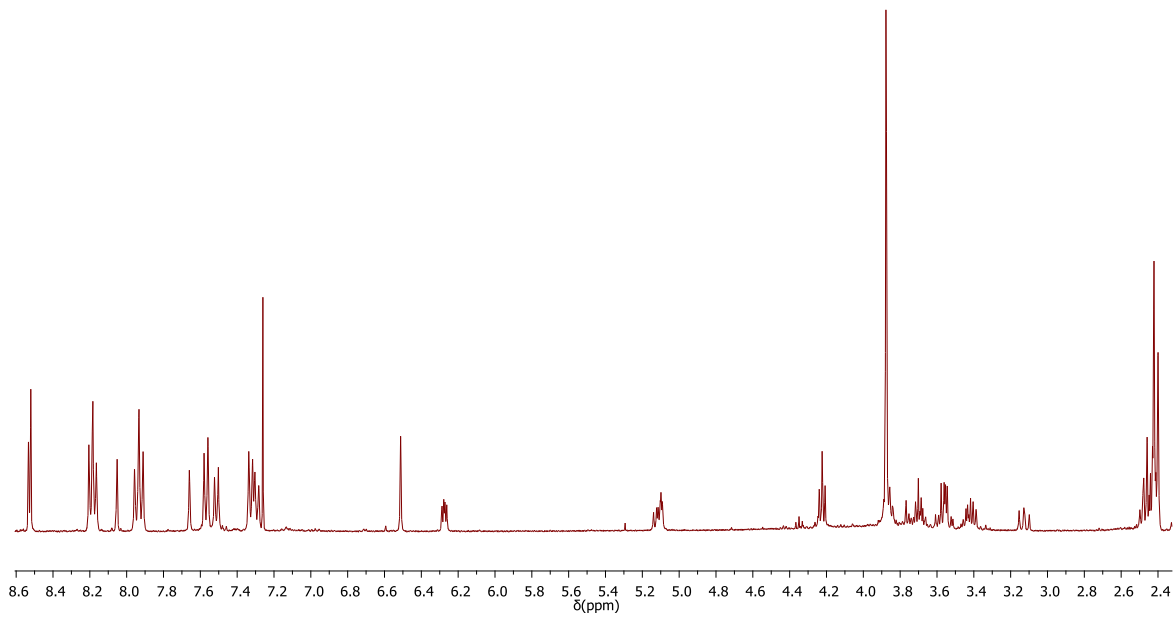


Anexo K. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5f**).

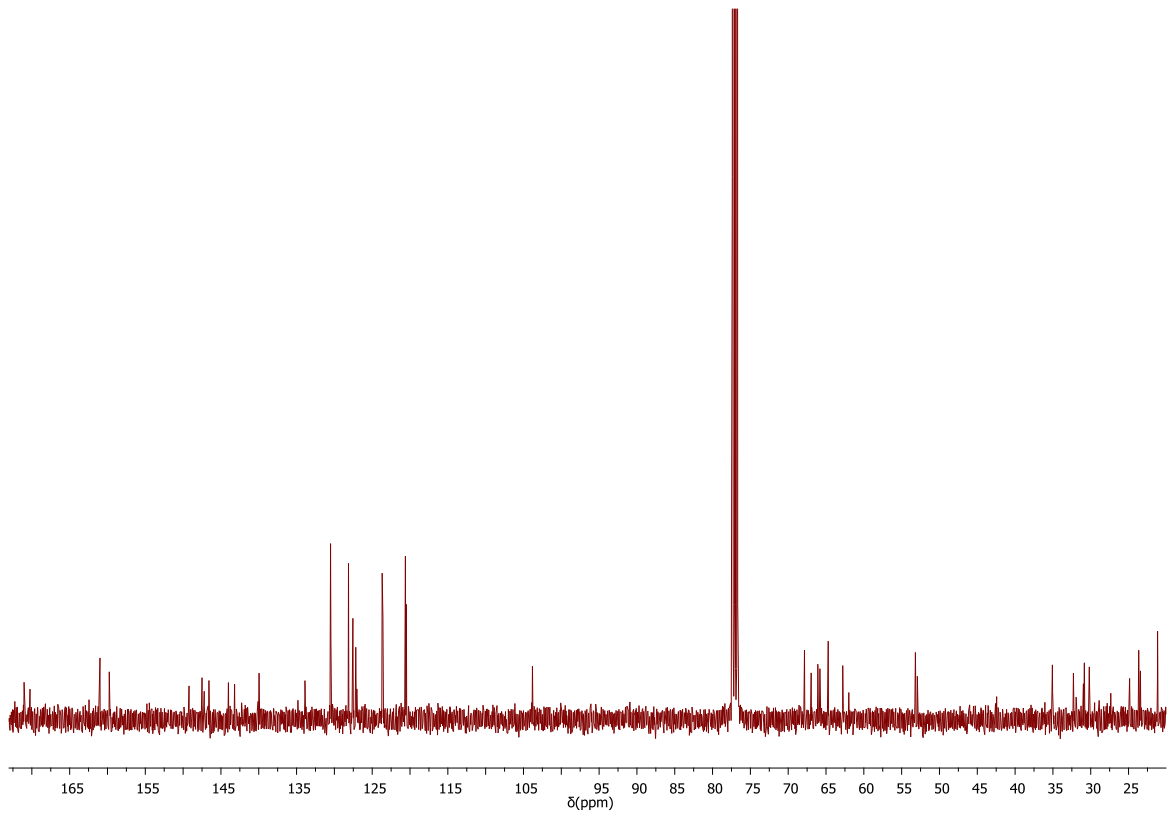
11.1 Espectro IR



## 11.2 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

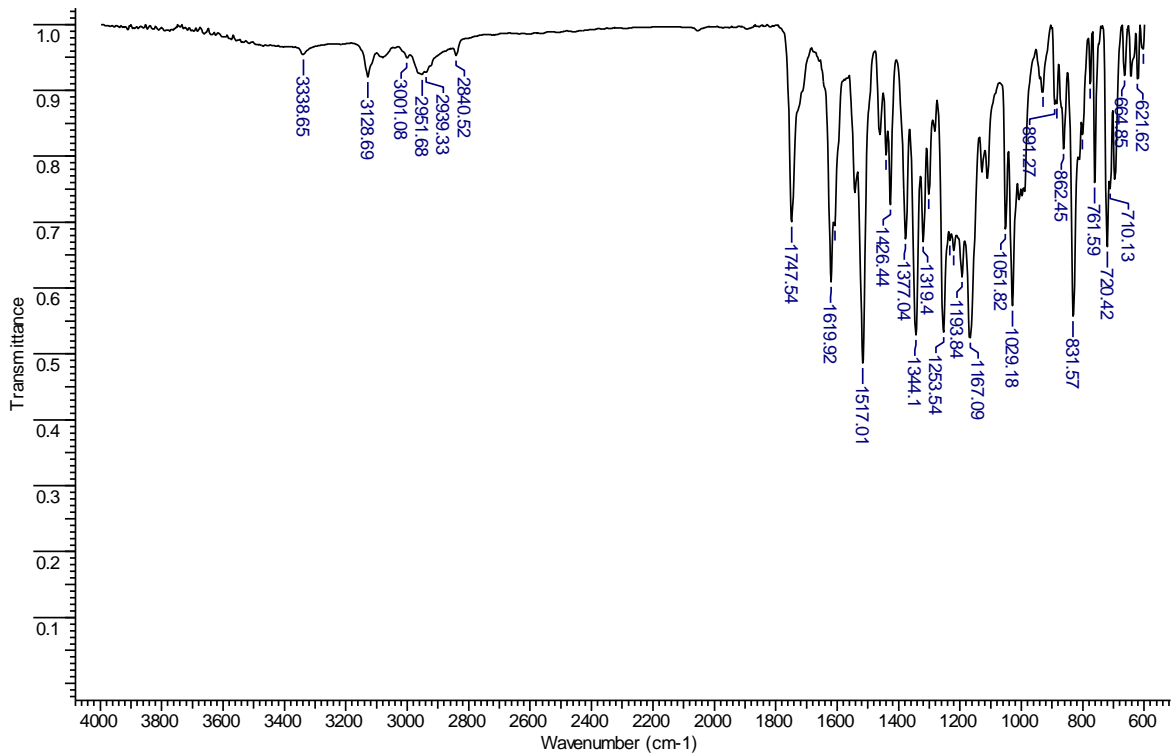


### 11.3 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

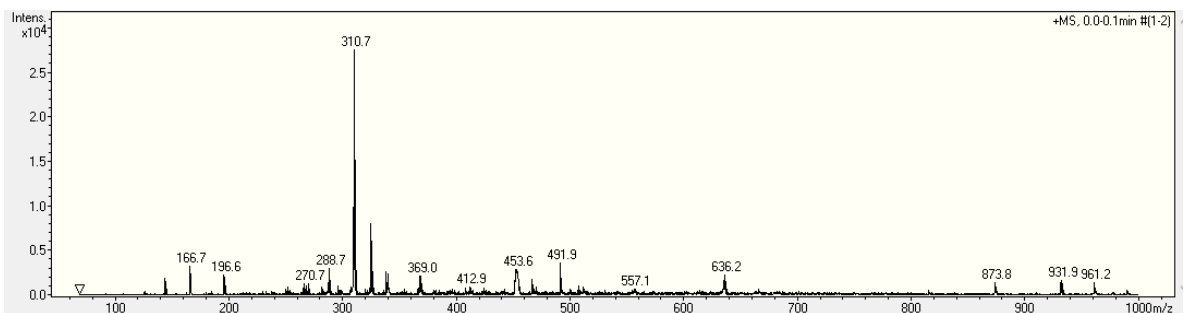


Anexo L. (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5g**).

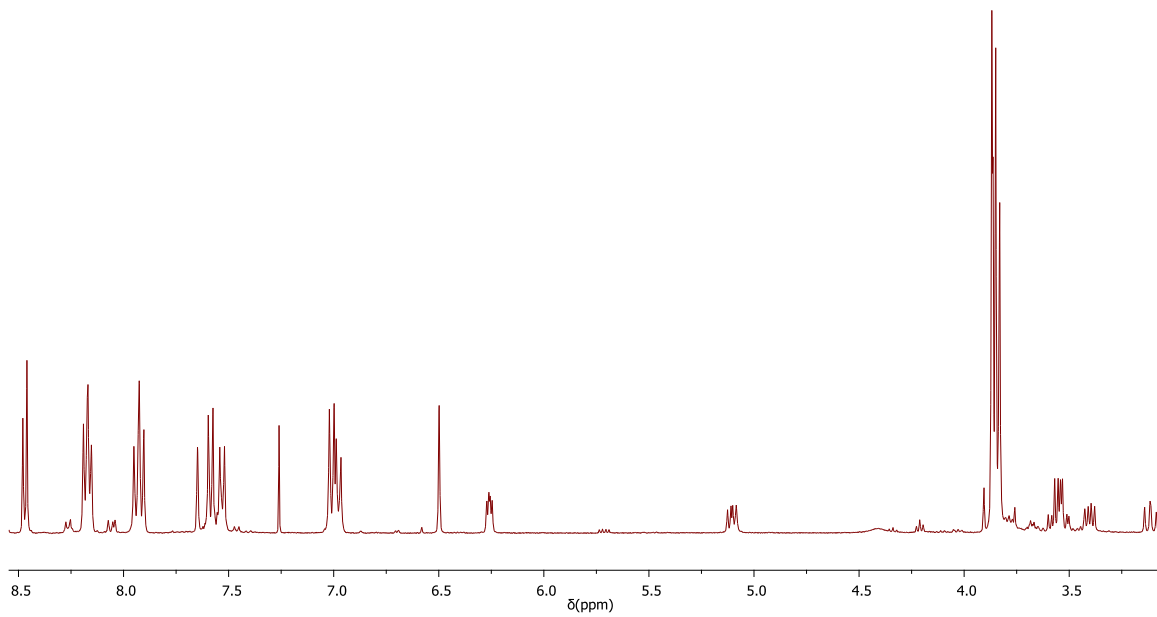
12.1 Espectro IR



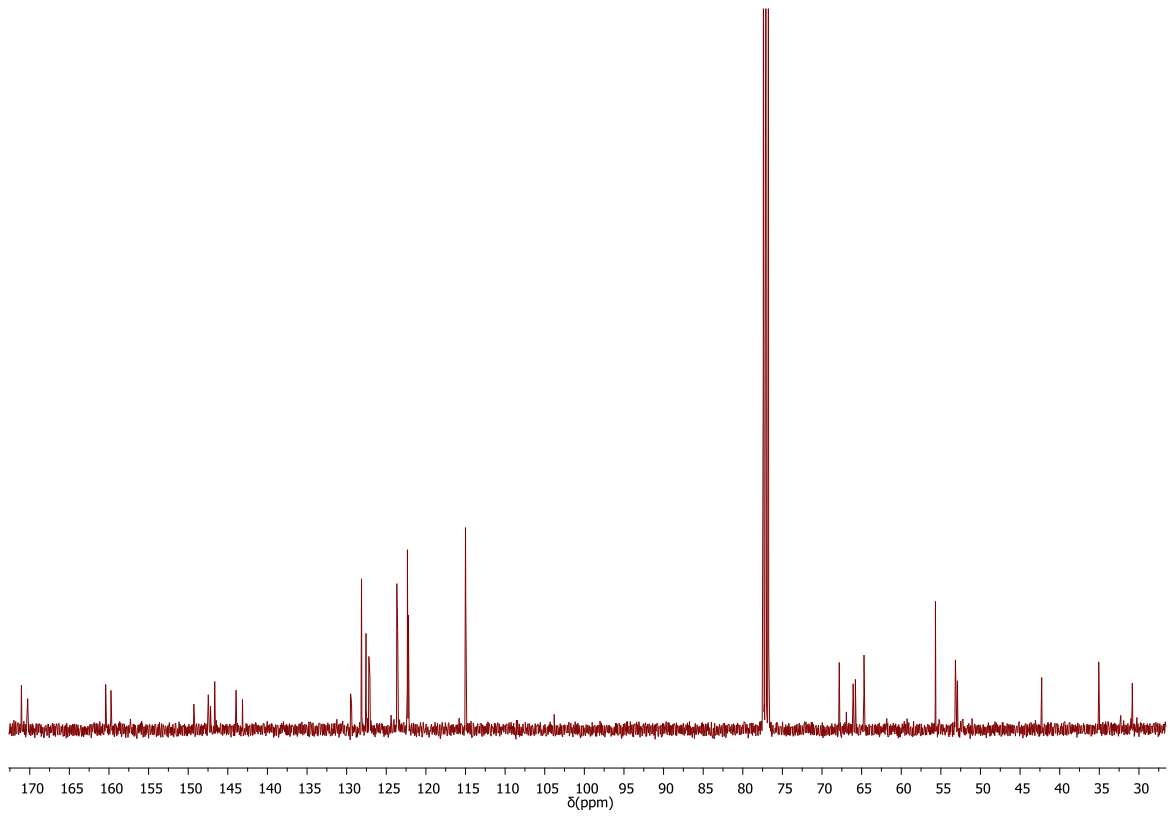
12.2 Espectro ESI-MS



### 12.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

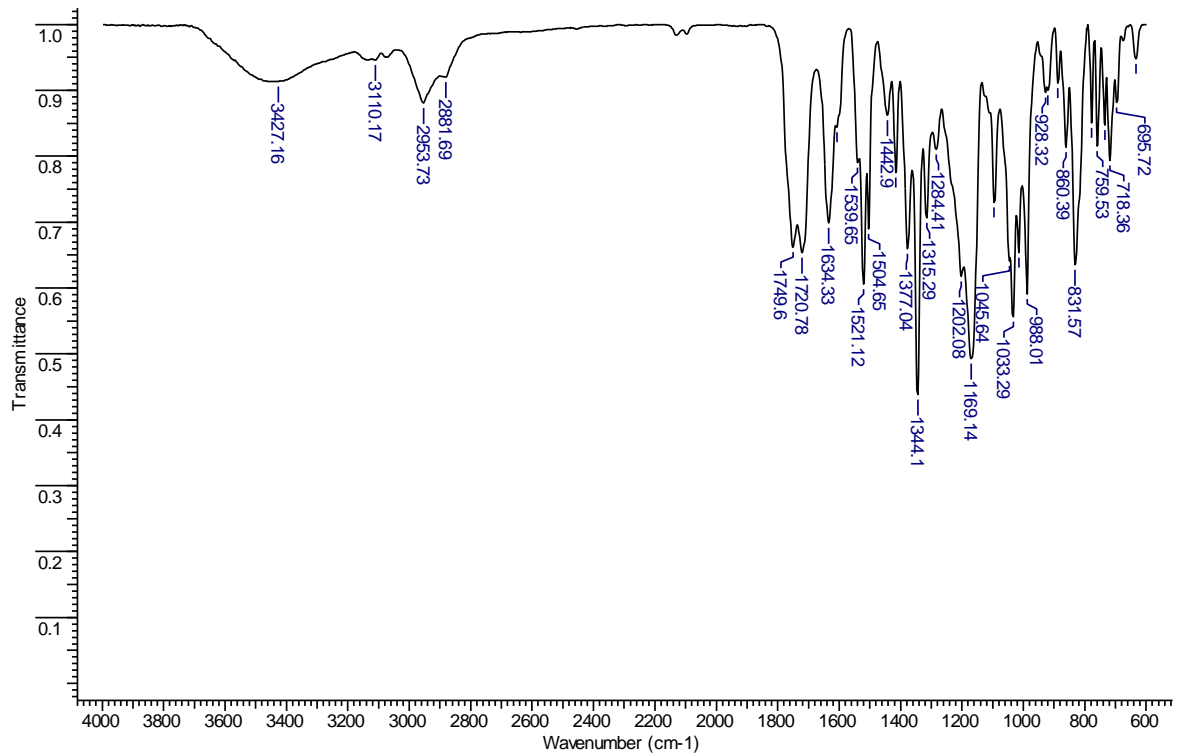


## 12.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

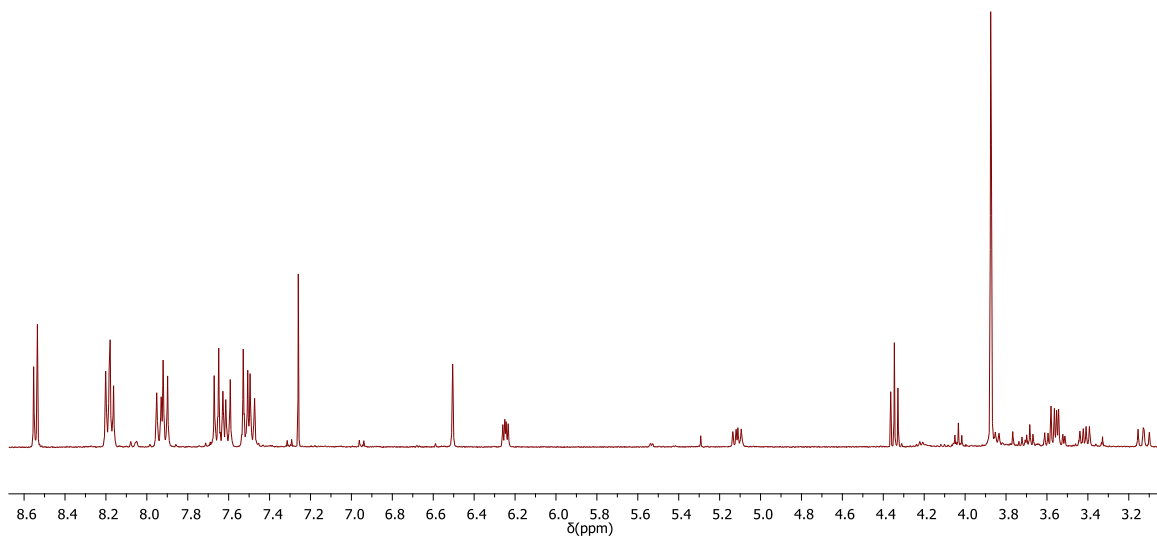


Anexo M. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5h).

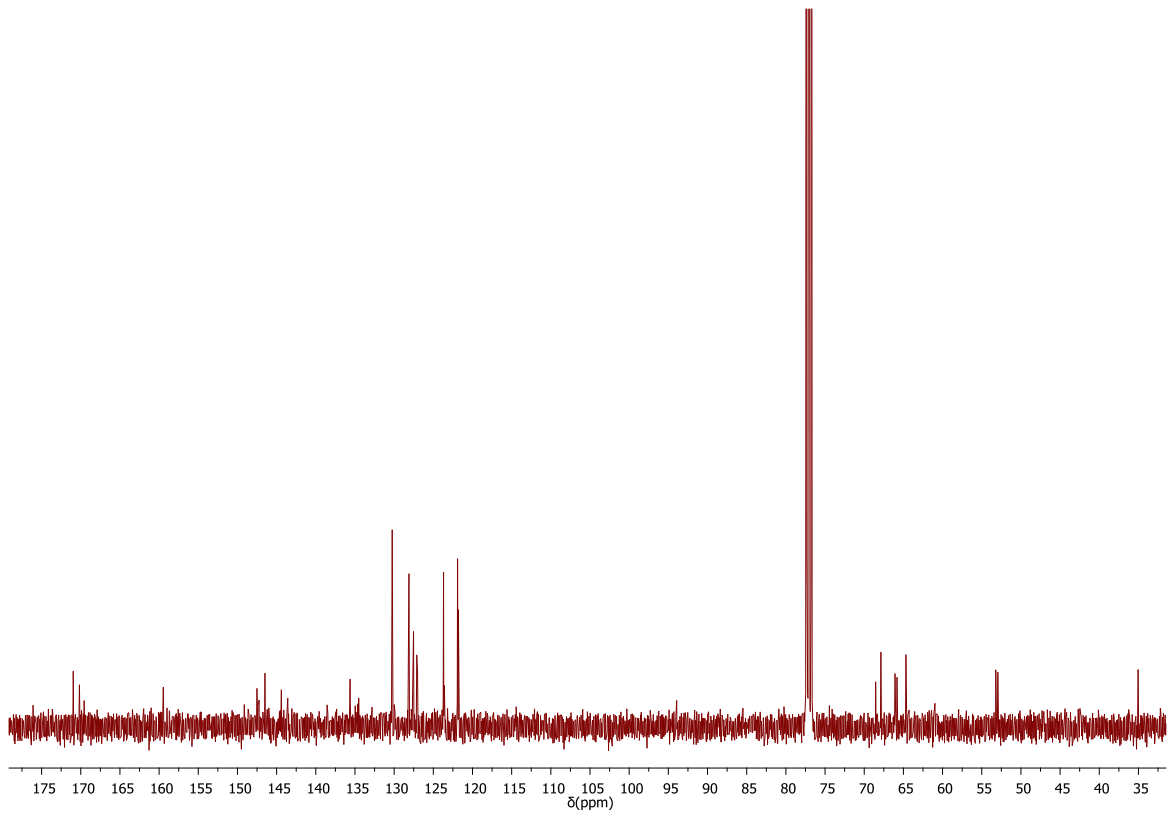
13.1 Espectro IR



## 13.2 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

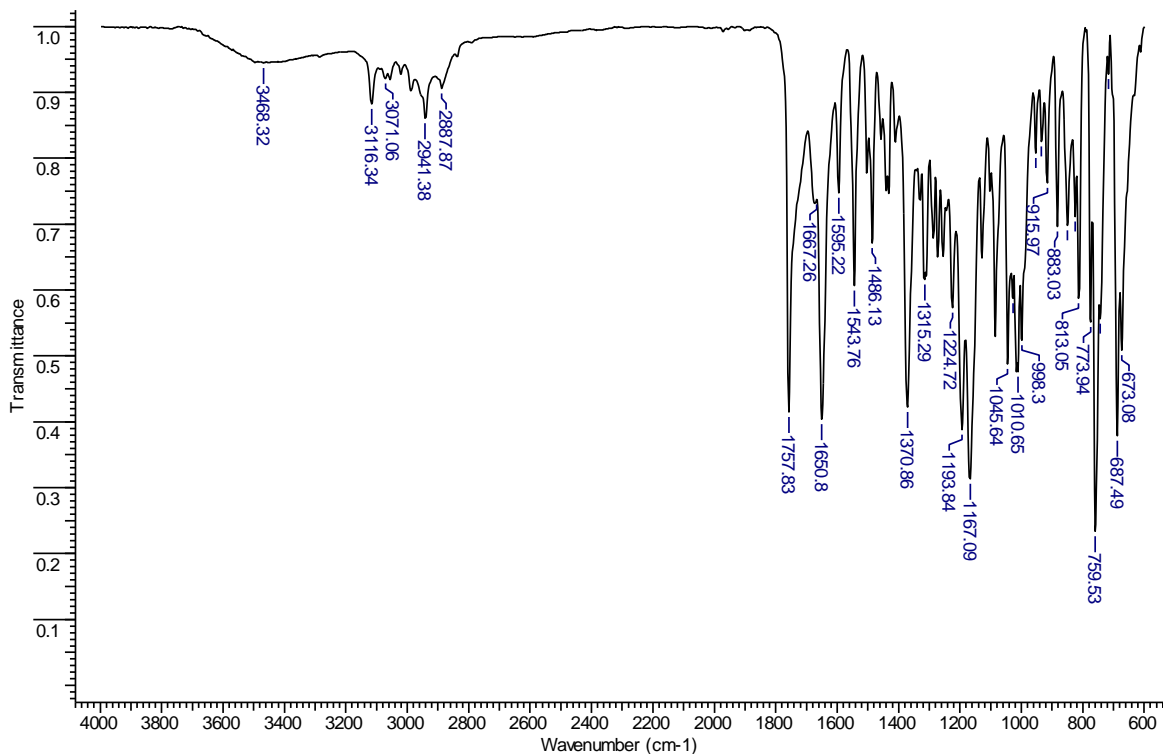


### 13.3 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

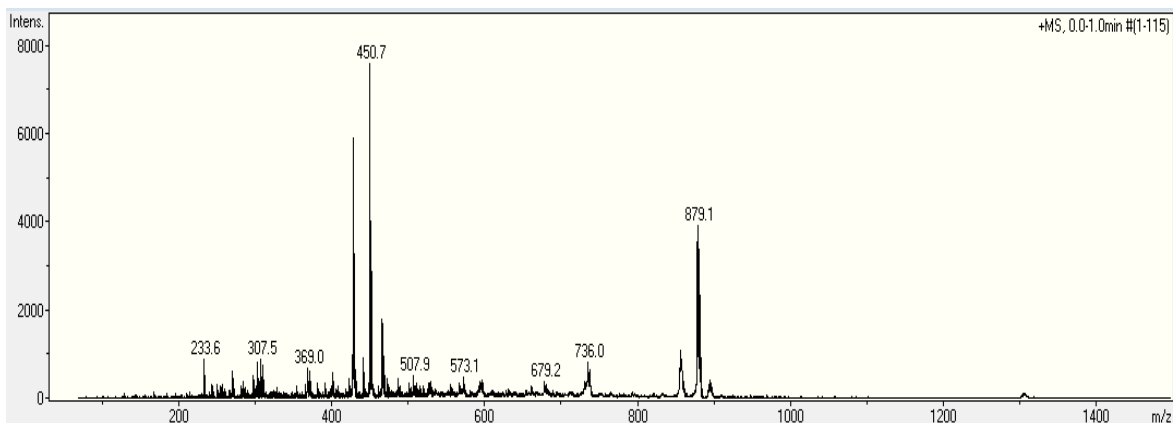


Anexo N. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5i).

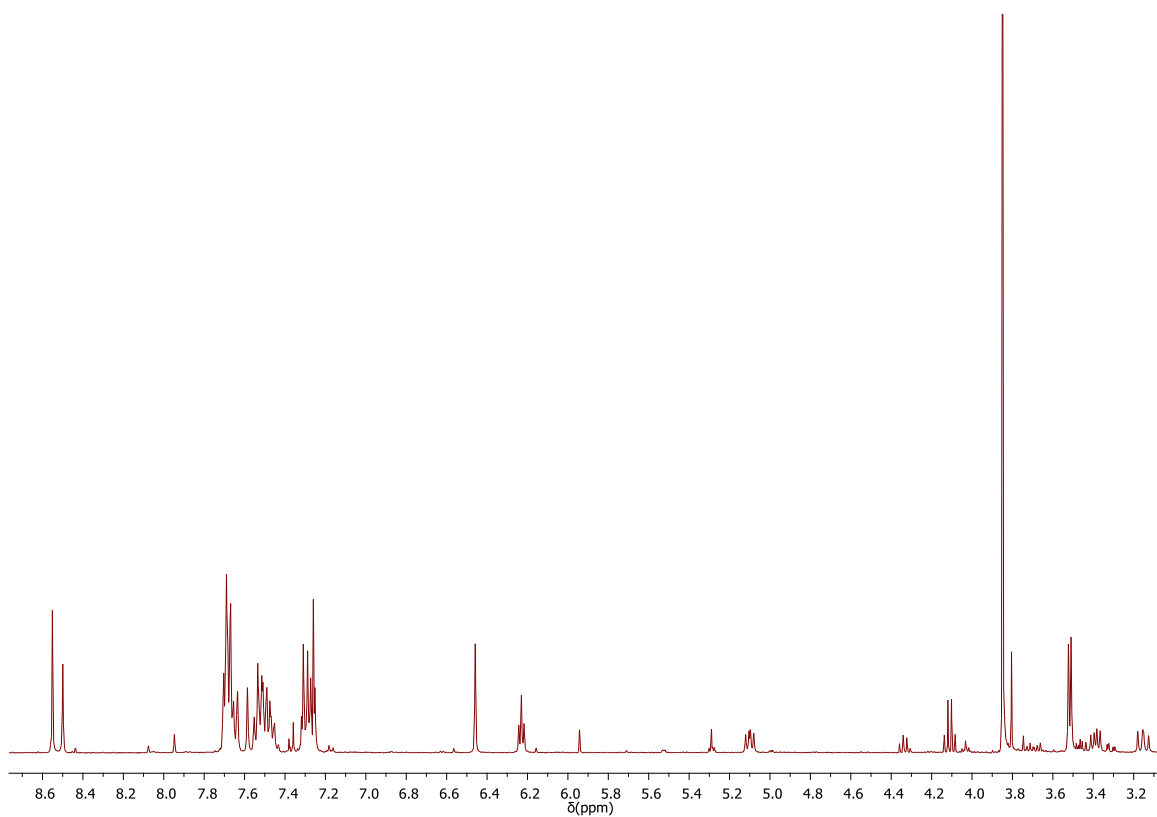
14.1 Espectro IR



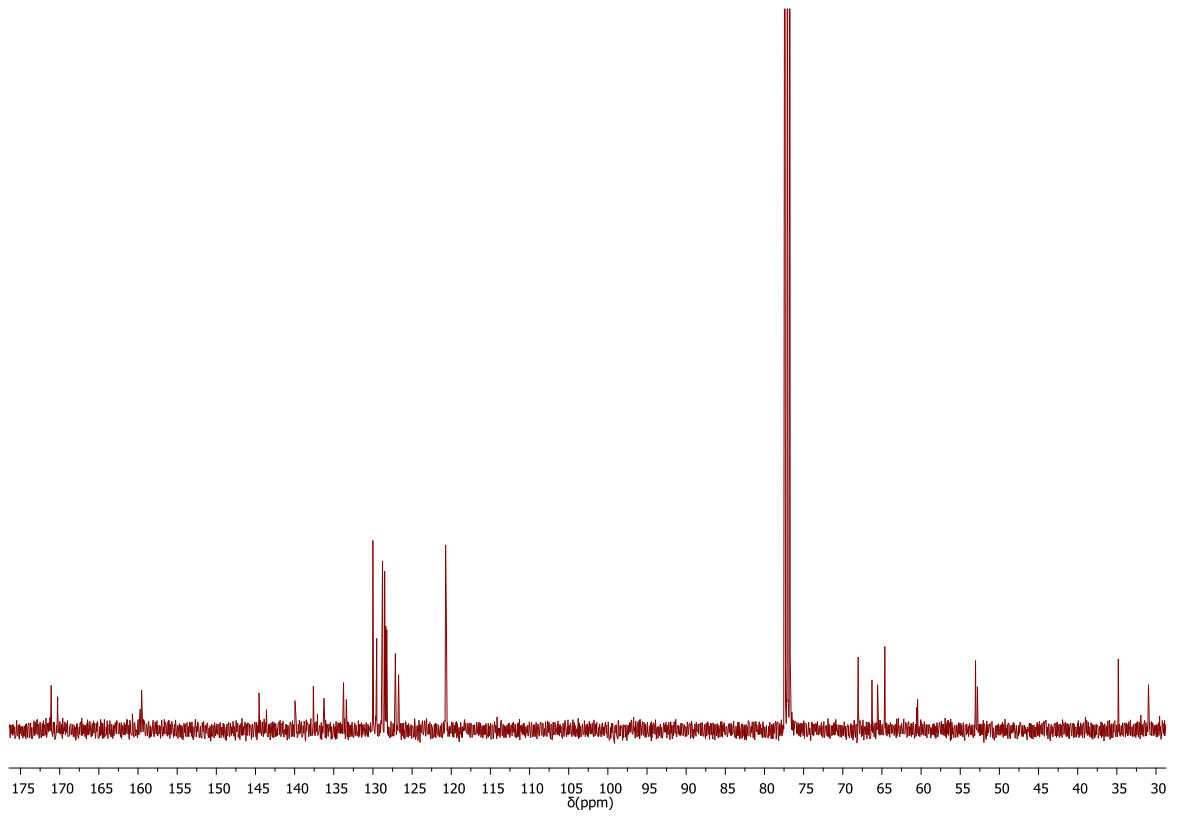
14.2 Espectro ESI-MS



### 14.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

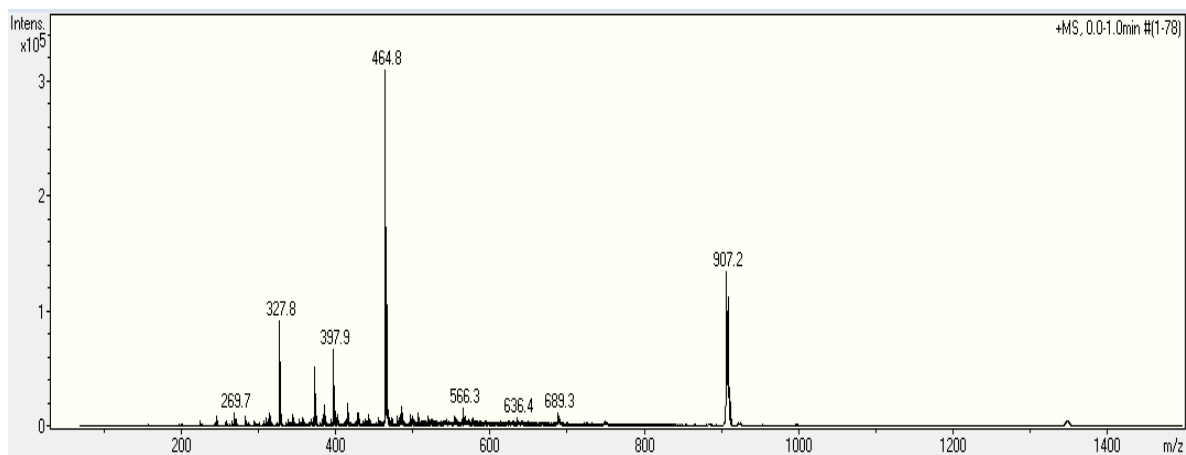


## 14.4 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

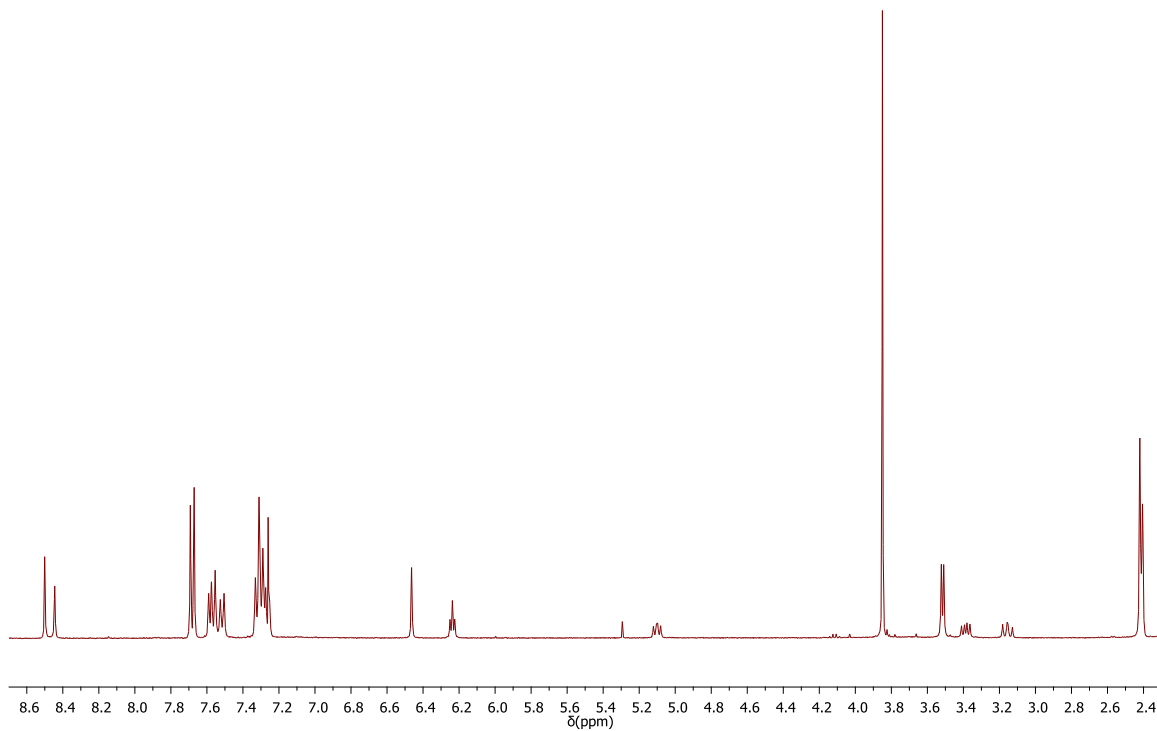


Anexo O. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5j**).

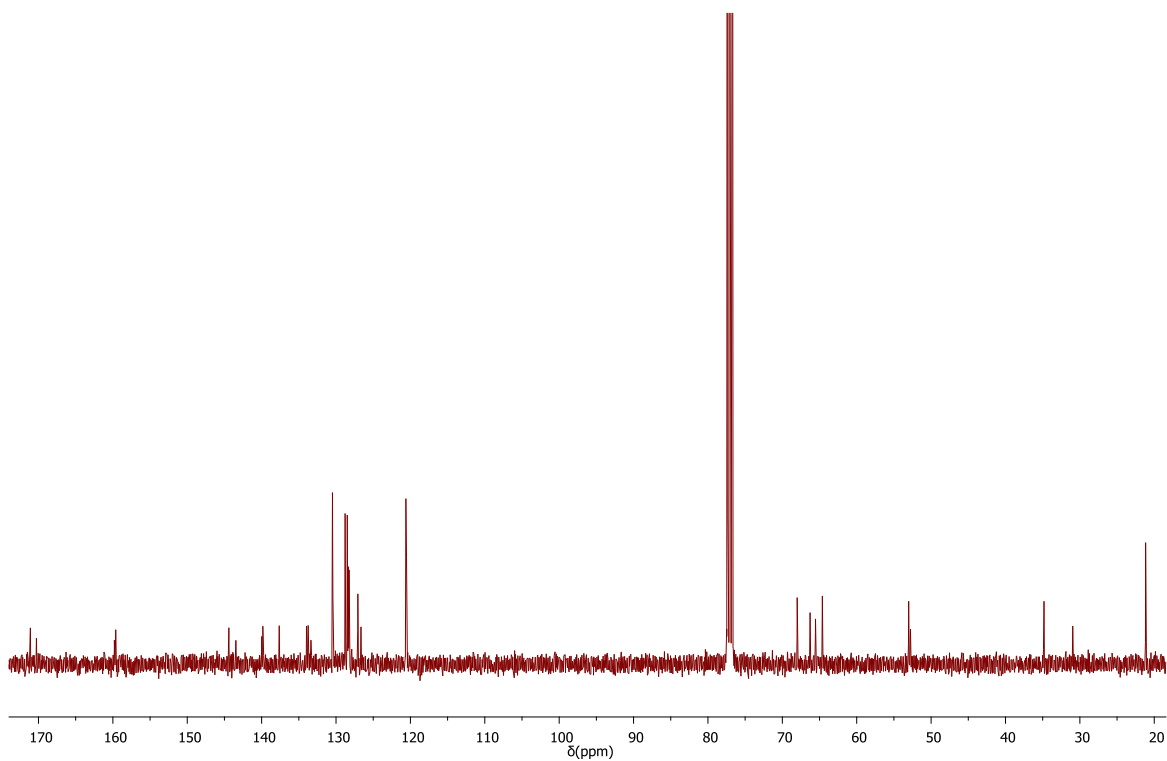
15.1 Espectro ESI-MS



## 15.2 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

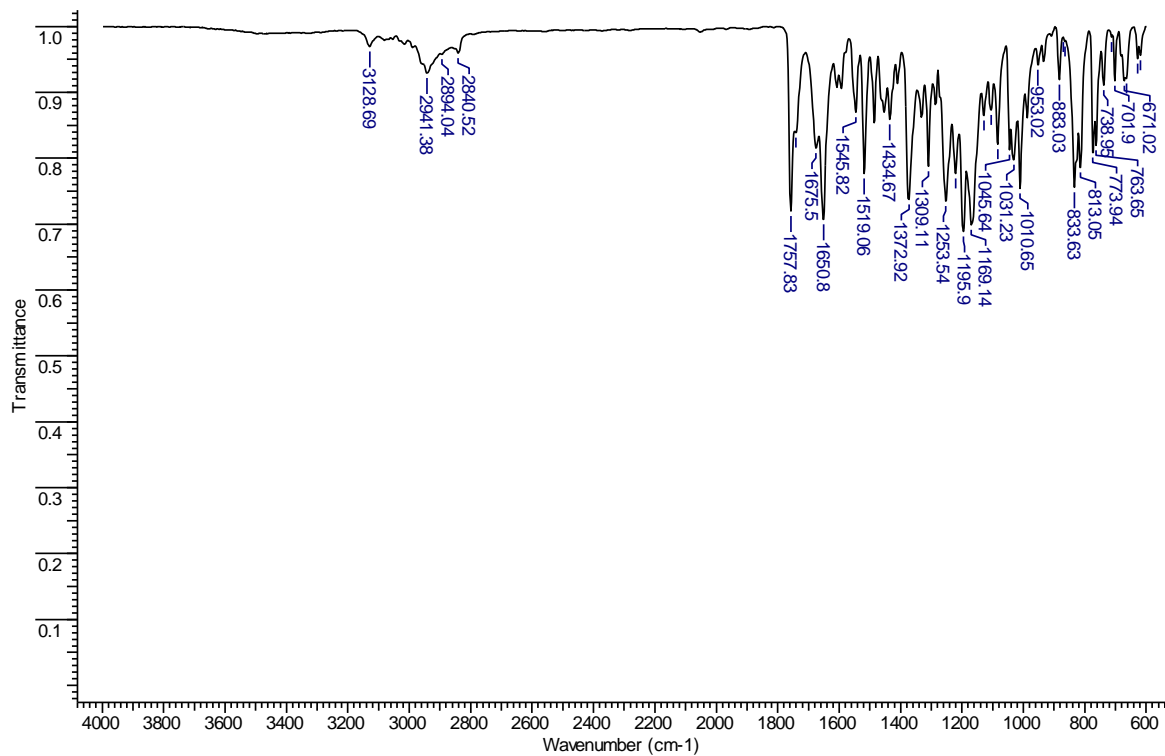


### 15.3 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

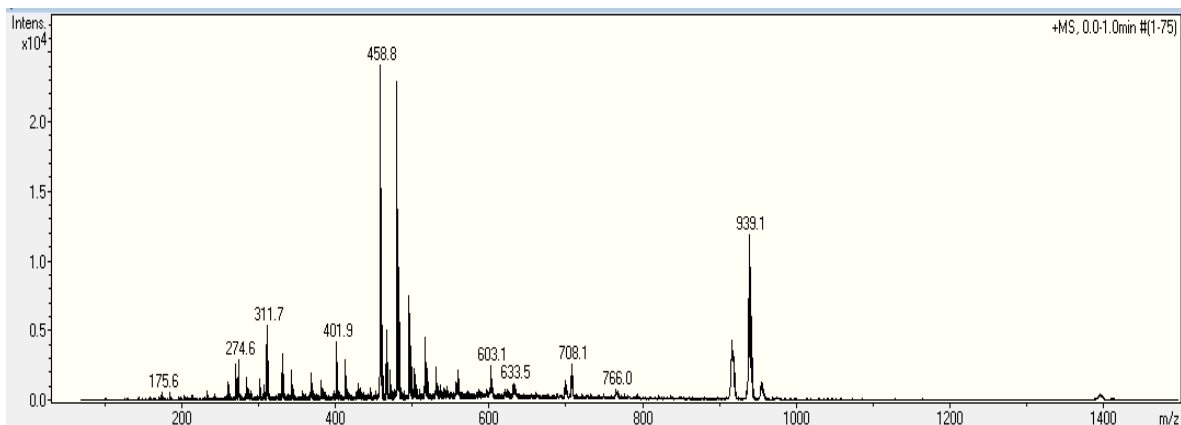


**Anexo P. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiazolidin-4-carboxilato (5k).**

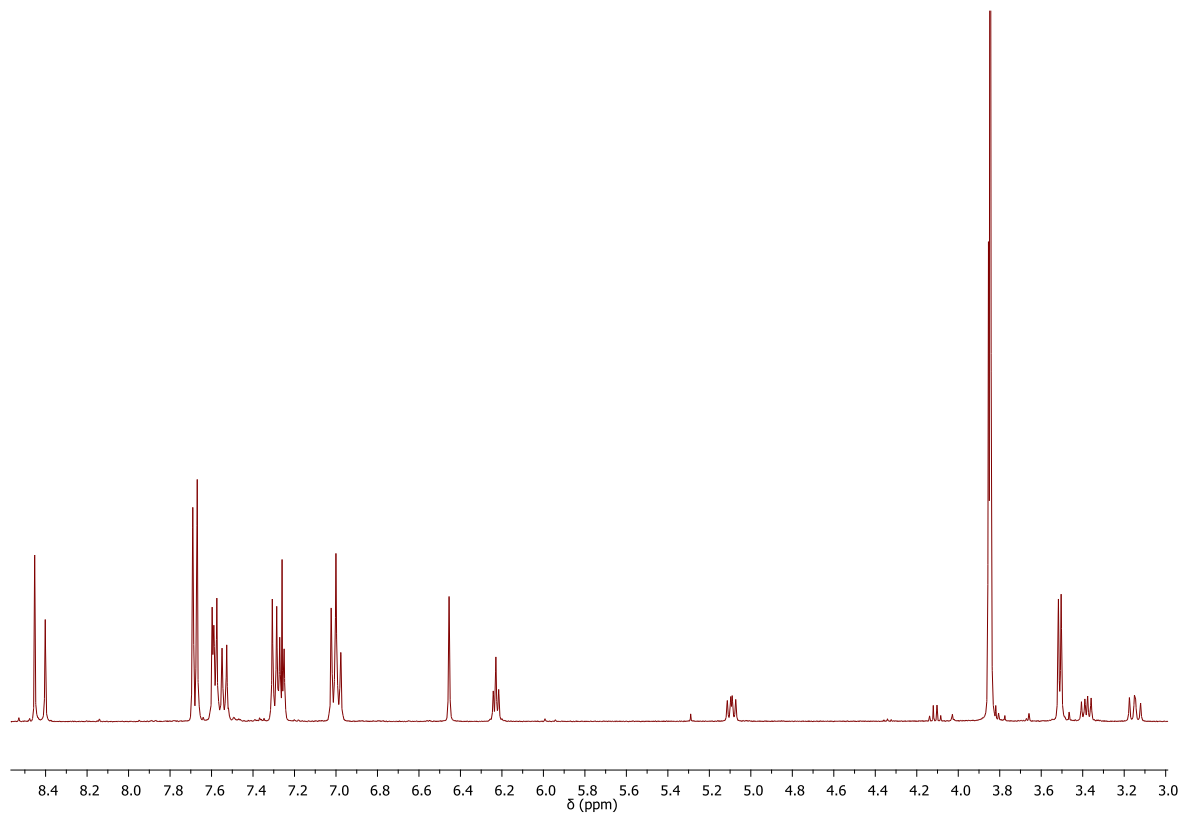
**16.1 Espectro IR**



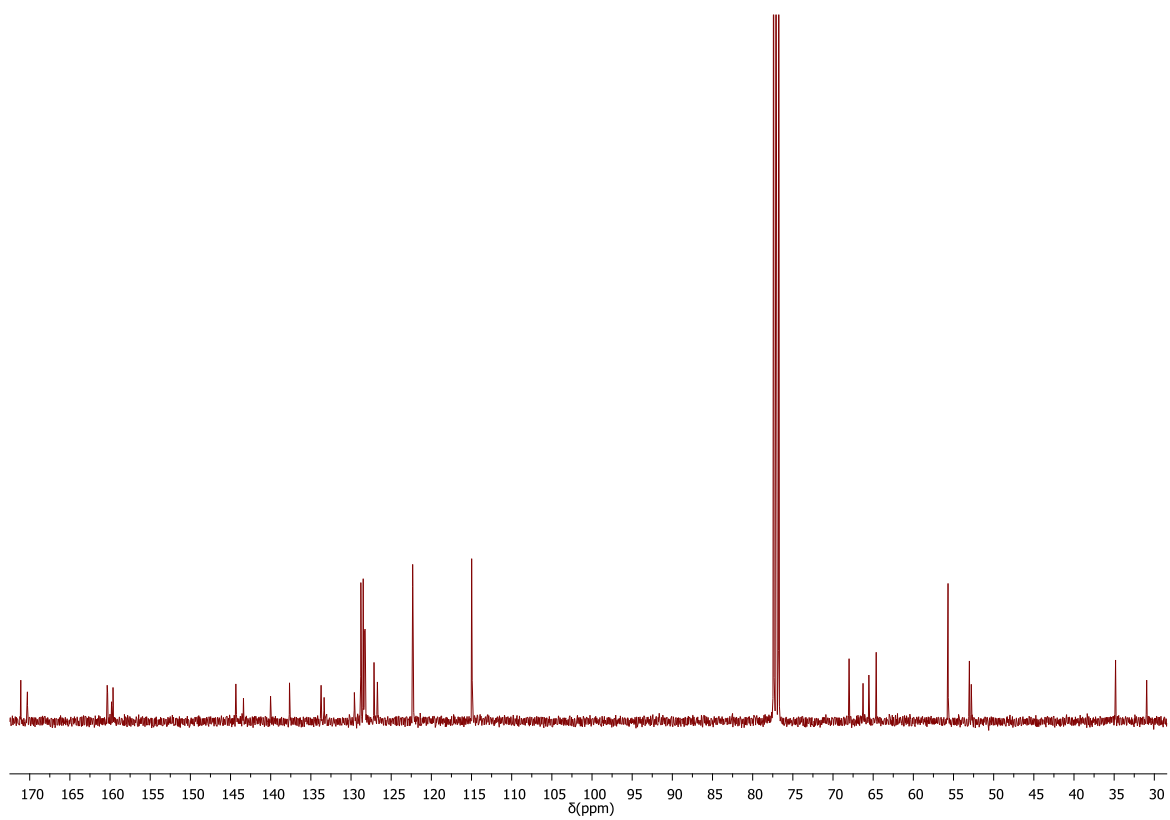
**16.2 Espectro ESI-MS**



### 16.3 Espectro $^1\text{H}$ -RMN

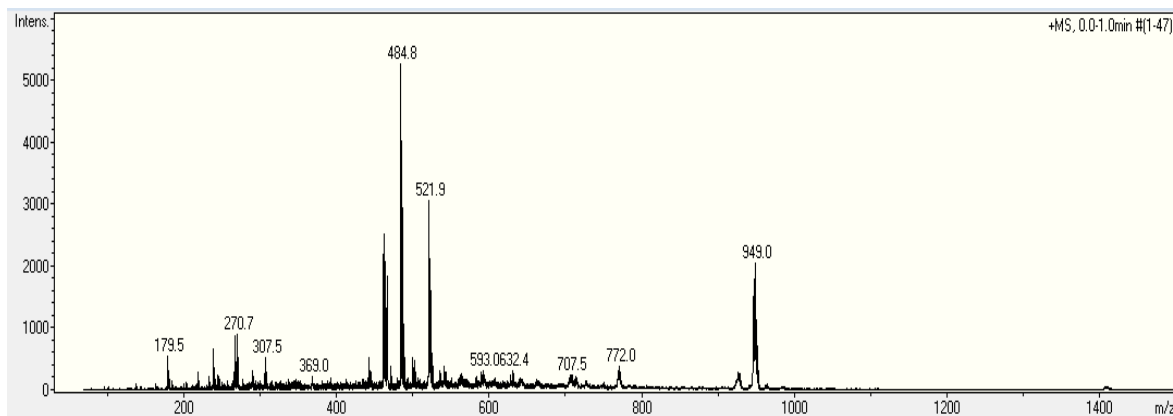


### Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN

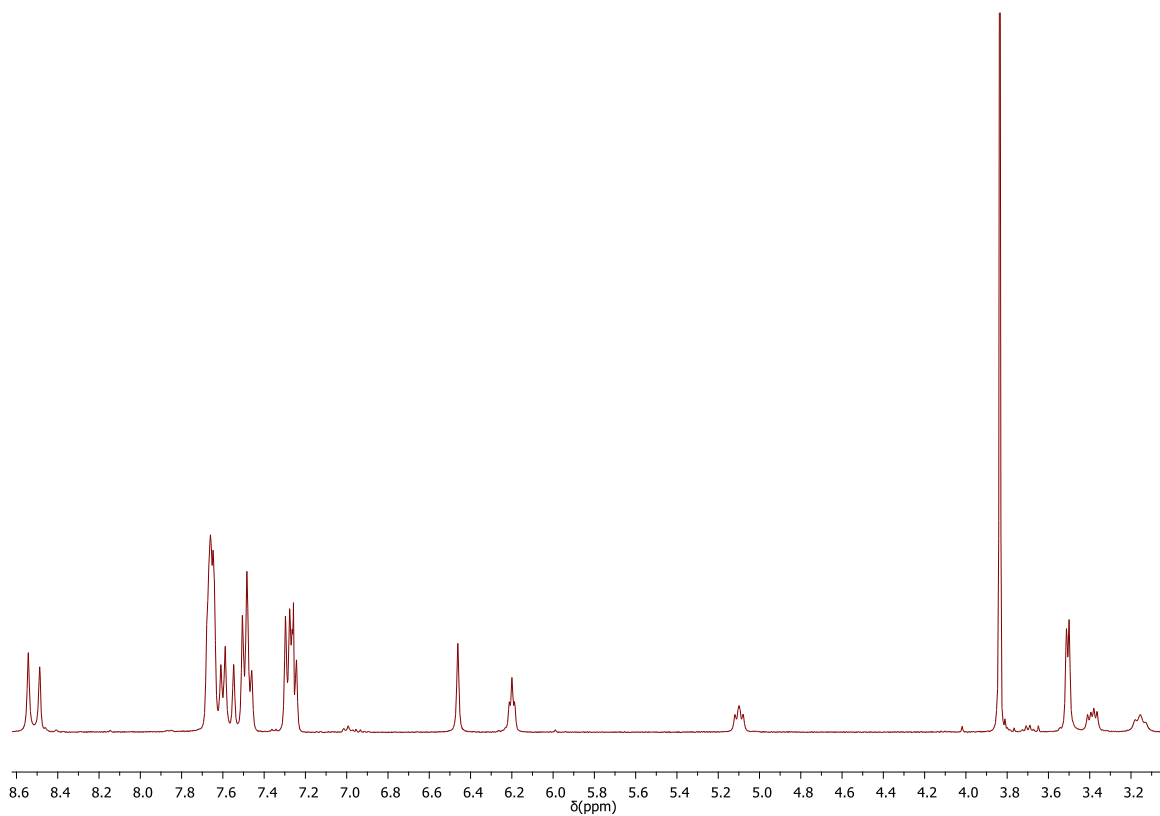


**Anexo Q. Espectros de (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2(4-clorofenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5I).**

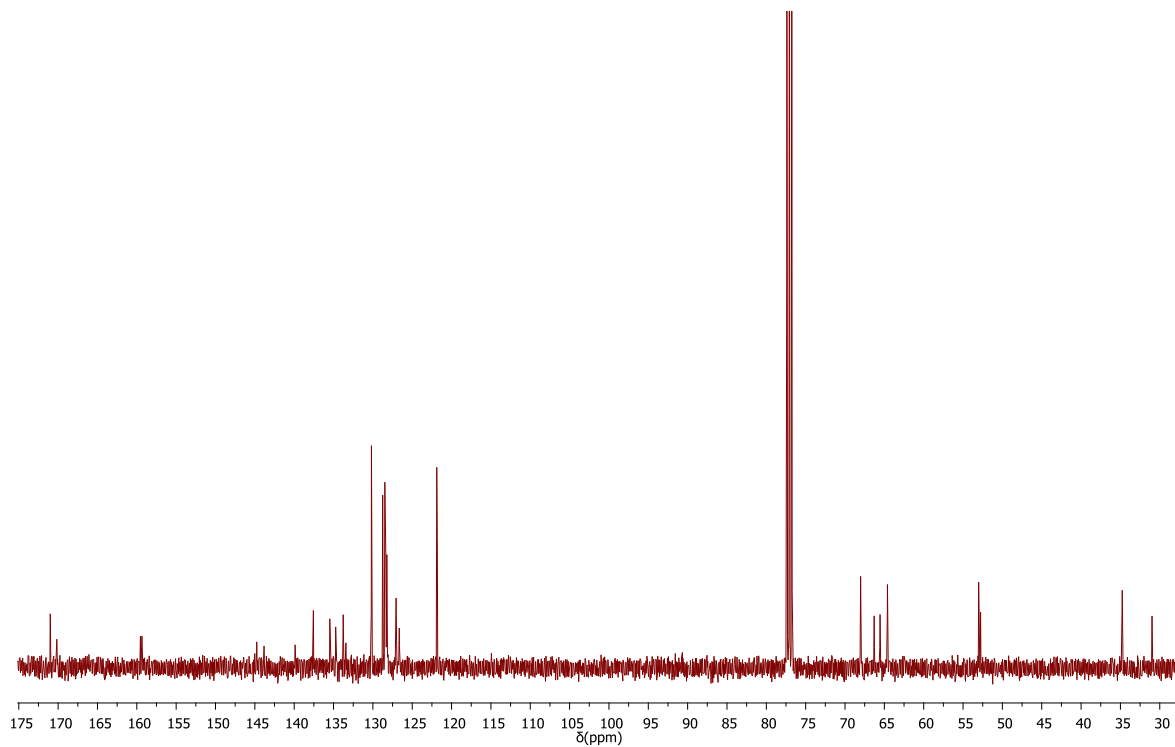
**17.1 Espectro ESI-MS**



## 17.2 Espectro $^1\text{H}$ -RMN



### 17.3 Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN



## Anexo R. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 5d

Identification code	18035001_trans
Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
Formula weight	458.91
Temperature/K	293(2)
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a/Å	7.1925(5)
b/Å	14.4743(11)
c/Å	20.1248(15)
$\alpha$ /°	90
$\beta$ /°	90
$\gamma$ /°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	2095.1(3)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}$ /cm <sup>3</sup>	1.455
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.319
F(000)	952.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	? × ? × ?
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71075)
2 $\Theta$ range for data collection/°	6.016 to 55.004
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 9, -18 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	11407
Independent reflections	4165 [R <sub>int</sub> = 0.0705, R <sub>sigma</sub> = 0.1008]
Data/restraints/parameters	4165/0/282
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.864
Final R indexes [I ≥ 2 $\sigma$ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0511, wR <sub>2</sub> = 0.0839
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.1031, wR <sub>2</sub> = 0.0981
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.37/-0.25
Flack parameter	0.03(9)