

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA CHAPINGO

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA AGROINDUSTRIAL
POSGRADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA AGROALIMENTARIA**

**SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES SUSTITUIDOS TIPO
PACLOBUTRAZOL Y PREDICCIÓN IN SILICO DE SUS
BIOACTIVIDADES**

TESIS

Que como requisito parcial
para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA AGROALIMENTARIA

Presenta:

BENJAMIN SALDAÑA SOTO

Bajo la supervisión de: HOLBER ZULETA PRADA, DR.



Chapingo, Estado de México, noviembre de 2025



**SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES SUSTITUIDOS TIPO PACLOBUTRAZOL Y
PREDICCIÓN IN SILICO DE SUS BIOACTIVIDADES**

Tesis realizada por **BENJAMIN SALDAÑA SOTO** bajo la supervisión del
Comité Asesor indicado, aprobado por el mismo y aceptada como requisito
parcial para obtener el grado de:

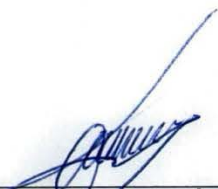
MAESTRO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA AGROALIMENTARIA

DIRECTOR:



DR. HOLBER ZULETA PRADA

ASESOR:



DR. LUIS GERMAN LÓPEZ VALDEZ

ASESOR:



DR. TEODORO ESPINOSA SOLARES

CONTENIDO

LISTA DE CUADROS	vii
LISTA DE FIGURAS	ix
ABREVIATURAS USADAS	xii
DEDICATORIAS	xii
AGRADECIMIENTOS	xiii
GENERAL ABSTRACT	xvi
1 INTRODUCCIÓN GENERAL.....	1
1.1 Justificación	2
1.2 Objetivos.....	3
1.2.1 Objetivo general	3
1.2.2 Objetivos particulares.....	3
1.3 Hipótesis.....	4
1.4 Organización de la tesis	4
1.5 Literatura citada.....	5
2 REVISIÓN DE LITERATURA	7
2.1 Compuestos heterocíclicos	7
2.2 Los Triazoles	9
2.2.1 Historia y evolución del uso de triazoles	9
2.2.2 Los triazoles como agentes antifúngicos	10
2.2.3 Mecanismo de acción: inhibición de la CYP51 (esterol 14- α -desmetilasa)	11
2.2.4 Principales triazoles comerciales	11
2.2.5 Limitaciones de los fungicidas triazólicos actuales	13
2.2.6 Triazoles como reguladores del crecimiento vegetal	14
2.2.7 Acción de paclobutrazol y análogos.....	16

2.2.8	Comparación estructural entre fungicidas y reguladores vegetales triazólicos	19
2.3	Síntesis de 1,2,3 Triazoles	19
2.3.1	Mecanismo de reacción en la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (Química Click).....	21
2.3.2	Reacciones promovidas por microondas	23
2.4	Aplicaciones del modelado QSAR en agroquímicos	24
2.5	Acoplamiento molecular	25
2.5.1	Fundamentos del acoplamiento molecular.....	25
2.5.2	Tipificación de acoplamiento	26
2.5.3	Métodos de acoplamiento molecular.....	26
2.6	Inteligencia artificial y AlphaFold como herramientas	27
2.7	SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética y las propiedades farmacológicas	29
2.8	Literatura citada.....	29
3	SÍNTESIS DE 1,2,3 TRIAZOLES POTENCIALMENTE BIOACTIVOS ¹ ..	37
3.1	Resumen	37
3.2	SYNTHESIS OF 1,2,3 TRIAZOLES WITH POTENTIAL BIOACTIVE PROPERTIES ²	38
3.3	Introducción	39
3.4	Materiales y métodos	42
3.4.1	Desarrollo experimental	42
3.4.2	Síntesis de 1-azido-3,3-dimetilbutan-2-ona (Azidopinacolona: 2) 44	
3.4.3	Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC).....	45
3.4.4	Síntesis de clorobencil-1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos por Sustitución bencílica	53
3.4.5	Reducción del grupo carbonilo de los clorobencil-1,2,3-triazoles 1,4- disustituidos.....	61
3.5	Resultados y discusión.....	70

3.5.1	Síntesis de Azidopinacolona	70
3.5.2	Síntesis de 1,2,3-triazoles	75
3.5.3	Síntesis de clorofeniltriazolilcetonas	90
3.5.4	Síntesis de clorofeniltriazolilalcoholes.....	102
3.6	Conclusiones	112
3.7	Literatura citada.....	113
4	EVALUACIÓN IN SILICO DE 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS, ANÁLOGOS DEL PACLOBUTRAZOL CON POTENCIAL ANTIFÚNGICO Y PROPIEDADES REGULADORAS DEL CRECIMIENTO VEGETAL ¹	116
4.1	Resumen	116
4.2	IN SILICO EVALUATION OF 1,2,3-TRIAZOLE 1,4-DISUBSTITUTED DERIVATIVES AS PACLOBUTRAZOL ANALOGUES WITH POTENTIAL ANTIFUNGAL ACTIVITY AND PLANT GROWTH-REGULATING PROPERTIES ²	117
4.3	Introducción	118
4.4	Materiales y métodos	120
4.4.1	QSAR	120
4.4.2	Estudios de acoplamiento molecular.....	127
4.5	Resultados y discusión.....	133
4.5.1	Modelado QSAR	133
4.5.2	Estudios de acoplamiento molecular.....	139
4.6	Conclusiones	165
4.7	Literatura citada.....	168
5	CONCLUSIONES GENERALES.....	172
6	APENDICES	174

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Descripción de la formación de 1,2,3-triazoles mediante química Click.	22
Cuadro 2. Optimización de la síntesis de 1-azidopinacolona.....	72
Cuadro 3. Condiciones de estudio y optimización de la reacción Click ^a	76
Cuadro 4. Parámetros de reacción y rendimientos de los triazoles sintetizados.	78
Cuadro 5. Condiciones de reacción y optimización de la síntesis de clorofeniltriazolilcetonas.	91
Cuadro 6. Datos experimentales de la síntesis de los ceto-triazoles.....	93
Cuadro 7. Datos experimentales de la síntesis de los clorofeniltriazolilalcoholes.	104
Cuadro 8. Modelos de regresión y su desempeño frente a <i>Fusarium oxysporum</i>	122
Cuadro 9. Métricas del mejor modelo inicial para <i>Fusarium oxysporum</i>	123
Cuadro 10. Métricas del modelo inicial y del modelo afinado para <i>Fusarium oxysporum</i>	123
Cuadro 11. Modelos de regresión y su desempeño frente a <i>Botrytis cinerea</i> . .	124
Cuadro 12. Métricas del mejor modelo inicial para <i>Botrytis cinerea</i>	124
Cuadro 13. . Métricas del modelo inicial y del modelo afinado para <i>Botrytis cinerea</i>	125
Cuadro 14. Modelos de regresión y su desempeño para <i>Candida albicans</i>	126
Cuadro 15. Métricas del mejor modelo inicial para <i>Candida albicans</i>	127
Cuadro 16. Métricas del modelo inicial y del modelo afinado para <i>Candida albicans</i>	127
Cuadro 17. . Ligandos utilizados para el acoplamiento molecular.	130
Cuadro 18. Coordenadas de los centroides en Å.	131

Cuadro 19. Compuestos 4, 6 y 7 sintetizados con distintos sustituyentes R. .	134
Cuadro 20. Compuestos 4, 6 y 7 teóricos con diferentes sustituyentes R para QSAR.	135
Cuadro 21. Valores predichos de pMIC, MIC y clasificación de actividad de los compuestos frente <i>Fusarium oxysporum</i>	136
Cuadro 22. Valores predichos de pMIC, MIC y clasificación de actividad de los compuestos frente a <i>Botrytis cinerea</i>	136
Cuadro 23. Valores predichos de pMIC, MIC y clasificación de actividad de los compuestos frente <i>Candida albicans</i>	136
Cuadro 24. Estructuras moleculares de los compuestos más activos contra los tres hongos patógenos.	138
Cuadro 25. Compuestos 4, 6 y 7 con diferentes sustituyentes R para docking.	140
Cuadro 26. Resultados del acoplamiento de los ligandos sintetizados 4 con las proteínas.....	141
Cuadro 27. Resultados del acoplamiento de los ligandos sintetizados 6 con las proteínas.....	142
Cuadro 28. Resultados del acoplamiento de los ligandos sintetizados 7 con las proteínas.....	142
Cuadro 29. Resultados del acoplamiento de los ligandos comerciales con las proteínas.....	143
Cuadro 30. Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos sintetizados 4 frente a enzimas blanco por docking molecular.	153
Cuadro 31. . Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos sintetizados 6 frente a enzimas blanco por docking molecular.	154
Cuadro 32. . Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos sintetizados 7 frente a enzimas blanco por docking molecular.	155
Cuadro 33. Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos comerciales frente a enzimas blanco por docking molecular.	156

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Importancia de los N-heterociclos en diversos campos	9
Figura 2. Mecanismo de acción de paclobutrazol.	17
Figura 3. Mecanismo de reacción en la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (Química Click).	21
Figura 4. Acoplamiento molecular: muestra la interacción entre una proteína objetivo y un ligando para formar un complejo proteína-ligando estable.	26
Figura 5. Isómeros de 1,2,3-triazol y de 1,2,4-triazol.	39
Figura 6. Metodología general para la obtención de los triazolil-alcoholes.....	43
Figura 7. Síntesis general; sustitución nucleofílica tipo SN2, cicloadición 1,3-dipolar tipo click (CuAAC), asistida por calentamiento en microondas, sustitución bencílica y, finalmente, reducción.....	70
Figura 8. Espectro de infrarrojo (IR) de la azidopinacolona (2).....	73
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H de la azidopinacolona (2).	74
Figura 10. Espectro de HSQC de la azidopinacolona (2).	74
Figura 11. Espectro de HSQC de la azidopinacolona (2).....	75
Figura 12. Estructuras de los 1,2,3-triazoles obtenidos.	80
Figura 13. Espectro de infrarrojo (IR) del triazol 4I	81
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H de 4I	82
Figura 15. Espectro de RMN ¹³ C de 4I	84
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C de 4I zona aromática (119 a 133 ppm).	85
Figura 17. Espectro DEPT de 4I	86
Figura 18. Espectro HSQC de 4I	86
Figura 19. Espectro HSQC donde se encuentran las señales de la zona aromática de 4I	87
Figura 20. Espectro HMBC de 4I	88

Figura 21. Espectro HMBC donde se encuentran las señales de la zona aromática de 4I	89
Figura 22. Espectro COSY y zona ampliada donde se encuentran las señales de la zona aromática de 4I	90
Figura 23. Estructuras de los clorofeniltriazolilcetonas 6A-O	94
Figura 24. Espectro de infrarrojo (IR) del triazol 6I	95
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H de 6I	95
Figura 26. Espectro de RMN ¹³ C de 6I	96
Figura 27. Espectro DEPT de 6I	98
Figura 28. Espectro de HSQC de 6I	99
Figura 29. Espectro HSQC zona aromática de 6I	99
Figura 30. Espectro bidimensional HMBC de 6I	101
Figura 31. Espectro HMBC protones del clorobenceno de 6I	101
Figura 32. Espectro COSY de 6I	102
Figura 33. Estructuras de los clorofeniltriazolilalcoholes 7A-O	103
Figura 34. Espectro IR del triazol 7I	105
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H de 7I	106
Figura 36. Espectro de RMN ¹³ C zona aromática de 7I	107
Figura 37. Espectro DEPT 7I	108
Figura 38. Espectro HSQC 7I	109
Figura 39. Espectro HSQC zona aromática de 7I	109
Figura 40. Espectro COSY 7I	110
Figura 41. Espectro HMBC 7I	111
Figura 42. Espectro HMBC zona aromática de 7I	112
Figura 43. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína estero (14-desmetilasa) de <i>Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici</i> (AF-A0A0J9VKP2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.	145

Figura 44. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína esterol (14-desmetilasa) de <i>Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici</i> (AF-A0A0J9VKP2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.	146
Figura 45. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína esterol 14- α -desmetilasa de <i>Candida albicans</i> (5TZ1). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.....	148
Figura 46. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína esterol 14- α -desmetilasa de <i>Candida albicans</i> (5TZ1). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.....	149
Figura 47. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína esterol 14- α -desmetilasa de <i>Aspergillus fumigatus</i> (4UYM). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.....	150
Figura 48. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína esterol 14- α -desmetilasa de <i>Aspergillus fumigatus</i> (4UYM). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.....	151

Figura 49. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína Ent-kaureno oxidasa de <i>Arabidopsis thaliana</i> (AF-Q93ZB2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.....	157
Figura 50. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína fijadora de fitohormonas de <i>Vigna radiata</i> (4PSB). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.	158
Figura 51. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína Ent-kaureno oxidasa de <i>Arabidopsis thaliana</i> (AF-Q93ZB2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.....	159
Figura 52. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína fijadora de fitohormonas de <i>Vigna radiata</i> (4PSB). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.	160
Figura 53. Interacción de paclobutrazol y AF-Q93ZB2. Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho representación 3D del sitio activo	161
Figura 54. Índice compuesto	163
Figura 55. . Analisis de correlación.....	164

ABREVIATURAS USADAS

CuAAC: Cicloadición azida–alquino catalizada por cobre

DMF: Dimetilformamida

EtOH: Etanol

EtOAc: Acetato de etilo

TBAI: Yoduro de tetrabutilamonio

NaBH₄: Borohidruro de sodio

SN₂: Sustitución nucleofílica bimolecular

M.O.: Microondas

MW: Peso Molecular

T.A: Temperatura ambiente

TLC: Cromatografía en capa fina

IR: Infrarrojo

ATR: Reflectancia total atenuada

FTIR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

δ: Desplazamiento químico

J: Constante de acoplamiento

ppm: Partes por millón

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono-13

COSY: Espectro correlacional proton-proton

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

DEPT: Distortionless enhancement by polarization transfer

SAR: Relación estructura-actividad

QSAR: Relaciones cuantitativas estructura-actividad

PDB: Protein Data Bank

K_i: Constante de inhibición

ΔG: Energía libre de unión

ADME: Absorción, distribución, metabolismo, excreción

Vina: Motor de docking AutoDock Vina

UFF: Universal Force Field

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement

CYP51: 14-α-desmetilasa (citocromo P450 de hongos)

HEM: Grupo hemo

KO: ent-kaureno oxidasa

GA: Giberelinas

P450: Citocromo P450

PBZ: Paclobutrazol

R: Sustituyente variable

CF₃: Trifluorometilo

Métodos computacionales

RDKit: Toolkit de química computacional

HBD: Hydrogen bond donor

HBA: Hydrogen bond acceptor

R²: Coeficiente de determinación

DEDICATORIAS

A mis padres, Toribio y Miriam, por su ejemplo, su esfuerzo incansable y el apoyo que ha guiado cada paso de mi vida.

A mis hermanos, Jimena, Santiago y Víctor, por ayudarme siempre que lo necesite, por su cariño, su compañía y por recordarme la importancia de la familia.

A mis abuelos.

A mi compañera de vida, Nancy, por su paciencia, comprensión y por acompañarme incluso en los días más demandantes de este proceso.

A mis amigos, por su apoyo, ánimo y conversaciones que me mantuvieron adelante cuando más lo necesitaba.

A mis compañeros de laboratorio, por compartir trabajo, aprendizaje y complicidades científicas que hicieron posible este proyecto.

A Bryan, Luis, Mariana, Iraida, Ricardo, Jesica, Liz y Angélica, cuyo apoyo directo y disposición fueron fundamentales para concluir este trabajo.

A todas las personas que, de cualquier forma, me ayudaron a llevar a cabo y finalizar esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el apoyo económico brindado para la realización de mis estudios de maestría.

A la Universidad Autónoma Chapingo, al Departamento de Preparatoria Agrícola y al Posgrado en Ciencia y Tecnología Agroalimentaria (CYTA), por la oportunidad de desarrollar esta investigación y por las facilidades brindadas.

A mi Comité Asesor, expreso mi agradecimiento por su acompañamiento constante, por los valiosos consejos brindados y por compartir sus conocimientos a lo largo del desarrollo de esta investigación:

Dr. Holber Zuleta Prada

Dr. Luis Germán López Valdez

Dr. Teodoro Espinosa Solares

A Invernaderos El Alquimista por el apoyo económico brindado

Al Dr. Ulises Dionisio Murrieta y al MC. Sebastián García Fernández, por el apoyo y los conocimientos compartidos.

DATOS BIOGRÁFICOS

NOMBRE

Benjamin Saldaña Soto

FECHA DE NACIMIENTO

05 de mayo de 1997

LUGAR DE NACIMIENTO

Tequisquiapan, Queretaro, México

CURP

SASB970505HQTLTN03

PROFESIÓN

Ingeniero Agrónomo Especialista en Suelos

CÉDULA PROFESIONAL

15039325

DESARROLLO ACADÉMICO

Bachillerato Preparatoria Agrícola, Universidad Autónoma Chapingo

Licenciatura Universidad Autónoma Chapingo



RESUMEN GENERAL

SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES SUSTITUIDOS TIPO PACLOBUTRAZOL Y PREDICCIÓN IN SILICO DE SUS BIOACTIVIDADES¹

Los triazoles y sus derivados son compuestos de gran relevancia debido a sus destacadas propiedades biológicas, que incluyen actividad antimicrobiana, herbicida y antifúngica, así como su capacidad para regular el crecimiento vegetal. Como fungicidas y reguladores del crecimiento, estos agroquímicos representan una alternativa económica para combatir enfermedades de las plantas causadas por hongos patógenos, que afectan la calidad y el rendimiento de los alimentos a nivel global. Por esta razón, los triazoles constituyen estructuras químicas de gran interés para el desarrollo de nuevos agroquímicos. Actualmente, la combinación de métodos experimentales y enfoques computacionales se ha consolidado como una estrategia eficaz para el diseño y la síntesis de nuevos compuestos con potencial bioactivo para la protección de cultivos. En esta investigación se sintetizaron 45 nuevos 1,2,3-triazoles sustituidos, obteniendo buenos rendimientos mediante la reacción “Click” entre una azidopinacolona y alquinos. De los productos finales, 15 fueron clasificados como análogos de paclobutrazol, caracterizados mediante espectroscopía infrarroja y resonancia magnética nuclear. Paralelamente, se construyó un modelo de relaciones cuantitativas estructura–actividad basado en datos experimentales extraídos de ChEMBL para predecir la actividad antifúngica; 6E y 7E resultaron los más prometedores. El acoplamiento molecular indicó que los compuestos 6H, 6I y 6K mostraron afinidades superiores a las de difenoconazol y paclobutrazol para las dianas de CYP51 de *Fusarium oxysporum* y de la proteína ent-kaureno oxidasa. Finalmente, la evaluación de absorción, distribución, metabolismo y excreción mediante SwissADME permitió descartar estructuras poco viables y desarrollar un índice de priorización que consideró la afinidad, las propiedades fisicoquímicas y la facilidad de síntesis. Los resultados obtenidos respaldan el potencial de estos triazoles como base para el desarrollo de nuevos agroquímicos.

Palabras clave: *Fusarium oxysporum*, síntesis orgánica, triazoles, reacción click, docking molecular.

¹Tesis de Maestría en Ciencia, Programa de Posgrado en Ciencia y Tecnología Agroalimentaria, Universidad Autónoma Chapingo.

Autor: Benjamin Saldaña Soto

Director de Tesis: Holber Zuleta Prada, Dr.

GENERAL ABSTRACT

SYNTHESIS OF PACLOBUTRAZOLE-TYPE SUBSTITUTED 1,2,3- TRIAZOLES AND IN SILICO PREDICTION OF THEIR BIOACTIVITIES²

Triazoles and their derivatives are compounds of great importance due to their notable biological properties, which include antimicrobial, herbicidal, and antifungal activity, as well as their ability to regulate plant growth. As fungicides and growth regulators, these agrochemicals represent a cost-effective alternative to combat plant diseases caused by pathogenic fungi, which affect food quality and yield worldwide. For this reason, triazoles are valuable chemical scaffolds for the development of new agrochemicals. Currently, the combination of experimental methods and computational approaches has become an effective strategy for the design and synthesis of new compounds with bioactive potential for crop protection. In this work, 45 new substituted 1,2,3-triazoles were synthesized, achieving good yields through the “Click” reaction between azidopinacolone and alkynes. Among the final products, 15 were classified as paclobutrazol analogues and were characterized by infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance. In parallel, a quantitative structure–activity relationships model was built using ChEMBL experimental data to predict antifungal activity; compounds 6E and 7E were identified as the most promising. Molecular docking indicated that compounds 6H, 6I, and 6K exhibited higher affinities than difenoconazole and paclobutrazol for the CYP51 target of *Fusarium oxysporum* and for ent-kaurene oxidase. Finally, the absorption, distribution, metabolism, and excretion evaluation using SwissADME enabled the exclusion of low-suitability structures and the development of a prioritization index that accounted for affinity, physicochemical properties, and synthetic accessibility. The results obtained support the potential of these triazoles for the development of new agrochemicals.

Keywords: *Fusarium oxysporum*, organic synthesis, triazoles, click reaction, molecular docking.

²Thesis of Master Science. Program of Agro-Food Science and Technology, Universidad Autónoma Chapingo.

Author: Benjamin Saldaña Soto

Advisor: Holber Zuleta Prada, Dr.

1 INTRODUCCIÓN GENERAL

El crecimiento de las plantas y la salud de los cultivos están influenciados por procesos bioquímicos que pueden ser modulados por pequeñas moléculas con afinidad por objetivos enzimáticos específicos (Alum et al., 2025; Kaur et al., 2022; Liu et al., 2020). Entre estos sistemas, destacan, por un lado, la vía de biosíntesis de giberelinas, fundamental para la elongación celular, la expansión de tejidos y el desarrollo reproductivo (Zhang et al., 2020), y, por otro, la integridad de las membranas de hongos fitopatógenos, reguladas por la 14 α -desmetilasa del citocromo P450 (Singh et al., 2023). Estos representan dos nodos críticos tanto para la fisiología de las plantas como para la protección fitosanitaria. Las alteraciones en estos procesos se relacionan directamente con pérdidas en el rendimiento agrícola, especialmente en cultivos intensivos como el jitomate (*Solanum lycopersicum*), donde la presión de patógenos y el manejo del crecimiento concentran desafíos concurrentes (Desta & Amare, 2021; Ma et al., 2023). Algunos triazoles se destacan por su estabilidad química, versatilidad sintética y capacidad para interactuar con enzimas que poseen el grupo HEMO. Este tipo de sistemas heterocíclicos se encuentra en moléculas con actividad fungicida, reguladora del crecimiento e incluso perfiles duales. Entre ellos, el paclobutrazol resalta como referencia estructural debido a su capacidad para inhibir la ent-kaureno oxidasa (KO), enzima clave en la ruta de giberelinas (Desta & Amare, 2021), además de mostrar afinidad por la 14 α -desmetilasa fúngica CYP51, un citocromo P450 esencial para la biosíntesis de ergosterol en hongos (Petrie et al., 2019). Esto lo convierte en un punto de partida atractivo para el diseño de nuevos triazoles con aplicaciones tanto fisiológicas como antifúngicas. Sin embargo, a pesar de los avances en la química del crecimiento vegetal y el control de patógenos, persisten limitaciones significativas, como el aumento documentado de resistencia en hongos fitopatógenos a fungicidas triazólicos (Dladla et al., 2024; Li et al., 2025) y la escasez de estudios que integren, de

forma simultánea, síntesis racional, caracterización estructural profunda y evaluación biológica in silico en plantas y en hongos para nuevas arquitecturas triazólicas. En este contexto, la síntesis de análogos triazólicos tipo paclobutrazol se presenta como una estrategia viable para generar compuestos con modulaciones precisas en regiones hidrofóbicas, centros quirales y elementos electrófilos capaces de interactuar con P450 tanto vegetales como fúngicos. De esta manera, la síntesis y el estudio de derivados de 1,2,3-triazoles se presentan como una vía prometedora para el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos con alta eficacia y selectividad. La presente tesis aborda esta problemática a través de la síntesis, y evaluación computacional-bioactiva de una familia de nuevos triazoles. Basándose en rutas reproducibles se genera un conjunto de moléculas estructuralmente coherentes, idóneas para explorar relaciones entre la estructura y la actividad tanto en *Solanum lycopersicum* como en hongos fitopatógenos de importancia agrícola.

1.1 Justificación

El uso extensivo de fungicidas azólicos ha generado presión selectiva y aparición de resistencia, mientras que la regulación del crecimiento vegetal continúa dependiendo de un número reducido de moléculas activas cuya eficacia no siempre es uniforme en diferentes cultivares, condiciones ambientales y sistemas de producción. Por ello, comprender y modular de forma selectiva los nodos bioquímicos involucrados tanto en la biosíntesis de giberelinas como en la biosíntesis de ergosterol constituye una necesidad tecnológica y científica. Esto convierte a los triazoles en andamios con potencial dual para mejorar la fisiología vegetal y la protección fitosanitaria. Sin embargo, pese a su capacidad estructural y versatilidad funcional, existe una carencia de estudios que integren simultáneamente síntesis racional, caracterización espectroscópica exhaustiva y evaluación computacional en dianas fungicas y de plantas. En este sentido, la síntesis adquiere un papel central: permite diseñar arquitecturas químicas capaces de modular de forma precisa regiones hidrofóbicas, grupos electrofílicos, centros quirales y motivos estructurales que podrían ser reconocidos por los citocromos vegetales y fúngicos P450. La obtención de análogos triazólicos

mediante rutas claras, escalables y reproducibles ofrece una plataforma experimental confiable para explorar la relación estructura-actividad e identificar compuestos más selectivos, eficientes y versátiles. Así, la combinación de síntesis dirigida y análisis in silico permite generar nuevos derivados con potencial dual.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Diseñar, sintetizar y caracterizar una serie de derivados triazólicos tipo paclobutrazol, evaluando su potencial antifúngico y regulador del crecimiento vegetal mediante técnicas espectroscópicas y análisis in silico, con el fin de identificar nuevas arquitecturas químicas con aplicación agrobiológica.

1.2.2 Objetivos particulares

- Sintetizar una serie de derivados triazólicos tipo paclobutrazol mediante rutas reproducibles y metodologías conocidas.
- Caracterizar estructuralmente los compuestos sintetizados mediante FTIR, RMN de ^1H , ^{13}C y espectros bidimensionales, verificando la obtención del esqueleto tipo paclobutrazol.
- Desarrollar y validar modelos QSAR basados en datos experimentales reportados para predecir la actividad antifúngica y priorizar los compuestos más prometedores.
- Evaluar mediante acoplamiento molecular la afinidad e interacción de los análogos obtenidos con enzimas blanco relacionadas con el crecimiento vegetal y el metabolismo fúngico.
- Comparar la afinidad y propiedades fisicoquímicas de los derivados sintetizados con moléculas comerciales de referencia, para determinar su potencial agrobiológico.

1.3 Hipótesis

- La síntesis de análogos triazólicos tipo paclobutrazol mediante una ruta controlada y reproducible permitirá obtener compuestos estructuralmente definidos, con variaciones en sustituyentes aromáticos y heterocíclicos que influyan en sus propiedades electrónicas e hidrofóbicas, favoreciendo la formación de moléculas estables y susceptibles de interacción con sistemas biológicos de interés agroquímico polaridad.
- Los análogos triazólicos obtenidos pueden presentar afinidad y modos de unión favorables hacia ent-kaureno oxidasa y CYP51, debido a la presencia del núcleo triazólico y grupos funcionales estratégicos. Por lo tanto, su evaluación in silico mediante acoplamiento molecular permitirá identificar candidatos con potencial actividad antifúngica y reguladora del crecimiento vegetal.

1.4 Organización de la tesis

El presente trabajo se estructuró en un capítulo de revisión de literatura y dos capítulos principales:

El capítulo dos que es el de revisión de literatura se describen los compuestos triazólicos como plataformas químicas versátiles, su importancia en la química medicinal y agroquímica, así como su papel en la regulación del crecimiento vegetal y el control de hongos. Se revisan los principales mecanismos de acción asociados a enzimas blanco como la ent-kaureno oxidasa y la CYP51, junto con ejemplos de triazoles comerciales.

El capítulo tres aborda de manera detallada la estrategia sintética empleada para la obtención de los derivados triazólicos tipo paclobutrazol. Se describen las rutas utilizadas, destacando las condiciones experimentales, así como los procedimientos de reacción y aislamiento. Se incluyen los métodos de purificación, además de la caracterización estructural mediante técnicas espectroscópicas como FTIR y RMN de ^1H y ^{13}C .

El capítulo cuatro presenta los estudios in silico realizados sobre los derivados obtenidos. Se describen los modelos QSAR, junto con la evaluación predictiva de la actividad antifúngica. Además, se detallan los estudios de acoplamiento molecular (docking) con ent-kaureno oxidasa y CYP51, analizando afinidades, energías de unión y modos de interacción. Se complementa con el análisis farmacocinético comparativo mediante SwissADME y el filtro de propiedades fisicoquímicas.

Finalmente, se presentan las conclusiones generales que integran los resultados obtenidos, destacando la relevancia sintética, computacional y biológica del trabajo y las perspectivas para futuras investigaciones.

1.5 Literatura citada

- Alum, E. U., Obasi, D. C., Abba, J. N., Aniokete, U. C., Okoroh, P. N., Paul-Chima Ugwu, O., & Uti, D. E. (2025). Endogenous Plant signals and human Health: Molecular mechanisms, ecological functions, and therapeutic Prospects. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 43, 102114. <https://doi.org/10.1016/J.BBREP.2025.102114>
- Desta, B., & Amare, G. (2021). Paclobutrazol as a plant growth regulator. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8(1), 1- . <https://doi.org/10.1186/S40538-020-00199-Z/FIGURES/2>
- Dladla, M., Gyzenhout, M., Marias, G., & Ghosh, S. (2024). Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*- comprehensive review. *Archives of Microbiology*, 206(7), 305-. <https://doi.org/10.1007/S00203-024-04026-Z/METRICS>
- Kaur, S., Samota, M. K., Choudhary, M., Choudhary, M., Pandey, A. K., Sharma, A., & Thakur, J. (2022). How do plants defend themselves against pathogens-Biochemical mechanisms and genetic interventions. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 28(2), 485. <https://doi.org/10.1007/S12298-022-01146-Y>
- Li, Y., Hind, C., Furner-Pardoe, J., Sutton, J. M., & Rahman, K. M. (2025). Understanding the mechanisms of resistance to azole antifungals in *Candida* species. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 7(3). <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAF106>
- Liu, Y., Guérard, F., Hodges, M., & Jossier, M. (2020). Phosphomimetic T335D Mutation of Hydroxypyruvate Reductase 1 Modifies Cofactor Specificity and Impacts Arabidopsis Growth in Air. *Plant Physiology*, 183(1), 194–205. <https://doi.org/10.1104/PP.19.01225>
- Ma, M., Taylor, P. W. J., Chen, D., Vaghefi, N., & He, J. Z. (2023). Major Soilborne Pathogens of Field Processing Tomatoes and Management Strategies.

Microorganisms 2023, Vol. 11, Page 263, 11(2), 263.
<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11020263>

- Petrie, B., Camacho Muñoz, M. D., & Martín, J. (2019). Stereoselective LC–MS/MS methodologies for environmental analysis of chiral pesticides. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 110, 249–258. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2018.11.010> Singh, A.,
- Singh, K., Sharma, A., Kaur, K., Chadha, R., & Bedi, P. M. S. (2023). Recent advances in antifungal drug development targeting lanosterol 14 α -demethylase (CYP51): A comprehensive review with structural and molecular insights. *Chemical Biology & Drug Design*, 102(3), 606–639. <https://doi.org/10.1111/CBDD.14266>
- Zhang, H., Li, M., He, D., Wang, K., & Yang, P. (2020). Mutations on ent-kaurene oxidase 1 encoding gene attenuate its enzyme activity of catalyzing the reaction from ent-kaurene to ent-kaurenoic acid and lead to delayed germination in rice. *PLOS Genetics*, 16(1), e1008562. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1008562> Asakawa, Y., & Xiao, J. (2025).

2 REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Compuestos heterocíclicos

Los compuestos heterocíclicos, constituyen un grupo de moléculas orgánicas de gran importancia para la vida humana, ya que varios productos naturales como alcaloides (Shang, Morris-Natschke, Liu, et al., 2018;), aminoácidos (Chandani Kamble et al., 2021), ácidos nucleicos (Soler-Bistué et al., 2019), vitaminas (Gour, 2023) hormonas y antibióticos (Heravi & Zadsirjan, 2020), así como inhibidores de crecimiento vegetal (Clovis Dze & Samad, 2020), tintes(Emanuele & D'Auria, 2024), herbicidas (Lamberth, 2013), agroquímicos (Sidhu et al., 2025) y productos farmacéuticos, contienen estructuras heterocíclicas.

Históricamente, desde la creación de metodologías en síntesis orgánica para obtener compuestos de interés, se han desarrollado numerosos compuestos heterocíclicos con diversas acciones biológicas, como agentes antimicrobianos, anti-VIH, antitumorales, antiinflamatorios, antifúngicos, antituberculosos, antidiabéticos, así como varios herbicidas e insecticidas (Kumar et al., 2023; Pibiri, 2024).

Los heterociclos más comunes presentan estructuras cíclicas de 5 y 6 miembros que incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre en su anillo. Los heterocíclicos que contienen nitrógeno, conocidos como N-heterociclos, son los que ocurren con mayor frecuencia en la naturaleza y los que se obtienen con mayor frecuencia mediante síntesis orgánica.

Los grupos de azol, como el imidazol, triazol y tetrazol, poseen una naturaleza heterogénea, con estructuras heterocíclicas que contienen dos, tres y cuatro átomos de nitrógeno, rodeados por átomos de carbono y enlaces simples y 22 dobles; estos compuestos contienen la mayor cantidad de nitrógeno presente en un sistema heterocíclico estable (Wei et al., 2015).

Una de las familias de compuestos nitrogenados son los triazoles, que existen en forma de dos regioisómeros: 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazoles, cada uno de los cuales presenta dos tautómeros. Los 1,2,3-triazoles tienen tautómeros 1H y 2H (Albert & Taylor, 1989), mientras que los 1,2,4-triazoles presentan tautómeros 1H y 4H (Matin et al., 2022).

Tanto los imidazoles como los triazoles, tetrazoles y sus derivados forman familias heterocíclicas ampliamente reconocidas por su versatilidad en el ámbito farmacológico. Estos compuestos han demostrado poseer un amplio espectro de actividades biológicas, que incluyen efectos inhibidores del crecimiento vegetal, antifúngicos (Lahack et al., 2025), antiangiogénicos (Zheng et al., 2025), actividad anticancerígena, antibacteriana, antipalúdica, antituberculosa, antioxidante, antiinflamatoria y antialzheimer (Rahi et al., 2021; Shneine & Alaraji, 2016). También presentan características antihipertensivas (Ronchi et al., 2021), antitrombóticas (Abrahamsson et al., 2016), antihiperoglucemiantes (Kattimani et al., 2020; Kharb et al., 2011), analgésicas (Khanage et al., 2013), anticonvulsivas (Wang et al., 2019), antidepresivas (Paudel et al., 2017), antiparasitarias y moduladoras de enzimas clave en sistemas biológicos (Murtazaeva et al., 2025; Tolomeu & Fraga, 2023). Además, han encontrado aplicaciones en áreas no biológicas, como en explosivos, catalizadores, polímeros e inhibidores de la corrosión (Couto Rodrigues et al., 2025). Por otro lado, los compuestos heterocíclicos, en general, muestran propiedades fotoeléctricas relevantes, tales como el comportamiento fotocrómico y solvatocrómico (Gernet et al., 2025), así como la bioluminiscencia y la quimioluminiscencia (Ullah et al., 2022). Debido a esta diversidad funcional y estructural (Figura 1), la química heterocíclica se erige como una rama central de la química orgánica moderna, desempeñando un papel crucial tanto en el diseño sintético como en la evaluación biológica de nuevas moléculas.

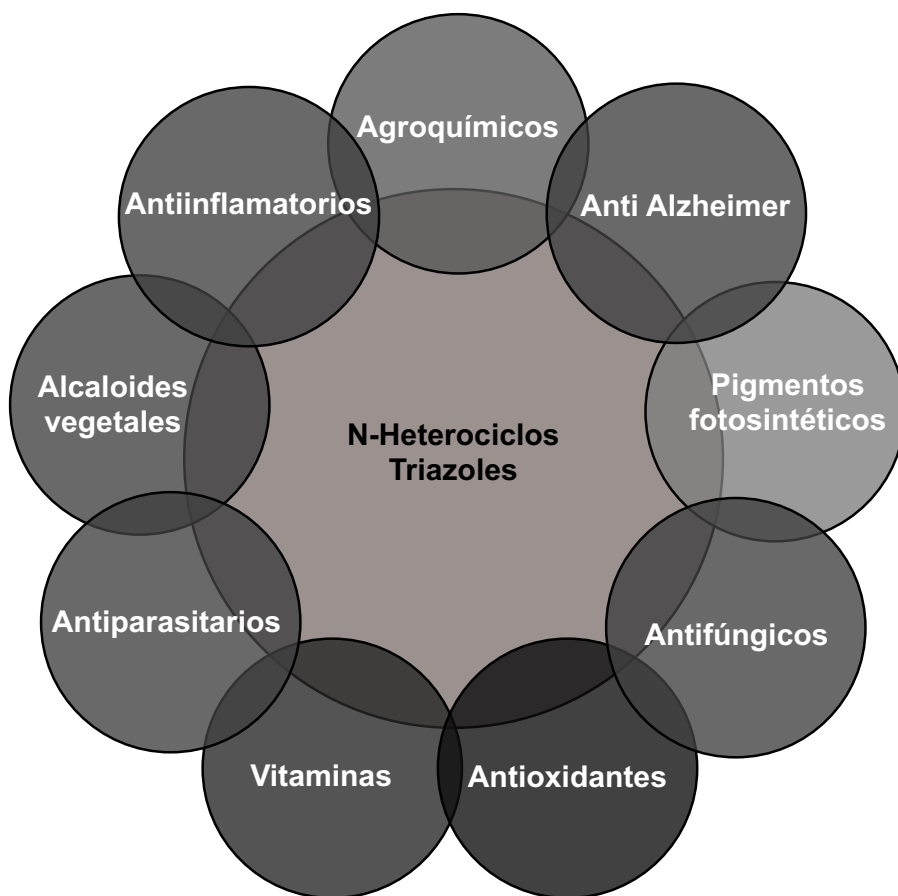


Figura 1. Importancia de los N-heterociclos en diversos campos

2.2 Los Triazoles

2.2.1 Historia y evolución del uso de triazoles

El término "triazol" fue utilizado por primera vez por Bladin a principios de la década de 1880 (Ameziane El Hassani et al., 2024). Se refiere a compuestos orgánicos heterocíclicos que están constituidos por un anillo de cinco átomos, de los cuales tres son nitrógenos (N) y dos son carbonos (C) (Matín et al., 2022). Su fórmula general es $C_2H_3N_3$ y, dependiendo de la disposición de los nitrógenos, se clasifican en 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazoles (Dai et al., 2022). Estas estructuras son altamente estables tanto química como térmicamente, lo que las convierte en componentes valiosos en la síntesis de fármacos y compuestos agroquímicos, gracias a su versatilidad y resistencia (Strzelecka & Świątek, 2021).

Desde el descubrimiento del triazol, su estudio ha avanzado de manera constante, facilitado por el desarrollo de técnicas sintéticas más simples y eficaces. Estos avances han permitido aprovechar su capacidad para interactuar con sistemas biológicos, dando lugar a importantes compuestos con actividad antifúngica, como fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y efinaconazol, entre otros (Matín et al., 2022). En la década de 1970, se desarrollaron los primeros triazoles, impulsados por la industria agroquímica que buscaba fungicidas más selectivos y duraderos en comparación con los tradicionales, como los derivados del azufre y los benzimidazoles. También se buscaban aplicaciones en el campo farmacéutico para el tratamiento de infecciones fúngicas, así como en herbicidas e insecticidas (Sahoo et al., 2019). La aparición de compuestos como triadimefón, propiconazol y tebuconazol marcó un avance significativo, al dar lugar a una nueva generación de productos con mayor estabilidad química, mejor acción sistémica y menor fitotoxicidad (Leadbeater & Gisi, 2010). Durante los años noventa y principios de 2000, la investigación se enfocó en optimizar la estructura de los triazoles con el fin de mejorar su biodisponibilidad y reducir su impacto ambiental. Estos esfuerzos resultaron en compuestos de segunda y tercera generación, como epoxiconazol, difenoconazol y flutriafol, que presentaban una mayor estabilidad química y selectividad biológica. Al mismo tiempo, se observó un incremento notable en el uso agrícola de los triazoles, especialmente en áreas con sistemas de producción intensiva, donde su aplicación se multiplicó por más de cuatro veces entre 2006 y 2016 (Toda et al., 2021).

2.2.2 Los triazoles como agentes antifúngicos

Los triazoles, en particular los compuestos 1,2,3-triazol (Kazeminejad et al., 2022) y 1,2,4-triazol (Poonia et al., 2021), han cobrado gran relevancia en la búsqueda de nuevos antifúngicos debido a la creciente resistencia a los tratamientos existentes y a los efectos secundarios asociados. Los 1,2,3-triazol 1,4-disustituídos se destaca por su fácil síntesis a través de la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre(I) (CuAAC) y por su amplio potencial quimioterapéutico, sirviendo como excelente fármacóforo y bioisómero para el

desarrollo de nuevas estructuras medicinales. Por su parte, el 1,2,4-triazol, considerado uno de los sistemas fármacóforos más importantes entre los heterociclos de cinco miembros, muestra una relación estructura-actividad (REA) prometedora, evidenciando su potencial como agente antifúngico. Ambas estructuras han demostrado una amplia actividad biológica y son fundamentales en la investigación de agentes antifúngicos innovadores, necesarios para enfrentar la resistencia y la toxicidad de los tratamientos actuales.

2.2.3 Mecanismo de acción: inhibición de la CYP51 (esterol 14- α -desmetilasa)

Algunos triazoles comparten un mecanismo de acción similar: bloquean la síntesis de ergosterol, un esteroide esencial en las membranas celulares de los hongos. Esto se logra mediante la inhibición de la enzima 14- α -desmetilasa, que depende del citocromo P450 (Saptarini et al., 2024). Como consecuencia, se reduce la producción de ergosterol y se acumulan precursores 14- α -metilados, lo que altera tanto la estructura como la función de la membrana, afectando su permeabilidad y rigidez. En conjunto, estos efectos detienen el crecimiento y la replicación del hongo (Maertens, 2004).

2.2.4 Principales triazoles comerciales

Los triazoles comerciales son uno de los grupos de fungicidas más destacados y ampliamente utilizados en todo el mundo, gracias a su amplio rango de acción, elevada estabilidad química y capacidad sistémica. Entre los compuestos más relevantes se encuentran el tebuconazol, difenoconazol, propiconazol, epoxiconazol y hexaconazol, todos ellos inhibidores de la enzima estero 14- α -desmetilasa (CYP51). El isavuconazol, itraconazol y efinaconazol representan tres generaciones de triazoles clínicos diseñados para inhibir selectivamente la biosíntesis del ergosterol. Aunque comparten este mecanismo común, cada uno presenta diferencias farmacológicas y aplicaciones clínicas específicas.

El itraconazol, considerado uno de los triazoles más clásicos, muestra un amplio espectro de actividad contra levaduras, dermatofitos y hongos filamentosos, y tiene una elevada afinidad por CYP51. Sin embargo, su farmacocinética se ve

influenciada por su lipofilia y la variabilidad en su absorción oral, lo que llevó al desarrollo de moléculas más modernas (Morera López et al., 2005). El efinaconazol, formulado para administración tópica, destaca por su alta penetración en la queratina, convirtiéndose en uno de los tratamientos más eficaces para la onicomicosis. Su estructura facilita la difusión a través de la lámina ungueal y reduce las interacciones no deseadas con otras proteínas de membrana (Masumoto et al., 2022). Por otro lado, el isavuconazol, un triazol de última generación, combina una excelente selectividad por CYP51 con una farmacocinética predecible, alta biodisponibilidad oral y un menor riesgo de interacciones farmacológicas. Está aprobado para tratar infecciones invasivas graves, como la aspergilosis y las infecciones por Mucorales, gracias a su estabilidad, amplio espectro y perfil de seguridad optimizado (Ben & Chęcińska, 2025).

El voriconazol es otro triazol antifúngico de segunda generación, ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones invasivas graves, especialmente aspergilosis invasiva y candidiasis resistentes. Su estructura, derivada del fluconazol, presenta modificaciones que mejoran la afinidad por la enzima CYP51, amplían el espectro antifúngico y optimizan la farmacocinética en comparación con los triazoles más antiguos (Morera López et al., 2005). El pacloutrazol actúa como un fungicida sistémico de acción media y se utiliza contra diversas enfermedades fúngicas de importancia económica.

El tebuconazol, desarrollado por la empresa Bayer en la década de 1980, es uno de los fungicidas triazólicos más utilizados en la protección de cultivos como cereales, frutales y leguminosas. Se destaca por su efecto prolongado, su alta resistencia al lavado por lluvia y su eficacia frente a hongos de los géneros *Fusarium*, *Puccinia* y *Rhizoctonia* (FAO, 1997). En el interior de la planta, actúa de forma sistémica, trasladándose desde las raíces hacia los tejidos aéreos, lo que asegura una protección uniforme y duradera. No obstante, el uso continuo de este compuesto en agricultura ha sido asociado con la aparición de cepas resistentes de *Aspergillus fumigatus*, un patógeno oportunista en humanos, lo

que genera preocupación por posibles casos de resistencia cruzada con los azoles empleados en medicina (Zhang et al., 2019). El difenoconazol, por su parte, es un fungicida triazólico ampliamente utilizado en cultivos de hortalizas, y cereales, debido a su alta eficacia incluso a bajas dosis y su prolongada persistencia en las superficies tratadas. Su comportamiento se explica, en parte, por su afinidad por las ceras cuticulares de las plantas, lo que le permite formar una capa protectora resistente al lavado por lluvia y a la degradación fotolítica. Estudios recientes muestran que gran parte del residuo aplicado se mantiene en la epidermis o en la capa cerosa de los frutos, mientras que solo una fracción mínima logra penetrar hacia la pulpa (Zhu et al., 2022; Zheng et al., 2020). Los triazoles como el propiconazol, epoxiconazol y hexaconazol presentan una notable eficacia contra patógenos que afectan cereales y frutales, gracias a su modo de acción (inhibición de la 14 α -desmetilasa) y su compatibilidad con mezclas comerciales o estrategias de rotación con otros fungicidas. Aunque su acción prolongada es una ventaja agronómica, también se ha evidenciado que el uso repetido contra el mismo blanco enzimático puede incrementar la presión de selección, acelerando la aparición de cepas resistentes en el campo. Por ello, las recomendaciones actuales subrayan la importancia de una gestión integrada de enfermedades, combinando estos compuestos con agentes biológicos, prácticas culturales y el monitoreo de la resistencia (Cools, Hawkins, & Fraaije, 2013).

2.2.5 Limitaciones de los fungicidas triazólicos actuales

La resistencia fúngica representa una de las principales limitaciones en el uso de fungicidas triazólicos, debido al uso constante y repetido de moléculas que actúan de manera similar, enfocándose en la inhibición de la enzima esterol 14- α -desmetilasa (Dladla et al., 2024; Li et al., 2025). La exposición prolongada a estos compuestos ha dado lugar a mutaciones en el gen CYP51, que reducen la afinidad de los hongos por los triazoles, disminuyendo así la eficacia de estos tratamientos. Se han documentado estas mutaciones en diversos patógenos agrícolas, como *Zymoseptoria tritici*, *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium* spp., lo que evidencia la capacidad de adaptación de los hongos ante la presión química selectiva (Lucas, Hawkins, & Fraaije, 2015). Otra limitación significativa es el

espectro de acción restringido de los triazoles. Aunque son efectivos contra hongos ascomicetos y basidiomicetos, su control sobre oomicetos, como *Phytophthora* y *Pythium*, es limitado, ya que estos organismos no poseen la misma ruta de biosíntesis del ergosterol. En lugar de este esterol, los oomicetos dependen de otros compuestos lipídicos para mantener la integridad de su membrana, lo que los convierte en menos susceptibles a los azoles. Esta diferencia metabólica explica por qué el uso exclusivo de triazoles no es suficiente para el control de patógenos de amplio espectro. Por ende, es necesario combinarlos con fungicidas que tengan diferentes modos de acción, como los inhibidores de la quinona externa (QoI) o los inhibidores de la succinato deshidrogenasa (SDHI o carboxamidas), para lograr una protección más efectiva de los cultivos. Estas estrategias de mezcla o rotación buscan prevenir la aparición de cepas resistentes y ampliar el rango de acción del tratamiento. Sin embargo, también conllevan un aumento en los costos de producción agrícola y en la carga química liberada al medio ambiente (Leadbeater & Gisi, 2010; Lee, 2023; Wang, Liu & Govers, 2021).

2.2.6 Triazoles como reguladores del crecimiento vegetal

Regulación hormonal vegetal: giberelinas y su vía de biosíntesis

Las giberelinas (GAs) son una de las principales clases de fitohormonas o reguladores de crecimiento vegetal (RCV). Estas moléculas, que pertenecen al grupo de los diterpenoides, desempeñan un papel crucial en procesos como la elongación del tallo, la germinación de semillas, la floración y la formación de frutos. Su descubrimiento se remonta a mediados del siglo XX, cuando se aislaron del hongo fitopatógeno *Gibberella fujikuroi*, causante de la enfermedad del ahilamiento en el arroz. Desde entonces, las giberelinas han sido objeto de numerosos estudios debido a su influencia en la señalización del crecimiento y en la plasticidad fenotípica de las plantas (Hedden & Sponsel, 2015). La biosíntesis de las giberelinas inicia en los plastidios, donde se sintetiza el precursor común de los diterpenos, el geranilgeranil pirofosfato (GGPP). Este compuesto se transforma en ent-copalil difosfato (ent-CDP) gracias a la acción

de la enzima ent-copalil sintasa (CPS), y posteriormente se convierte en ent-kaureno mediante la enzima ent-kaureno sintasa (KS). A partir de este punto, el ent-kaureno sufre una serie de oxidaciones en el retículo endoplásmico, catalizadas por monooxigenasas dependientes del citocromo P450, lo que culmina en la formación del ácido ent-kaurenoico. Finalmente, este intermediario se convierte en las formas activas de giberelinas, principalmente GA1 y GA4, en el citosol, gracias a la acción de las enzimas GA20-oxidasa y GA3-oxidasa (Yamaguchi, 2008). La ruta de síntesis de las giberelinas está regulada de manera precisa por la planta, tanto a nivel genético como mediante mecanismos de retroalimentación hormonal. Un aumento en las concentraciones de giberelinas activas resulta en una disminución de la actividad de genes implicados en su producción, como GA20ox y GA3ox, mientras que se activa la expresión de genes relacionados con su desactivación, como GA2ox, que inactiva las giberelinas mediante una reacción de 2 β -hidroxilación. Este control meticuloso permite a las plantas adaptar su crecimiento y desarrollo a las condiciones ambientales, como la intensidad de la luz, la temperatura o la disponibilidad de agua, destacando el papel de las giberelinas en la coordinación de las respuestas fisiológicas frente a factores internos y externos (Middleton et al., 2012).

Inhibidores de crecimiento

Un grupo significativo dentro de los reguladores de crecimiento son los compuestos que reducen la elongación de los brotes, conocidos comúnmente como inhibidores del crecimiento. Estos pueden contener componentes estructuralmente similares a los RCV (Rademacher, 2015). Algunos inhibidores de crecimiento se emplean para limitar el desarrollo de árboles y plantas de interés agrícola, favoreciendo la obtención de plantas más compactas y con mayores rendimientos (Wufengensis et al., 2020). En las últimas dos décadas, se han desarrollado inhibidores altamente potentes y específicos de la biosíntesis de GAs y brasinoesteroides (Rozhon et al., 2019). La mayoría de estos inhibidores, como los N-heterocíclicos, actúan principalmente inhibiendo la

enzima ent-kaureno oxidasa (KO) (Rademacher, 2017), que cataliza un proceso de oxidación en tres pasos del ent-kaureno al ácido ent-kaurenoico (KA), un precursor biosintético de la giberelina (H. Zhang et al., 2020).

2.2.7 Acción de paclobutrazol y análogos

El paclobutrazol (PBZ) es un regulador del crecimiento vegetal perteneciente a la familia de los triazoles, ampliamente utilizado por su eficacia para inhibir la biosíntesis de las GAs. Su acción principal radica en la inhibición de la enzima KO, una monooxigenasa dependiente del citocromo P450 (Rademacher, 2015). Al bloquear esta transformación, el paclobrazol disminuye la producción de las formas bioactivas de giberelinas (GA1 y GA4), lo que conlleva a una reducción en la elongación celular. Como resultado, las plantas tratadas con PBZ presentan un crecimiento más compacto, con tallos más cortos y hojas más gruesas y resistentes (Kamran et al., 2020). El mecanismo molecular del paclobutrazol es bien conocido (Figura 2) y se basa en su capacidad para unirse al centro hemo del citocromo P450, interfiriendo en la transferencia de electrones necesaria para la oxidación del ent-kaureno (Kumar et al., 2023). Además, debido a su alta estabilidad química, el paclobrazol se degrada lentamente tanto en los tejidos vegetales como en el suelo, lo que prolonga su efecto fisiológico durante varias semanas después de su aplicación (Dayan, 2016).

Análogos estructurales del paclobutrazol, como el uniconazol y el flusilazol, comparten un modo de acción similar, ya que también actúan como inhibidores de citocromos P450 involucrados en la biosíntesis de giberelinas. Sin embargo, el uniconazol presenta una mayor potencia inhibitoria que el paclobutrazol, aunque su uso a concentraciones elevadas puede provocar una supresión excesiva del crecimiento vegetal (Dudareva, Piechulla, & Pichersky, 1999). Además, estos compuestos no se limitan a la vía de las giberelinas, sino que pueden interferir en otras rutas metabólicas dependientes del citocromo P450, como las de los brasinosteroides y el ácido abscísico, alterando así el equilibrio hormonal general de la planta y su respuesta al estrés ambiental (Desta & Amare, 2021). Estos triazoles presentan distintos grados de actividad tanto en el

crecimiento vegetal como en el control de plagas. La intensidad de su actividad biológica depende de su forma isomérica y se les denomina protectores contra el estrés, debido a su capacidad intrínseca para inducir tolerancia al estrés abiótico, aumentando la actividad de enzimas y moléculas antioxidantes en plantas afectadas por el estrés (Desta & Amare, 2021).

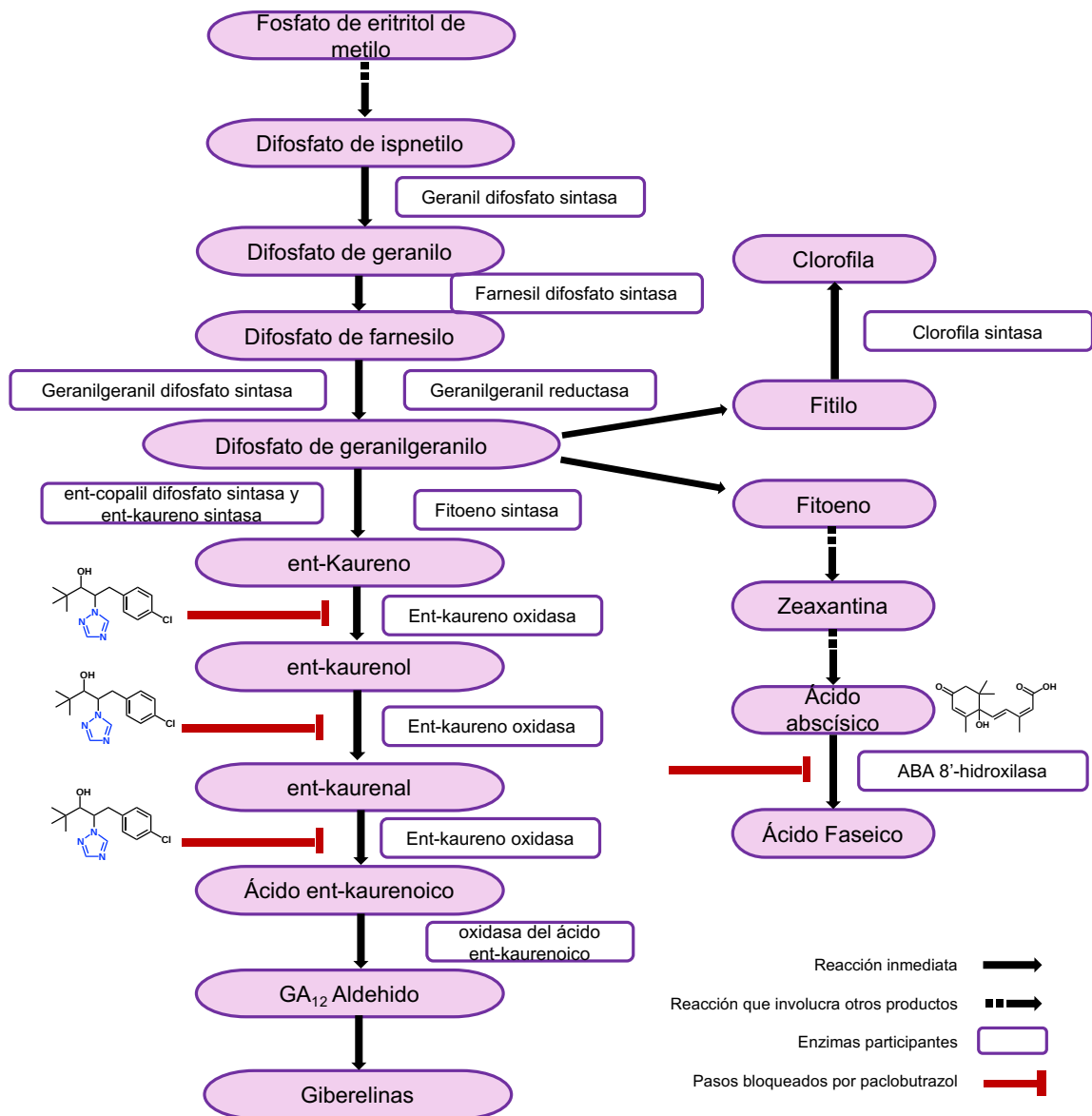


Figura 2. Mecanismo de acción de paclobutrazol.

Efectos fenotípicos en especies agrícolas

El paclobutrazol (PBZ) se utiliza para modificar el desarrollo fenotípico en diversas especies agrícolas. En el caso del jitomate, su aplicación reduce el crecimiento vegetativo al inhibir la síntesis de giberelinas, lo que resulta en plantas más compactas, con entrenudos cortos y tallos más robustos (Desta & Amare, 2021). Este efecto morfogénético es especialmente beneficioso en el manejo de cultivos establecidos a altas densidades o en condiciones de estrés hídrico, ya que mejora la estabilidad estructural y la eficiencia fisiológica de las plantas, favoreciendo su adaptación y rendimiento. Bajo condiciones de riego limitado, el paclobutrazol induce una serie de respuestas adaptativas, que incluyen un aumento en el grosor del tallo, un mayor número de hojas y un sistema radicular más desarrollado. Estas adaptaciones mejoran la eficiencia en la captación de agua y la actividad fotosintética. Pal et al. (2016) observaron que las plantas tratadas con PBZ no solo presentaron una reducción en el crecimiento excesivo, sino también una redistribución del carbono hacia estructuras de soporte y raíces, contribuyendo así a una mayor tolerancia al estrés hídrico y a un uso más eficiente de los recursos disponibles. La aplicación de paclobutrazol (PBZ) en maíz (*Zea mays*) ha mostrado efectos positivos en el rendimiento y la eficiencia en el uso del agua. Kamran et al. (2018) reportaron incrementos significativos en la producción de grano en condiciones semiáridas, asociados a una arquitectura radicular más desarrollada y a una mayor actividad fotosintética. De manera similar, en el arroz de siembra directa (*Oryza sativa*), Gai et al. (2023) encontraron que el tratamiento de semillas con PBZ promueve una mayor acumulación de biomasa, mejora el establecimiento del cultivo y favorece la formación de estructuras productivas, siempre y cuando las concentraciones se regulen cuidadosamente para evitar efectos adversos. explorando estas especies desde un enfoque científico.

2.2.8 Comparación estructural entre fungicidas y reguladores vegetales triazólicos

La afinidad del paclobutrazol (PBZ) por la ent-kaureno oxidasa, una monooxigenasa crucial en la ruta de formación de las giberelinas, es uno de los factores que explica su eficacia como inhibidor del crecimiento. Al bloquear la actividad de esta enzima, se reduce la síntesis de giberelinas, lo que resulta en un crecimiento más compacto y un incremento en la biomasa radicular (Desta & Amare, 2021). Los autores también destacan que la elevada lipofilia del PBZ contribuye a su persistencia en los tejidos de la planta y facilita su transporte, principalmente a través del xilema, prolongando así sus efectos fisiológicos. Por otro lado, los fungicidas triazólicos, como el epoxiconazol, tebuconazol y difenoconazol, presentan variaciones estructurales diseñadas para optimizar su eficacia contra hongos, particularmente mediante la inhibición de la CYP51 fúngica, que es responsable de la biosíntesis de ergosterol. En este contexto, diversos estudios de síntesis han demostrado que la incorporación de sustituyentes como halógenos, epóxidos o cadenas fenil modificadas incrementa significativamente la afinidad por CYP51. Estas modificaciones estructurales explican por qué los fungicidas triazólicos son más selectivos para hongos que para plantas, a pesar de compartir la misma estructura base (Shi et al., 2025). Además, se ha comprobado que el voriconazol, un triazol utilizado tanto en aplicaciones clínicas como agrícolas, puede inhibir la vía de los brassinosteroides en plantas al alterar la CYP51 vegetal, produciendo efectos morfológicos similares a los de un regulador del crecimiento. Este hallazgo refuerza la idea de que pequeñas diferencias en los grupos funcionales unidos al anillo triazólico determinan la especificidad biológica del compuesto (Lovegrove et al., 2013).

2.3 Síntesis de 1,2,3 Triazoles

Existen diversos métodos para sintetizar N-heterociclos como triazoles, tetrazoles, imidazoles y oxazoles; en particular, para el núcleo 1,2,3-triazol, hay una amplia gama de procedimientos disponibles (Khandelwal et al., 2024). Estos abarcan desde metodologías térmicas clásicas hasta enfoques modernos

altamente selectivos (Baqi, 2020). Tradicionalmente, estos heterociclos se obtenían mediante la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, a través de un calentamiento prolongado. Sin embargo, estos métodos presentaban limitaciones en la regioselectividad y requerían condiciones drásticas (Huisgen, 1963).

El desarrollo de la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) revolucionó este campo, permitiendo la obtención regioselectiva de triazoles 1,4-disustituidos con altos rendimientos, bajo un control adecuado de las condiciones y con excelente tolerancia a diversos grupos funcionales (Rostovtsev et al., 2002; Tornøe et al., 2002). Además, el uso de la irradiación por microondas ha acelerado notablemente la reacción al mejorar la transferencia de energía y reducir drásticamente los tiempos de síntesis (George et al., 2022). Otros métodos relevantes incluyen la cicloadición catalizada por rutenio (RuAAC), que permite acceder selectivamente a triazoles 1,5-disustituidos (Oakdale et al., 2013), así como estrategias libres de metales basadas en la activación térmica o fotoquímica (C. D. Hein et al., 2008). También se han desarrollado procedimientos de cicloadición multicomponente que facilitan la construcción del anillo triazólico a partir de precursores simples como aldehídos, aminas y fuentes de azida (Rahul et al., 2022). En conjunto, estas metodologías ofrecen un repertorio versátil para la síntesis de 1H-1,2,3-triazoles, con aplicaciones farmacológicas, agroquímicas y en la ciencia de materiales. La reacción CuAAC (Figura 3) es el ejemplo más destacado y se considera la piedra angular de la química clic (click chemistry). Esta metodología se ha consolidado como la más eficiente y selectiva para la obtención de 1,4-disustituidos 1,2,3-triazoles (J. E. Hein & Fokin, 2010), gracias a su regioselectividad, altos rendimientos y tolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales. El uso de la irradiación por microondas ha revolucionado esta transformación, permitiendo acelerar la cinética de reacción, mejorar la transferencia de energía y reducir drásticamente los tiempos de síntesis, que bajo condiciones térmicas convencionales suelen extenderse durante varias horas (Barge et al., 2016). Con el calentamiento en microondas, la CuAAC puede completarse en minutos, logrando elevadas tasas de rendimiento y una

significativa reducción de subproductos, lo que la convierte en una alternativa escalable, reproducible y respetuosa con el medio ambiente (George et al., 2022).

2.3.1 Mecanismo de reacción en la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (Química Click)

A continuación se describen las etapas del mecanismo de reacción (Hein et al., 2008).

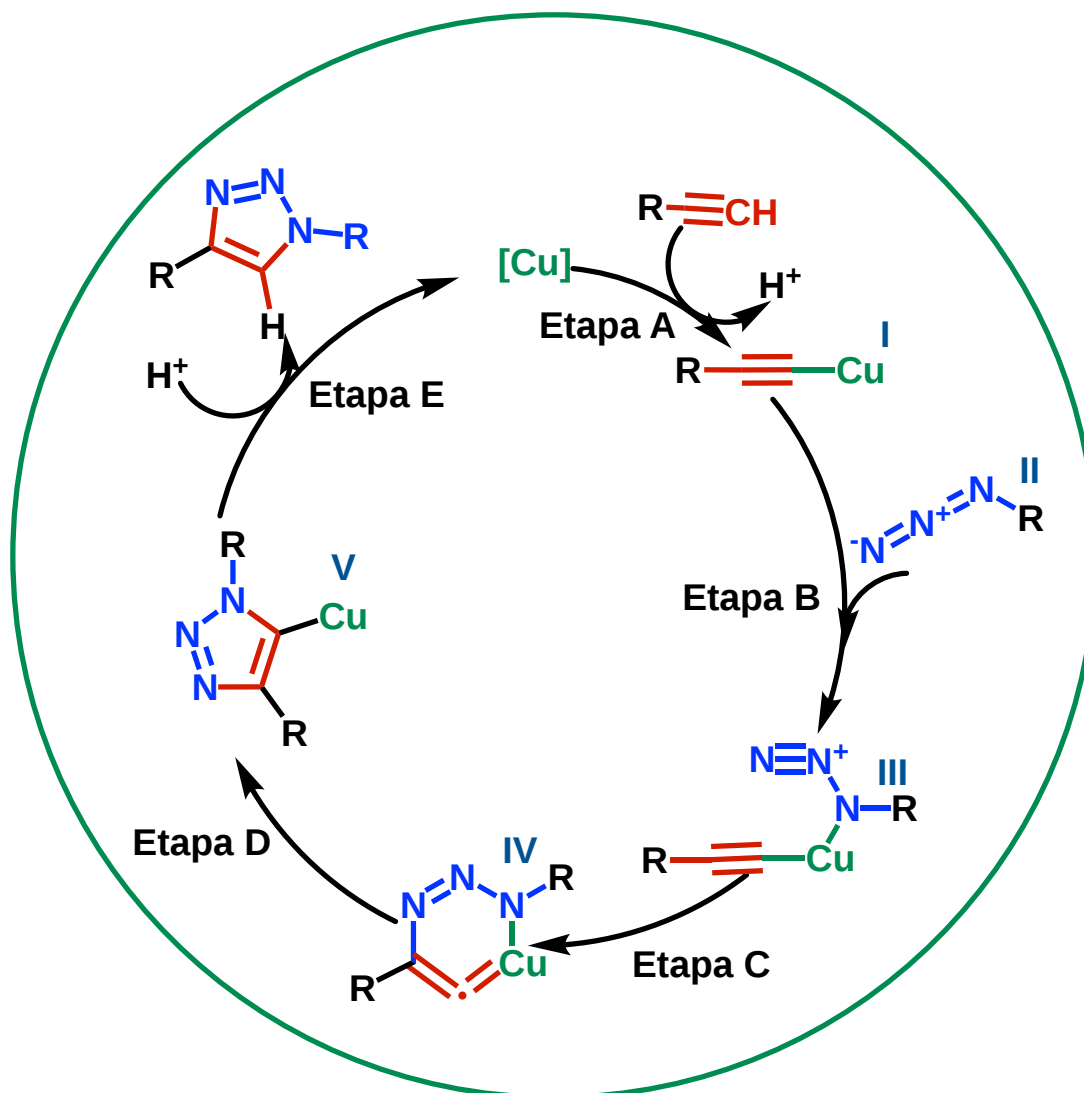


Figura 3. Mecanismo de reacción en la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (Química Click).

Cuadro 1. Descripción de la formación de 1,2,3-triazoles mediante química Click.

Etapas A	Etapas B
En la primera etapa, el Cu(I) se coordina al alquino terminal, lo que disminuye drásticamente el pKa del protón terminal. Este cambio facilita la desprotonación, generando así el acetiluro de cobre(I). La activación ocurre a través de un complejo π -alquino-Cu o un aducto σ -Cu-C, ambos descritos computacionalmente como los primeros intermediarios estables.	En esta etapa, la azida orgánica se coordina al Cu(I), dando lugar a un intermedio azida-Cu. Los cálculos teóricos sugieren que este intercambio de ligando es prácticamente termoneutral, estableciendo la base para la posterior unión entre ambos fragmentos.
Etapas C	Etapas D
El acetiluro de cobre y la azida activada reaccionan entre sí, formando un intermedio metalocíclico de seis miembros. Este paso se considera clave en el mecanismo, ya que la formación del metalaciclo (IV) es acelerada dramáticamente por el Cu(I), lo que reduce la energía de activación de la cicloadición.	La elevada regioselectividad 1,4-disustituida se origina porque tanto el alquino como la azida están coordinados al mismo centro metálico antes del cierre del anillo. La contracción del metalacíclico de seis miembros conduce al intermedio (V), que define la orientación 1,4 del producto final.
Etapas E	
Finalmente, el intermedio (V) experimenta una ruptura del enlace Cu-N o Cu-C, liberando el 1,4-disustituido-1,2,3-triazol y regenerando el Cu(I), completando así el ciclo catalítico.	

2.3.2 Reacciones promovidas por microondas

Aunque la reacción de cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por Cu(I) generalmente no requiere calefacción adicional, la irradiación con microondas permite reducir los tiempos de reacción, que normalmente superan las 12 horas, a solo unos minutos (Barge et al., 2016). En este procedimiento, se utilizan tanto sales solubles de Cu(I) (Malkoch et al., 2005) como de Cu(II) (Rostovtov et al., 2002) como catalizadores. En términos generales, esta modalidad de reacción mantiene el mismo alcance y la misma compatibilidad con grupos funcionales que los protocolos realizados a temperatura ambiente.

Es importante señalar que este incremento en la velocidad de reacción impacta tanto a la cicloadición como a otras reacciones no deseadas (J. C. Meng et al., 2005). Sin embargo, no se han observado ventajas sustanciales en el rendimiento o en la pureza del producto en comparación con las metodologías tradicionales (Bettinetti et al., 2005). A pesar de ello, el aumento en la velocidad de reacción puede facilitar la superación de ciertas dificultades asociadas a disolventes acuosos en otros protocolos. Por ejemplo, productos que son insolubles o altamente solubles en mezclas agua/alcohol, los cuales son difíciles de extraer mediante un tratamiento final acuoso, pueden obtenerse rápidamente mediante reacciones asistidas por microondas en disolventes orgánicos, utilizando cantidades mínimas de catalizador (J. E. Hein & Fokin, 2010). Al igual que en el método convencional, los efectos de los sustituyentes en la unidad acetilénica pueden influir significativamente en el éxito de la reacción en microondas (Punna et al., 2005; Tornøe et al., 2002). En este sentido, los alquinos con déficit de electrones reaccionan más rápidamente debido a la mayor facilidad para formar la especie acetiluro de Cu(I). El uso de microondas resulta especialmente recomendable para reacciones multietapas en una sola etapa que involucren azidas potencialmente inestables. Gracias a esta técnica, se ha logrado la síntesis directa de una amplia variedad de triazoles en cortos tiempos de reacción y con altos rendimientos (86–93 %) a partir de los haluros de alquilo correspondientes (Rostovtov et al., 2002). La síntesis y evaluación de moléculas en agroquímica conllevan altos costos, un uso intensivo de reactivos, largos

tiempos de experimentación y restricciones regulatorias relacionadas con pesticidas o sustancias peligrosas. Por ello, es fundamental emplear herramientas computacionales para optimizar el diseño molecular antes de invertir en la síntesis. Los modelos QSAR (Relaciones Estructura–Actividad Cuantitativa) pueden predecir la actividad biológica, la afinidad, las propiedades fisicoquímicas y los riesgos tóxicos a partir de la estructura química. Al relacionar descriptores con la actividad, estos modelos ayudan a priorizar compuestos con alta probabilidad de éxito, descartando aquellos ineficaces y orientando modificaciones, lo que reduce el número de moléculas que deben sintetizarse y evaluarse experimentalmente. De esta manera, el uso temprano de QSAR hace el proceso más eficiente, sostenible y seguro, aumentando la probabilidad de obtener agroquímicos con perfiles bioactivos y ambientales óptimos (Galimberti et al., 2020).

2.4 Aplicaciones del modelado QSAR en agroquímicos

El modelado de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) se ha convertido en una herramienta fundamental para el diseño racional de fármacos y agroquímicos modernos (Wang et al., 2024). Su utilidad radica en la capacidad de correlacionar descriptores moleculares, electrónicos, estéricos, topológicos o fisicoquímicos con la actividad biológica de compuestos candidatos, lo que permite anticipar su eficacia, toxicidad y comportamiento ambiental sin necesidad de realizar ensayos extensivos en laboratorio o en campo (Kemény et al., 2025; Zhang et al., 2018). Esta aproximación ofrece ventajas significativas: acelera el descubrimiento de nuevas moléculas, reduce los costos experimentales (Adiga et al., 2023; Y. Q. Xu et al., 2025) y ayuda a priorizar estructuras con mayor probabilidad de éxito biológico (Galimberti et al., 2020). El modelado QSAR ha sido particularmente beneficioso en el desarrollo de fungicidas, en especial aquellos dirigidos a enzimas clave como la 14- α -desmetilasa (Singla & Bhat G, 2010), la succinato deshidrogenasa (Jiao et al., 2021) o la β -tubulina (Chen et al., 2025). A través de técnicas como la regresión múltiple, machine learning o enfoques 3D-QSAR (CoMFA/CoMSIA), se han identificado patrones estructurales que incrementan la afinidad hacia el blanco molecular y optimizan

la actividad frente a patógenos agrícolas como *Fusarium*, *Alternaria* y *Colletotrichum* (M. Huang et al., 2021). Estas técnicas también se aplican para explorar las relaciones entre actividad y resistencia, lo que permite diseñar moléculas menos susceptibles a los mecanismos de resistencia. En conjunto, las aplicaciones del QSAR en agroquímica constituyen un puente eficaz entre la química computacional y la biología.

2.5 Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular es una técnica computacional que se utiliza para predecir la interacción y la formación de complejos estables entre moléculas y macromoléculas. Su principal objetivo es modelar con precisión sus estructuras tridimensionales. Sin embargo, el proceso de acoplamiento genera varias configuraciones posibles que se evalúan posteriormente mediante funciones de puntuación, con el fin de determinar las conformaciones más probables y naturales.

2.5.1 Fundamentos del acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular se emplea ampliamente para predecir cómo las moléculas pequeñas se alinean con sus proteínas diana, lo que ayuda a evaluar su afinidad y actividad. Es un componente fundamental en el diseño racional de fármacos y promueve la mejora continua de los algoritmos de acoplamiento. Como método computacional, estima la mejor orientación de las moléculas al formar complejos estables (Ferreira et al., 2015). Posteriormente, las funciones de puntuación miden la fuerza de unión en función de esas orientaciones. Dado que las interacciones entre proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos son esenciales para los procesos biológicos, el acoplamiento también permite predecir la intensidad y el tipo de señal. Esto resulta crucial para caracterizar estructuralmente los fármacos, optimizando las interacciones entre el ligando y la proteína, y minimizando la energía libre del sistema (Morris & Lim-Wilby, 2008; Shoichet et al., 2002). El acoplamiento implica posicionar las moléculas en las orientaciones más favorables para interactuar con un receptor. Este proceso

ocurre de manera natural en las células, donde las moléculas se unen para formar complejos estables, como se ilustra en la Figura 4.

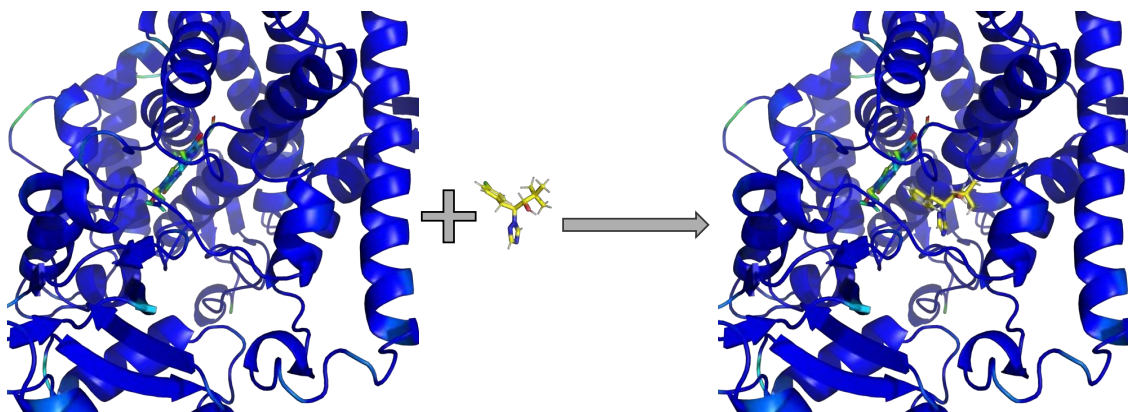


Figura 4. Acoplamiento molecular: muestra la interacción entre una proteína objetivo y un ligando para formar un complejo proteína-ligando estable.

2.5.2 Tipificación de acoplamiento

El acoplamiento molecular se clasifica en dos tipos: acoplamiento rígido y acoplamiento flexible. El acoplamiento rígido asume que las moléculas permanecen estructuralmente inalteradas, buscando la disposición espacial óptima según un sistema de puntuación, donde la conformación del ligando puede ser independiente de la actividad de unión al receptor (N. Huang et al., 2006). Por otro lado, el acoplamiento flexible considera la flexibilidad molecular, permitiendo que tanto el ligando como el receptor adapten sus conformaciones para reflejar mejor sus interacciones naturales en el complejo (S. Y. Huang & Zou, 2010).

2.5.3 Métodos de acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular utiliza diversas estrategias computacionales para predecir cómo interactúan ligandos y receptores, cada una con un enfoque específico para mejorar la precisión en la unión. El método de emparejamiento busca determinar la posición más adecuada del átomo del ligando en el sitio de unión, garantizando una disposición óptima entre ambos. Sin embargo, puede ser necesario realizar ajustes adicionales para perfeccionar aún más la interacción (Meng et al., 2011). Por su parte, el método de ajuste del ligando se

centra en el acoplamiento preciso de moléculas pequeñas en los sitios activos de proteínas, considerando la complementariedad de forma para asegurar una unión efectiva (Yuriev & Ramsland, 2013). Otra estrategia, el método de complementariedad puntual, compara las propiedades estructurales y químicas de diferentes moléculas para evaluar su compatibilidad molecular. Dentro de esta categoría, el acoplamiento ciego es especialmente útil, ya que analiza toda la molécula objetivo para localizar posibles sitios de unión de ligandos peptídicos y comprender sus mecanismos de interacción (Yuriev & Ramsland, 2013). El método basado en fragmentos divide el ligando en componentes más pequeños, que se ensamblan y conectan sistemáticamente para mejorar la eficiencia de unión, facilitando una evaluación modular de las interacciones moleculares y permitiendo la construcción de ligandos más precisos (Kirsch et al., 2019). La técnica de geometría de distancias define restricciones espaciales intra e intermoleculares para generar estructuras tridimensionales compatibles con dichas distancias, ayudando en las simulaciones de acoplamiento (Yuriev & Ramsland, 2013). El enfoque de acoplamiento inverso, a diferencia de los métodos tradicionales que predicen la unión a una diana conocida, busca identificar posibles dianas proteicas para un ligando dado. Este método contribuye a evaluar interacciones farmacológicas, predecir toxicidades potenciales y efectos secundarios, permitiendo seleccionar el proceso de acoplamiento más adecuado para un ligando específico (Ma et al., 2024).

2.6 Inteligencia artificial y AlphaFold como herramientas

Herramientas como AlphaFold ahora permiten predecir estructuras proteicas con una precisión muy cercana a la experimental, lo que facilita los estudios de acoplamiento para objetivos que carecen de datos experimentales. Este avance ha sido ampliamente reconocido en la comunidad científica, y AlphaFold (AF) y sus sucesores (AF2, AF3) han establecido nuevos estándares en biología estructural. La predicción de estructuras proteicas ha evolucionado, pasando del modelado por comparación y alineamiento de estructuras hacia enfoques basados en AF, capaces de manejar proteínas multidominio, conformaciones dinámicas e interacciones biomoleculares complejas. El proceso de acoplamiento

molecular comienza con la determinación de la secuencia de la proteína diana, que a menudo se identifica mediante cristalografía de rayos X o RMN. Una vez obtenida la estructura, el software de acoplamiento evalúa sus interacciones con ligandos utilizando algoritmos de búsqueda y funciones de puntuación. Dado que el análisis exhaustivo de todas las conformaciones es computacionalmente inviable, estos sistemas priorizan ligandos flexibles, y algunos incluso contemplan la dinámica del receptor. Estas mejoras aumentan la precisión en la predicción de las interacciones entre ligandos y receptores (S. Y. Huang & Zou, 2010). El acoplamiento molecular también es fundamental para identificar compuestos líderes, analizando *in silico* amplias bibliotecas moleculares para encontrar candidatos prometedores. Una vez identificados, la optimización de estos compuestos perfecciona sus modos de unión para crear análogos más efectivos. Además, se evalúan posibles efectos adversos, como las interacciones con citocromo P450, asegurando la especificidad en el diseño de fármacos o agroquímicos. Asimismo, se aplica para estudiar interacciones proteína–proteína, proporcionando información clave sobre mecanismos celulares y dianas farmacológicas (Pagadala et al., 2017). La precisión de las simulaciones de acoplamiento depende de la preparación tanto del receptor como del ligando. La preparación del receptor implica la selección de la estructura proteica y el sitio de unión, junto con los ajustes necesarios de los átomos de hidrógeno que varían según el software utilizado. La preparación del ligando incluye predicciones de pKa y ajustes del estado de carga dentro de los rangos de pH fisiológicos, a menudo optimizados mediante campos de fuerza mecano-cuánticos, lo que mejora la precisión y fiabilidad del acoplamiento molecular (Forli et al., 2016). Existen varios programas de acoplamiento que facilitan los estudios: GOLD aplica una función de puntuación basada en campos de fuerza; AutoDock utiliza una rejilla tridimensional para refinar la eficiencia del acoplamiento; Flex-X emplea un método de agrupamiento posicional, ensamblando progresivamente fragmentos de ligandos para mejorar la precisión; el sistema de puntuación de Böhm integra enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas y factores lipofílicos; y otras herramientas como Hammerhead, ICM, MCDock, GemDock, Glide y Yucca

mejoran la precisión mediante diversas estrategias computacionales (Bozorgpour, 2025).

2.7 SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética y las propiedades farmacológicas

Para que una molécula sea efectiva como fármaco, debe alcanzar su objetivo en el organismo a la concentración adecuada y permanecer activa el tiempo suficiente para que ocurran los eventos biológicos previstos. El desarrollo de fármacos requiere la evaluación de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). Cuando se consideran muchos compuestos pero el acceso a muestras físicas es limitado, los modelos informáticos se convierten en alternativas viables a los experimentos. SwissADME es una herramienta gratuita que ofrece modelos predictivos rápidos y confiables para propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, similitud con fármacos y compatibilidad con la química medicinal, utilizando métodos como BOILED-Egg, iLOGP y Bioavailability Radar. La introducción e interpretación de los datos son sencillas y eficientes gracias a una interfaz intuitiva en su sitio web: <http://www.swissadme.ch>. Tanto expertos como personas sin experiencia en quimioinformática pueden predecir rápidamente parámetros clave para diversas moléculas, apoyando esfuerzos en el descubrimiento de fármacos. Así, SwissADME permite calcular parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos, farmacológicos y otros relacionados para una o varias moléculas (Daina et al., 2017).

2.8 Literatura citada

- Adiga, G. P., Ranjan, B., Venkataramulu, D., Krishnappa, M., & Ahuja, V. (2023). P03-25: Predicting genotoxicity, carcinogenicity and skin sensitization of agrochemicals using OECD QSAR toolbox, Toxtree, Pred-skin and TEST. *Toxicology Letters*, 384, S95. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(23\)00489-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(23)00489-7)
- Albert, A., & Taylor, P. J. (1989). The tautomerism of 1,2,3-triazole in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 11, 1903–1905. <https://doi.org/10.1039/P29890001903>
- Ameziane El Hassani, I., Rouzi, K.,

- Ameziane El Hassani, A., Karrouchi, K., & Ansar, M. (2024). Desarrollos recientes hacia la síntesis de derivados de triazol: una revisión. *Organics*, 5(4), 450–471. <https://doi.org/10.3390/org5040024>
- Baqi, Y. (2020). Recent Advances in Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Catalysts* 2021, Vol. 11, Page 46, 11(1), 46. <https://doi.org/10.3390/CATAL11010046>
- Barge, A., Tagliapietra, S. M., Binello, A., & Cravotto, G. (2016). Click chemistry under microwave or ultrasound irradiation. *CURRENT ORGANIC CHEMISTRY*, 12(2)(2), 189–203. <https://doi.org/10.2174/138527211793979826>
- Ben, A., & Chęcińska, L. (2025). An ortho-rhom-bic polymorph of isavuconazole. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 81(11), 1018–1022. <https://doi.org/10.1107/S2056989025008886>
- Bettinetti, L., Löber, S., Hübner, H., & Gmeiner, P. (2005). Parallel Synthesis and Biological Screening of Dopamine Receptor Ligands Taking Advantage of a Click Chemistry Based BAL Linker. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 7(2), 309–316. <https://doi.org/10.1021/CC049860S>
- Bozorgpour, R. (2025). From Molecules to Medicine: Molecular Dynamics and Docking in Breast Cancer Therapeutics. *Clinical Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1016/J.CLBC.2025.09.008>
- Chen, H., Mai, Z., Jiang, Z., Meng, Y., Su, S., Wu, L., Zhang, M. Z., Manahelohe, G. M., Zhang, W., & Zhu, Y. (2025). Antifungal Activity and Mechanism of Novel Benzimidazole-Containing Flavonol Derivatives as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors against *Botrytis cinerea*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(28), 17994–18002. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.5C04753>
- Cools, H. J., Hawkins, N. J., & Fraaije, B. A. (2013). Limitations in the evolution of azole resistance in plant pathogenic fungi. *Plant Pathology*, 62(5), 1151–1158. <https://doi.org/10.1111/ppa.12128>
- Dai, J., Chen, W., Wang, Z., & Xue, Y. (2022). Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Molecules*, 27(19), 6542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9548580/>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/SREP42717>;TECHMETA
- Dayan, J. (2016). Gibberellin transport. In P. Hedden & S. G. Thomas (Eds.), *The Gibberellins* (Annual Plant Reviews, Vol. 49, pp. 175–198). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119312994.apr0533>
- Desta, B., & Amare, G. (2021). Paclobutrazol as a plant growth regulator. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/S40538-020-00199-Z/FIGURES/2>

- Dladla, M., Gyzenhout, M., Marias, G., & Ghosh, S. (2024). Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*- comprehensive review. *Archives of Microbiology*, 206(7), 305-. <https://doi.org/10.1007/S00203-024-04026-Z/METRICS>
- Dudareva, N., Piechulla, B., & Pichersky, E. (1999). Biogenesis of floral scents. In J. Janick (Ed.), *Horticultural reviews* (Vol. 24, pp. 31–150). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470650776.ch2>
- FAO. (1997). Tebuconazole – JMPR evaluation. Food and Agriculture Organization of the United Nations. https://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation97/Tebucon.PDF
- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11(5), 905–919. <https://doi.org/10.1038/NPROT.2016.051;SUBJMETA>
- Gai, D., Liu, W., Liang, J., Guo, L., Geng, Y., Zhang, Q., Du, J., Gao, J., & Shao, X. (2023). The effects of paclobutrazol seed soaking on biomass production and yield formation in direct-seeded rice. *Agronomy*, 13(5), 1402. <https://doi.org/10.3390/agronomy13051402>
- Galimberti, F., Moretto, A., & Papa, E. (2020). Application of chemometric methods and QSAR models to support pesticide risk assessment starting from ecotoxicological datasets. *Water Research*, 174, 115583. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2020.115583>
- George, N., Singh, G., Singh, R., Singh, G., Anita Devi, Singh, H., Kaur, G., & Singh, J. (2022). Microwave accelerated green approach for tailored 1,2,3-triazoles via CuAAC. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 30, 100824. <https://doi.org/10.1016/J.SCP.2022.100824>
- Hein, C. D., Liu, X. M., & Wang, D. (2008). Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharmaceutical Research*, 25(10), 2216–2230. <https://doi.org/10.1007/S11095-008-9616-1/FIGURES/748>
- Hein, J. E., & Fokin, V. V. (2010). Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1302. <https://doi.org/10.1039/B904091A>
- Huang, M., Duan, W. G., Lin, G. S., & Li, B. Y. (2021). Synthesis, Antifungal Activity, 3D-QSAR, and Molecular Docking Study of Novel Menthol-Derived 1,2,4-Triazole-thioether Compounds. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(22). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26226948>
- Huang, N., Shoichet, B. K., & Irwin, J. J. (2006). Benchmarking Sets for Molecular Docking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(23), 6789–6801. <https://doi.org/10.1021/JM0608356>
- Huang, S. Y., & Zou, X. (2010). Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *International Journal of Molecular Sciences* 2010, Vol. 11, Pages 3016–3034, 11(8), 3016–3034. <https://doi.org/10.3390/IJMS11083016>

- Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565–598. <https://doi.org/10.1002/ANIE.196305651>
- Jiao, J., Chen, M., Sun, S., Si, W., Wang, X., Ding, W., Fu, X., Wang, A., & Yang, C. (2021). Synthesis, Bioactivity Evaluation, 3D-QSAR, and Molecular Docking of Novel Pyrazole-4-carbohydrazides as Potential Fungicides Targeting Succinate Dehydrogenase. *Chinese Journal of Chemistry*, 39(2), 323–329. <https://doi.org/10.1002/CJOC.202000438>
- Kamran, M., Ahmad, S., Ahmad, I., Hussain, I., Meng, X., Zhang, X., Javed, T., Ullah, M., Ding, R., Xu, P., Gu, W., & Han, Q. (2020). Paclobutrazol application favors yield improvement of maize under semiarid regions by delaying leaf senescence and regulating photosynthetic capacity and antioxidant system during grain-filling stage. *Agronomy*, 10(2), 187. <https://doi.org/10.3390/agronomy10020187>
- Kamran, M., Wennan, S., Ahmad, I., Li, X., Dong, Q., Wang, G., Xu, P., & Liu, T. (2018). Application of paclobutrazol affects maize grain yield by regulating root morphological and physiological characteristics under a semi-arid region. *Scientific Reports*, 8, 4818. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23166-z>
- Kazeminejad, Z., Marzi, M., Shiroudi, A., Kouhpayeh, S. A., Farjam, M., & Zarenezhad, E. (2022). Novel 1, 2, 4-triazoles as antifungal agents. *BioMed Research International*, 2022(1). <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>
- Kemény, M., North, C. M., Kluxen, F. M., Frericks, M., Vukelic, D., Cao, S., Saiakhov, R., & Girireddy, M. (2025). Validation of OECD QSAR Toolbox profilers for genotoxicity assessment of pesticides using the MultiCase genotoxicity database. *Computational Toxicology*, 34, 100356. <https://doi.org/10.1016/J.COMTOX.2025.100356>
- Khandelwal, R., Vasava, M., Abhirami, R. B., & Karsharma, M. (2024). Recent advances in triazole synthesis via click chemistry and their pharmacological applications: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 112, 129927. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2024.129927>
- Kumar, A., Singh, A. K., Singh, H., Vijayan, V., Kumar, D., Naik, J., Thareja, S., Yadav, J. P., Pathak, P., Grishina, M., Verma, A., Khalilullah, H., Jaremko, M., Emwas, A. H., & Kumar, P. (2023). Nitrogen Containing Heterocycles as 49 Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharmaceuticals*, 16(2), 299. <https://doi.org/10.3390/PH16020299>
- Leadbeater, A., Gisi, U. (2010). The Challenges of Chemical Control of Plant Diseases. In: Gisi, U., Chet, I., Gullino, M. (eds) *Recent Developments in Management of Plant Diseases. Plant Pathology in the 21st Century*, vol 1. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8804-9_1

- Lee, Y., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2023). Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. *NPJ Antimicrobial Resistance*, 1(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s44259-023-00007-2>
- Li, Y., Hind, C., Furner-Pardoe, J., Sutton, J. M., & Rahman, K. M. (2025). Understanding the mechanisms of resistance to azole antifungals in *Candida* species. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 7(3). <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAF106>
- Lovegrove, A., Wilkinson, M. D., Freeman, J., Pellny, T. K., Tosi, P., Saulnier, L., Shewry, P. R., & Mitchell, R. A. C. (2013). RNA interference suppression of genes in glycosyl transferase families 43 and 47 in wheat starchy endosperm causes large decreases in arabinoxylan content. *Plant Physiology*, 163(1), 95–107. <https://doi.org/10.1104/pp.113.222653>
- Lucas, J. A., Hawkins, N. J., & Fraaije, B. A. (2015). The evolution of fungicide resistance. In S. Sariaslani & G. M. Gadd (Eds.), *Advances in Applied Microbiology* (Vol. 90, pp. 29–92). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2014.09.001>
- Maertens, J. A. (2004). Historia del desarrollo de los derivados de azol. *Microbiología Clínica e Infección*, 10(Suplemento 1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x>
- Malkoch, M., Schleicher, K., Drockenmuller, E., Hawker, C. J., Russell, T. P., Wu, P., & Fokin, V. V. (2005). Structurally Diverse Dendritic Libraries: A Highly Efficient Functionalization Approach Using Click Chemistry. *Macromolecules*, 38(9), 3663–3678. <https://doi.org/10.1021/MA047657F>
- Masumoto, A., Takagi, M., Sugiura, K., Matsuda, Y., Nakamura, S., & Tatsumi, Y. (2022). A novel method for predicting the efficacy of topical drugs on onychomycosis: A comparison of efinaconazole and luliconazole. *Journal of Medical Mycology*, 32(3), 101259. <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2022.101259>
- Matin, M. M., Matin, P., Rahman, M. R., Ben Hadda, T., Almalki, F. A., Mahmud, S., Ghoneim, M. M., Alruwaily, M., & Alshehri, S. (2022). Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 864286. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.864286/BIBTEX>
- Meng, J. C., Fokin, V. V., & Finn, M. G. (2005). Kinetic resolution by copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition. *Tetrahedron Letters*, 46(27), 4543–4546. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2005.05.019>
- Middleton, A. M., Úbeda-Tomás, S., Griffiths, J., Holman, T., Hedden, P., Thomas, S. G., Phillips, A. L., Holdsworth, M. J., Bennett, M. J., King, J. R., & Owen, M. R. (2012). Mathematical modeling elucidates the role of transcriptional feedback in gibberellin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(19), 7571–7576. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113666109>

- Morera López, Y., Torres-Rodriguez, J. M., & Jiménez Cabello, T. (2005). Estudio de la sensibilidad in vitro de aislamientos clínicos de mohos y levaduras a itraconazol y voriconazol. *Revista Iberoamericana de Micología*, 22(2), 105– 109. [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(05\)70018-8](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(05)70018-8)
- Murtazaeva, Z., Nasrullaev, A., Buronov, A., Gaybullaev, S., Nie, L., Numonov, S., Khushnazarov, Z., Turgunov, D., Kuryazov, R., Zhao, J., & Bozorov, K. (2025). Imidazole Hybrids: A Privileged Class of Heterocycles in Medicinal Chemistry with New Insights into Anticancer Activity. *Molecules* 2025, Vol. 30, Page 2245, 30(10), 2245. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES30102245>
- Oakdale, J. S., Fokin, V. V, Umezaki, S., & Fukuyama, T. (2013). Preparation of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via Ruthenium-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition. *Organic Syntheses; an Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals*, 90, 96. <https://doi.org/10.15227/ORGSYN.090.0096>
- Pal, S., Zhao, J., Khan, A., Yadav, N. S., Batushansky, A., Barak, S., Rewald, B., & Fait, A. (2016). Paclobutrazol induces tolerance in tomato to deficit irrigation through diversified effects on plant morphology, physiology and metabolism. *Scientific Reports*, 6, 39321. <https://doi.org/10.1038/srep39321>
- Pibiri, I. (2024). Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 9503, 25(17), 9503. <https://doi.org/10.3390/IJMS25179503>
- Poonia, N., Kumar, A., Kumar, V., Yadav, M., & Lal, K. (2021). Recent progress in 1h-1,2,3-triazoles as potential antifungal agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(23), 2109–2133. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210913122828>
- Punna, S., Kuzelka, J., Wang, Q., & Finn, M. G. (2005). Head-to-Tail Peptide Cyclodimerization by Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(15), 2215–2220. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200461656>
- Rademacher, W. (2015). Plant Growth Regulators: Backgrounds and Uses in Plant Production. *Journal of Plant Growth Regulation*, 34(4), 845–872. <https://doi.org/10.1007/S00344-015-9541-6/METRICS>
- Rahul, P., Thomas, J., Dehaen, W., & John, J. (2022). Advances in the Synthesis of Fused 1,2,3-Triazoles via a MCR-Intramolecular Azide-Alkyne Cycloaddition Approach. *Molecules* 2023, Vol. 28, Page 308, 28(1), 308. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28010308>
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte International Edition Chemie*, 33(43), 45–45. <https://doi.org/10.1002/CHIN.200243045>

- Sahoo, S., Sindhu, K. N., & Sreeveena, K. (2019). The Significance of 1, 2, 4 Triazoles in Agriculture Science: A Review. *Research Journal of Pharmacy 51 and Technology*, 12(10), 5091–5097. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00882.5>
- Saptarini, N. M., Mustarichie, R., Hasanuddin, S., & Corpuz, M. J. A. T. (2024). *Cassia alata* L.: A Study of Antifungal Activity against *Malassezia furfur*, Identification of Major Compounds, and Molecular Docking to Lanosterol 14- Alpha Demethylase. *Pharmaceuticals* 2024, Vol. 17, Page 380, 17(3), 380. <https://doi.org/10.3390/PH17030380>
- Shi, H., Li, M., Zhou, Z., Lu, A., & Wang, Z. (2025). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,2,4-Triazole Derivatives Containing Amino Acid Fragments. *Molecules*, 30(8), 1692. <https://doi.org/10.3390/molecules30081692>
- Singla, R. K., & Bhat G, V. (2010). QSAR model for predicting the fungicidal action of 1,2,4-triazole derivatives against *Candida albicans*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(5), 696–701. <https://doi.org/10.3109/14756360903524296>
- Strzelecka, M., & Świątek, P. (2021). 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. *Pharmaceuticals*, 14(3), 224. <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/3/224>
- Toda, M., Beer, K. D., Kuivila, K. M., Chiller, T. M., & Jackson, B. R. (2021). Trends in agricultural triazole fungicide use in the United States, 1992–2016 and possible implications for antifungal-resistant fungi in human disease. *Environmental Health Perspectives*, 129(5), 55001. <https://doi.org/10.1289/EHP7484>
- Tolomeu, H. V., & Fraga, C. A. M. (2023). Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Molecules*, 28(2), 838. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28020838>
- Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/JO011148J>
- Wang, W., Liu, X., & Govers, F. (2021). The mysterious sterol pathway in oomycetes. *PLoS Pathogens*, 17(6), e1009591. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009591>
- Wang, Y., Guo, S., Yu, L., Zhang, W., Wang, Z., Chi, Y. R., & Wu, J. (2024). Hydrazone derivatives in agrochemical discovery and development. *Chinese Chemical Letters*, 35(3), 108207. <https://doi.org/10.1016/J.CCLET.2023.108207>
- Wufengensis, M., Ma, L. Y., Wang, L. R., Shi, X., Chen, S., & Jia, Z. (2020). The Dwarfing Effects of Different Plant Growth Retardants on *Magnolia*

- wufengensis L.Y. Ma et L. R. Wang. *Forests* 2021, Vol. 12, Page 19, 12(1), 19. <https://doi.org/10.3390/F12010019>
- Xu, Y. Q., Liu, S. S., Li, X., Li, K., & Lu, B. Q. (2025). QSAR model for pesticide toxicity in bioluminescent *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67. *Environmental Research*, 286, 122848. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2025.122848>
- Yamaguchi, S. (2008). Gibberellin metabolism and its regulation. *Annual Review of Plant Biology*, 59, 225–251. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.59.032607.092804>
- Zhang, J., Li, L., Lv, Q., Yan, L., Wang, Y., & Jiang, Y. (2019). Fungal CYP51s: their functions, structures, related drug resistance, and inhibitors. *Frontiers in Microbiology*, 10, 691. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00691>
- Zhang, Y., Zhan, Y. Z., Ma, Y., Hua, X. W., Wei, W., Zhang, X., Song, H. Bin, Li, Z. M., & Wang, B. L. (2018). Synthesis, crystal structure and 3D-QSAR studies of antifungal (bis-)1,2,4-triazole Mannich bases containing furyl and substituted piperazine moieties. *Chinese Chemical Letters*, 29(3), 441–446. <https://doi.org/10.1016/J.CCLET.2017.08.035>
- Zheng, Q., Qin, D., Yang, L., Liu, B., Lin, S., Ma, Q., & Zhang, Z. (2020). Dissipation and distribution of difenoconazole in bananas and a risk assessment of dietary intake. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(13), 15365–15374. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08030-w>
- Zhu, G. Y., Chen, Y., Wang, S. Y., Shi, X. C., Herrera-Balandrano, D. D., Polo, V., & Laborda, P. (2022). Peel diffusion and antifungal efficacy of different fungicides in pear fruit: Structure-diffusion-activity relationships. *Journal of Fungi*, 8(5), 547. <https://doi.org/10.3390/jof8050547>

3 SÍNTESIS DE 1,2,3 TRIAZOLES POTENCIALMENTE BIOACTIVOS¹

3.1 Resumen

La creciente resistencia a los agroquímicos convencionales, junto con la necesidad de controlar de manera simultánea patógenos y procesos fisiológicos en las plantas, ha impulsado el desarrollo de compuestos capaces de modular ambos sistemas. Esto ha generado una demanda de agroquímicos de nueva generación, diseñados para regular diversos procesos metabólicos. En este contexto, se diseñó una ruta sintética eficiente y escalable para la obtención de triazoles disustituídos con potencial bioactivo. El objetivo fue sintetizar una serie de triazoles mediante una estrategia convergente que abarcó cuatro etapas clave: (i) generación del precursor azídico, (ii) formación del núcleo triazólico a través de una reacción click, (iii) funcionalización bencílica mediante sustitución nucleofílica y (iv) reducción quimioselectiva de la cetona a alcohol. La síntesis se inició con la obtención de 1-azido-3,3-dimetilbutan-2-ona, utilizando una sustitución nucleofílica bimolecular con bromopinacolona y azida de sodio en dimetilformamida. Posteriormente, se realizó una cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(II) bajo irradiación de microondas, lo que permitió la obtención de triazoles 1,4-disustituídos de manera regioselectiva. La tercera etapa consistió en la funcionalización bencílica mediante el uso de cloruro de 4-clorobencilo como catalizador de transferencia de fase. Finalmente, se llevó a cabo la reducción selectiva de la cetona utilizando borohidruro de sodio, lo que resultó en la síntesis de triazolilalcoholes. Se lograron sintetizar 45 nuevos compuestos con rendimientos que oscilaron entre el 75% y el 99%, los cuales fueron purificados por cromatografía en flash y cristalización. La caracterización estructural se llevó a cabo mediante espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear de protones y de carbono-13, así como experimentos bidimensionales, confirmando la identidad y pureza de los productos. La ruta sintética desarrollada demostró ser eficiente, versátil y adaptable a una amplia variedad de alquinos, lo que facilitó la construcción de una biblioteca de nuevos triazoles con potencial aplicación agroquímica.

Palabras clave: 1,2,3-triazoles, síntesis orgánica, reacción click, paclobutrazol.

¹Tesis de Maestría en Ciencia, Programa de Posgrado en Ciencia y Tecnología Agroalimentaria, Universidad Autónoma Chapingo.

Autor: Benjamin Saldaña Soto

Director de Tesis: Holber Zuleta Prada, Dr.

3.2 SYNTHESIS OF 1,2,3 TRIAZOLES WITH POTENTIAL BIOACTIVE PROPERTIES²

Abstract

The growing resistance to conventional agrochemicals, along with the need to simultaneously control pathogens and physiological processes in plants, has driven the development of compounds capable of modulating both systems. This has generated a demand for next-generation agrochemicals designed to regulate various metabolic processes. In this context, an efficient and scalable synthetic route was designed for the production of bioactive potential disubstituted triazoles. The objective was to synthesize a series of triazoles through a convergent strategy that encompassed four key stages: (i) generation of the azide precursor, (ii) formation of the triazole core through a click reaction, (iii) benzylic functionalization via nucleophilic substitution, and (iv) chemoselective reduction of the ketone to alcohol. The synthesis began with the preparation of 1-azido-3,3-dimethylbutan-2-one, using a bimolecular nucleophilic substitution with bromopynacolone and sodium azide in dimethylformamide. Subsequently, a Cu (II)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition was carried out under microwave irradiation, which allowed for the regioselective formation of 1,4-disubstituted triazoles. The third stage involved benzylic functionalization using 4-chlorobenzyl chloride as a phase transfer catalyst. Finally, selective reduction of the ketone was performed using sodium borohydride, resulting in the synthesis of triazolyl alcohols. A total of 45 new compounds were synthesized with yields ranging from 75% to 99%, which were purified by flash chromatography and crystallization. Structural characterization was carried out using infrared spectroscopy, proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance, as well as two-dimensional experiments, confirming the identity and purity of the products. The synthetic route developed proved to be efficient, versatile, and adaptable to a wide variety of alkynes, facilitating the construction of a library of new triazoles with potential agrochemical applications.

Key words: 1,2,3-triazoles, organic synthesis, click reaction, paclobutrazol.

²Thesis of Master Science. Program of Agro-Food Science and Technology, Universidad Autónoma Chapingo.

Author: Benjamin Saldaña Soto

Advisor: Holber Zuleta Prada, Dr.

3.3 Introducción

La notable versatilidad de las propiedades químicas y de las posibles aplicaciones biológicas de los triazoles ha despertado un gran interés en el campo de la química orgánica, particularmente en la síntesis de triazoles y sus derivados (Raman et al., 2025). Un análisis exhaustivo de trabajos de investigación recientes indica que los compuestos de triazol presentan un amplio espectro de actividades farmacológicas, incluida la capacidad de inhibir enzimas, así como propiedades antibacterianas, anticancerígenas y antifúngica. A nivel estructural, los anillos de triazol constituyen un andamiaje privilegiado debido al número de átomos de nitrógeno presentes en su estructura y su configuración con los átomos de carbono, lo que proporciona diversas vías de síntesis para otros compuestos orgánicos con el núcleo principal de triazol, mediante reacciones como la C-aminación, N-aminación, N-alquilación y N-hidroxilación. Esto potencia sus numerosas capacidades biológicas, y a que actúa como un conector estable que permite incorporar distintos fragmentos aromáticos o alifáticos mediante reacciones de funcionalización selectiva a moléculas que lo contienen en su estructura, modulando las propiedades fisicoquímicas y bioactivas del compuesto final, pues combina su alta estabilidad química con su capacidad para interactuar mediante enlaces de hidrógeno y apilamientos π - π (Dheer et al., 2017).

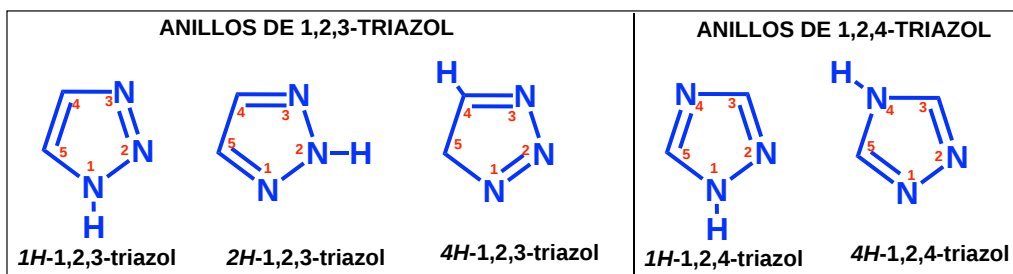


Figura 5. Isómeros de 1,2,3-triazol y de 1,2,4-triazol.

Existen cinco isómeros de triazol, divididos en dos y tres formas tautómeras (Figura 5), respectivamente, para: 1,2,4-triazol (1-H-1,2,4- y 2-H-1,2,4-) y 1,2,3-triazol (1-H-1,2,3-, 2-H-1,2,3-, 4-H-1,2,3), dependiendo de la disposición de los

nitrógenos y de la ubicación de sus tres hidrógenos dentro del anillo de cinco miembros. Las estructuras tipo triazol (Figura 5) y sus derivados presentan diversas propiedades farmacológicas, tales como reguladores del crecimiento vegetal, antifúngicos, anticancerígenos, antibacterianos, antipalúdicos, antituberculosos, antioxidantes, antiinflamatorios, anti-Alzheimer y citotóxicos, entre otros (Raman et al., 2025; Vaishnani et al., 2024). Además, realizan actividades biológicas estrechamente relacionadas con el crecimiento de las plantas (Hýsková et al., 2023). A principios del siglo XXI, los compuestos de 1,2,3-triazol adquirieron una considerable popularidad y se volvieron bastante accesibles. Además de sus múltiples aplicaciones en medicina, biología, agroindustria y química analítica, los 1,2,3-triazoles también se han investigado como sustratos únicos para la generación de compuestos heterocíclicos, coordinados y organometálicos, gracias a su notable estabilidad térmica, aromaticidad y distribución electrónica de sus átomos de nitrógeno. Estas propiedades permiten que los triazoles actúen como bloques de construcción ("building blocks") en la síntesis de agentes antifúngicos, reguladores del crecimiento vegetal, ligandos catalíticos y materiales funcionales avanzados, consolidando así su importancia en la química contemporánea (Feng et al., 2025; Juriek et al., 2011). Existen diversos métodos para la preparación de 1,2,3-triazoles, que incluyen, por ejemplo, reacciones de arilazidas con β -cetoésteres utilizando sales de sodio, así como reacciones que involucran enamidas y sistemas de reactores de flujo continuo (Dehaen & Bakulev, 2015; Raman et al., 2025; Vala et al., 2022). Sin embargo, la metodología de síntesis más relevante y ampliamente utilizada para acceder fácilmente a los compuestos de 1,2,3-triazol (Zhao et al., 2023; Kasana et al., 2024; Kumar et al., 2023) es a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar tipo "click" entre azidas y alquinos, catalizadas por cobre (CuAAC) (Tiwari et al., 2024). Esta reacción de cicloadición alquino-azida, desarrollada de manera independiente por Sharpless y Meldal (Dehaen & Bakulev, 2015), es una herramienta fundamental para contribuir a la diversidad estructural de los derivados de 1,2,3-triazol. En los últimos años, la aplicación de la irradiación por microondas en la síntesis orgánica ha

revolucionado numerosos procedimientos al permitir reacciones más rápidas, limpias y eficientes (Tiwari et al., 2023). A diferencia del calentamiento mediante métodos convencionales, esta tecnología ofrece un calentamiento directo, homogéneo y altamente controlado, lo que reduce drásticamente los tiempos de reacción, mejora los rendimientos y, en muchos casos, elimina la necesidad de solventes tóxicos o de condiciones extremas, proporcionando así una síntesis ecológica y sostenible, entre otros factores relevantes (Mondal & Mukhopadhyay, 2024). Dentro de este contexto, las reacciones CuAAC se han beneficiado particularmente de esta técnica, ya que, bajo estas condiciones asistidas, suelen completarse en pocos minutos con altos grados de conversión y pureza, incluso en sistemas complejos o multifuncionalizados (George et al., 2022; Mutlu et al., 2025). Este avance reciente en la síntesis asistida por microondas se ha aplicado a la síntesis de 1,2,3-triazoles, dando lugar a métodos de aplicación inmediata que combinan rapidez, selectividad y rendimiento, convirtiendo a las reacciones CuAAC en microondas en una herramienta sumamente atractiva para la química moderna (Swami et al., 2025). Justificadamente, su implementación puede responder tanto a la necesidad de reducir el impacto ambiental de los procesos sintéticos como al creciente interés por optimizar rutas hacia bibliotecas moleculares bioactivas de manera sostenible y reproducible. Sin embargo, aún existen desafíos en la versatilidad de los métodos, la escalabilidad de las reacciones y la funcionalización posterior de la molécula con núcleo triazólico (Waghamare Suresh, 2025). La incorporación de grupos funcionales adicionales capaces de modular la actividad biológica se presenta como una estrategia prometedora, junto con protocolos sintéticos aplicables a escala semipreparativa que combinen condiciones suaves, tiempos de reacción cortos y un control eficiente de la pureza, sin comprometer el rendimiento. Conociendo las diversas metodologías de síntesis y las propiedades de los triazoles, en este trabajo se combinaron metodologías existentes para sintetizar y diversificar una serie de 1,4-disustituidos 1,2,3-triazoles con sustituyentes aromáticos y alifáticos en posición 4, que finalmente se transformaron en análogos triazólicos tipo paclobutrazol. Esto se llevó a cabo mediante una ruta sintética de cuatro etapas,

con altos rendimientos y baja generación de residuos, basada en una metodología altamente eficiente asistida por microondas, en la que la reacción CuAAC se considera un paso clave. El procedimiento optimizado parte de la bromopinacolona como compuesto precursor y se desarrolla a través de una secuencia lógica de transformaciones: azidación, cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC), sustitución nucleofílica y reducción selectiva. Esto permitió la obtención de 45 moléculas nuevas con control regioselectivo y buenos rendimientos en cada etapa. Finalmente, todos los intermediarios y productos fueron identificados mediante métodos espectroscópicos de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN). Estas innovaciones son cruciales para explorar la actividad biológica, ya que distintas estructuras pueden presentar perfiles de actividad y propiedades diferentes.

3.4 Materiales y métodos

3.4.1 Desarrollo experimental

La metodología general para la mayoría de las reacciones de síntesis consiste en colocar las mezclas de reacción a temperatura ambiente o en calentamiento asistido por microondas. Se extraen las mezclas de reacción con un sistema de fase orgánica–acuosa y, seguidamente, se elimina el disolvente. A continuación, se aíslan y purifican los productos principales mediante cromatografía de columna y, en algunos casos, a través de la recristalización de los sólidos obtenidos. Finalmente, se realiza el análisis por espectroscopía IR y RMN para determinar la estructura de los productos finales (Figura 6).

Los reactivos empleados fueron adquiridos de un proveedor comercial (Merck-Millipore/Sigma-Aldrich) y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes, como etanoato de etilo, hexano, diclorometano y metanol fueron purificados mediante destilación fraccionada antes de su uso. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (TLC), utilizando placas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254) con hexano y acetato de etilo (EtOAc) en proporciones variables como sistema de elución. Las placas se

visualizaron bajo luz ultravioleta (254 nm y 365 nm) con una lámpara Mineral Light, empleándose ácido fosfomolibdico como revelador auxiliar.

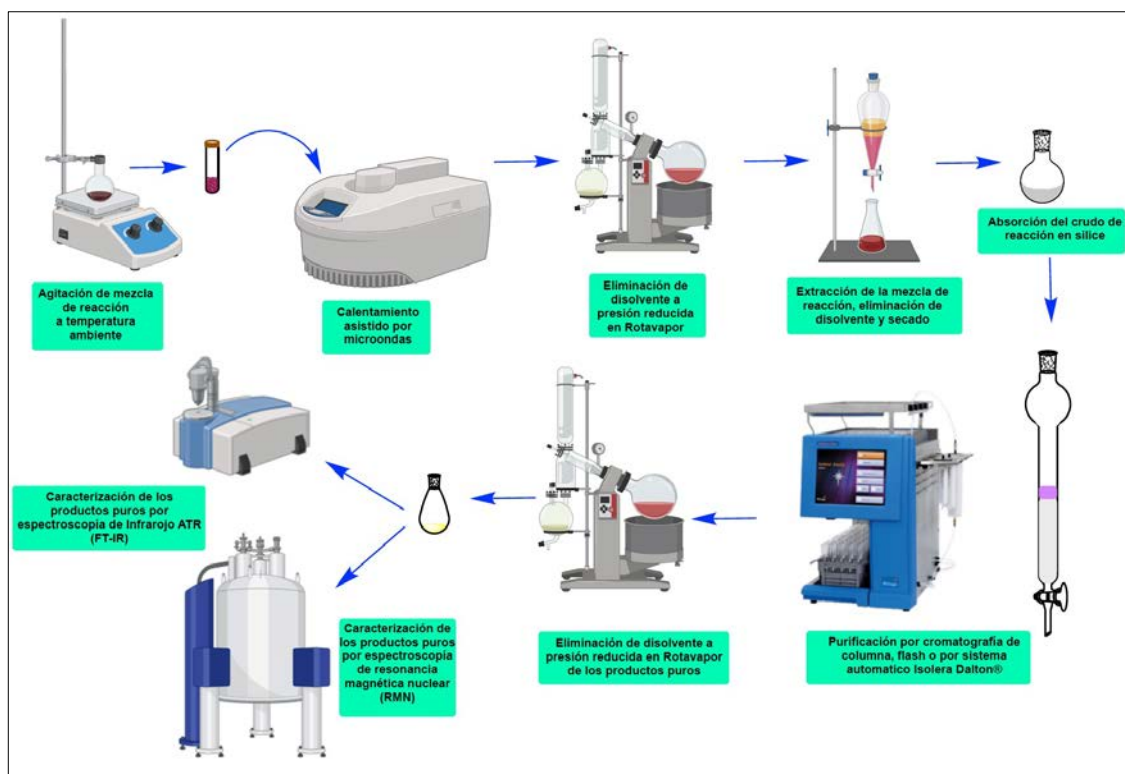


Figura 6. Metodología general para la obtención de los triazolil-alcoholes.

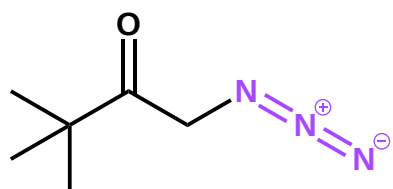
Los compuestos obtenidos se purificaron mediante cromatografía de columna flash (CCF) en fase normal, utilizando sílice gel 60 (0.040–0.063 mm, malla 230–400 mesh ASTM) como fase estacionaria, así como cromatografía ultrarrápida en el sistema Biotage Isolera™ One. Las purificaciones se realizaron tanto en columnas de borosilicato empacadas manualmente como en el sistema automatizado Isolera™. En el equipo Isolera™, se emplearon cartuchos SNAP Ultra de 10 g, SNAP KP-Sil de 25 g y SNAP KP-Sil de 50 g, con un bastidor de 16 × 150 mm. Este equipo estuvo equipado con detección dual UV (UV1 = 254 nm y UV2 = 280 nm), además de detección a λ -all, y operó en modo de pendiente media con un umbral de inicio de 40 mAU. Las longitudes de onda de detección utilizadas fueron UV1 = 254 nm, UV2 = 280 nm y λ -all, empleadas para la recogida y el monitoreo de las fracciones.

Las reacciones de cicloadición se llevaron a cabo en un sistema de síntesis asistida por microondas CEM Discover System 908005 (CEM Corp., Matthews, NC), utilizando tubos sellados de borosilicato como reactores; las reacciones de sustitución y reducción se realizaron a temperatura ambiente. Los disolventes empleados en las reacciones fueron eliminados mediante evaporación a presión reducida en un evaporador rotatorio Rotavapor R-300 (Büchi), lo que permitió recuperar los productos sin pérdidas significativas. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos mediante espectroscopía ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared) en un equipo FTIR Cary 630 (Agilent Technologies), con 128 escaneos por muestra y una resolución de 0.16 cm^{-1} . La caracterización espectroscópica por resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y RMN ^{13}C) se llevó a cabo en un equipo Agilent de 400 MHz (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C), empleando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Como disolventes se utilizaron 0.7 mL de CDCl_3 , CD_3OD o $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, según la solubilidad del compuesto. Los desplazamientos químicos se reportan en δ o partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se describe como: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), dd (doble doblete), hept (hepteto) y m (multiplete).

3.4.2 Síntesis de 1-azido-3,3-dimetilbutan-2-ona (Azidopinacolona: 2)

La síntesis de la 1-azido-3,3-dimetilbutan-2-ona (en adelante, **2**) se llevó a cabo mediante una sustitución nucleofílica tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, empleando azida de sodio (NaN_3) como nucleófilo y 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (bromopinacolona) como sustrato halogenado. En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética, se disolvieron 10 g de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (55.9 mmol) y 7.27 g de azida de sodio (111.8 mmol) en 40 mL de DMF. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C}$) con agitación constante durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizaron 3 extracciones con CH_2Cl_2 y salmuera; a la fase acuosa resultante se le realizaron nuevamente 2 extracciones con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida mediante rotavapor. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice gel (malla 230–400) utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo (9.5:0.5) como fase móvil. Se obtuvo un líquido amarillo correspondiente a la azidopinacolona con un rendimiento del 99%. La estructura del compuesto fue confirmada mediante espectroscopía RMN ^1H , RMN ^{13}C y FTIR .



IR (ATR) ν : 2970, 2824, 2190, 2098, 1715, 1600, 1477, 1417, 1367, 1340, 1280, 1064, 1013, 908, 786, 664, 550. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.11 – 4.05 (s, 2H, **6**), 1.19 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 9H, **1, 3, 4**). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.21, **C-5**, 52.93, **C-6**, 43.42, **C-2**, 27.10, 26.22, **C-1, C-3, C-4**.

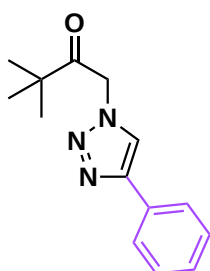
3.4.3 Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC)

Las reacciones se llevaron a cabo mediante una cicloadición 1,3-dipolar tipo "click" (CuAAC), asistida por irradiación de microondas (20 W). Se utilizaron tubos sellados de borosilicato como microreactores, en los cuales se adicionaron azidopinacolona (1 equiv.) y el alquino correspondiente (1 equiv.), empleando etanol como disolvente. Posteriormente, se incorporó acetato de cobre(II) (5–10 mol %) como fuente catalítica de Cu(II). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 40–100 °C, dependiendo del punto de ebullición del alquino, con agitación constante durante 5–10 minutos, y se monitoreó el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC). Algunas reacciones ocurrieron de forma espontánea y en ausencia de disolvente.

Al finalizar el tiempo de reacción, se realizaron dos extracciones sucesivas con diclorometano (CH_2Cl_2) y agua destilada; la fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se secaron y filtraron sobre Na_2SO_4 anhidro, y finalmente se concentraron a presión reducida. Los productos crudos se sometieron a percolación en columna de sílica gel utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo; posteriormente, se

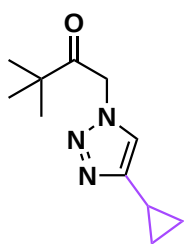
purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en el sistema Biotage Isolera™ One, empleando un gradiente de hexano/EtOAc. Las fracciones de mayor pureza se reunieron y cristalizaron para obtener los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos, con rendimientos que oscilaron entre el 80 y el 99 %. Las estructuras de los productos obtenidos se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , RMN ^{13}C) y espectroscopía infrarroja (FTIR), lo que mostró las señales características del núcleo triazólico y de los sustituyentes correspondientes.

3,3-dimetil-1-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-2-ona (4A)



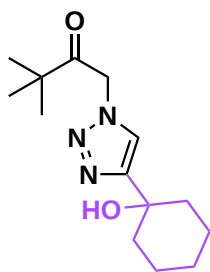
Se usaron 0.2 g de 3A, en reacción a 100 °C durante 5 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvo un polvo blanco (96 %). **IR (ATR)** ν : 2964, 2076, 1966, 1717, 1608, 1462, 1366, 1231, 1196, 1064, 1010, 923, 833, 761, 693, 566, 515, 269. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (t, J = 3.6, 3.6 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H, 17), 5.41 (s, 2H), 1.29 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.96, 5, 148.02, 11, 130.58, 14, 128.81, 128.14, 17, 125.79, 13, 15, 121.41, 12, 53.61, 6, 43.71, 2, 26.15, 1, 3, 4.

1-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4B)



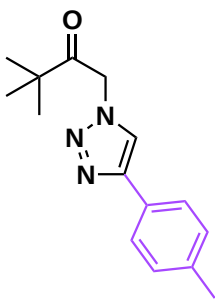
Se usaron 0.2 g de 3O, en reacción a 45 °C durante 10 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales prismáticos casi incoloros (99 %). **IR (ATR)** ν : 3101, 2977, 1717, 1462, 1354, 1295, 1222, 1162, 1064, 1009, 892, 812, 733. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (s, 2H, 6), 2.01 – 1.92 (m, 1H, 13), 1.31 (d, J = 3.4 Hz, 0H), 1.27 (s, 9H, 1, 3, 4), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 1.00 – 0.90 (m, 1H, 14", 15"), 0.88 – 0.80 (m, 1H, 14', 15'). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 206.35, 5, 150.39, 12, 121.56, 12, 53.54, 6, 43.59, 2, 26.12, 1, 3, 4, 7.70, 14, 15, 6.68, 13.

1-(4-(1-hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4C)



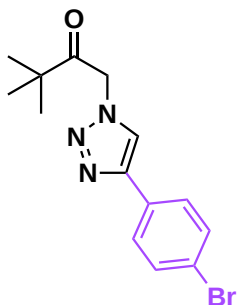
Se usaron 0.2 g de 3C, en reacción a 100 °C durante 6 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos incoloros (96 %). **IR (ATR)** ν : 3420, 3160, 2956, 2870, 1708, 1460, 1375, 1230, 1170, 1060, 1010, 940, 860, 780, 700, 640, 520. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H, 12), 5.36 (s, 2H, 6), 2.58 (s, 1H, 19), 2.06 – 1.83 (m, 5H), 1.83 – 1.49 (m, 5H, 15, 17), 1.37 (dddd, $J = 14.0, 10.3, 7.3, 3.5$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 206.20, 5, 155.74, 11, 121.57, 12, 77.26, 69.57, 13, 53.56, 6, 43.64, 2, 38.28, 38.10, 14, 18, 26.30, 26.14, 1, 3, 4, 25.96, 25.41, 25.24, 22.19, 22.04.

3,3-dimetil-1-(4-(*p*-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butan-2-ona (4D)



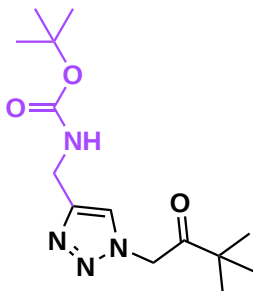
Se usaron 0.2 g de 3D, en reacción a 100 °C durante 5 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos blancos (91 %). **IR (ATR)** ν : 3155, 2965, 2928, 1705, 1600, 1470, 1380, 1235, 1175, 1065, 1015, 940, 860, 790, 710, 520. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 12), 7.72 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H, 13, 15), 5.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, 6), 2.37 (s, 2H, 19), 2.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 206.03, 5, 148.06, 11, 137.95, 17, 129.74, 129.48, 13, 15, 129.20, 127.78, 14, 125.92, 125.69, 121.07, 77.25, 53.60, 6, 43.68, 2, 26.30, 26.14, 1, 3, 4, 21.28, 19.

1-(4-(4-bromophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,3-dimethylbutan-2-one (4E)



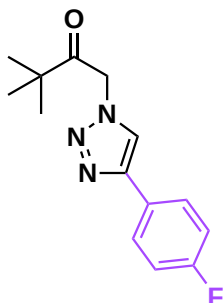
Se usaron 0.2 g de 3E, en reacción a 100 °C durante 6 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos blancos (92 %). **IR (ATR)** ν : 3110, 2965, 2870, 1705, 1600, 1450, 1360, 1320, 1230, 1180, 1090, 1010, 850, 780, 710. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 1.0 Hz, 2H, 12), 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.59 – 7.51 (m, 4H), 5.41 (d, J = 1.0 Hz, 4H, 6), 1.30 (d, J = 0.9 Hz, 17H, 1, 3, 4), -0.00 (d, J = 0.9 Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.90, 5, 146.98, 11, 131.97, 14, 18, 129.55, 127.54, 127.30, 122.03, 121.51, 12, 77.23, 53.64, 6, 43.72, 2, 26.14, 25.96.

tert-butyl-((1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)carbamate (4F)



Se usaron 0.2 g de 3F; la reacción fue espontánea; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales en forma de placas blancas (99 %). **IR (ATR)** ν : 3350, 2965, 2865, 1730, 1690, 1640, 1530, 1380, 1250, 1160, 1100, 1020, 870, 760, 650, 520. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H, 12), 7.27 (d, J = 1.1 Hz, 0H), 5.38 – 5.33 (m, 2H, 6), 5.10 (s, 1H, 14), 4.43 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H, 13), 1.45 (d, J = 1.6 Hz, 9H, 19, 20, 21), 1.31 – 1.26 (m, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.84, 5, 145.61, 11, 123.60, 12, 79.69, 18, 77.23, 53.56, 6, 43.65, 2, 36.19, 13, 28.39, 19, 20, 21, 26.15, 1, 3, 4.

1-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4G)

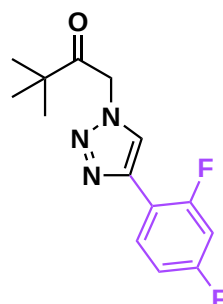


Se usaron 0.2 g de 3G, en reacción a 80 °C durante 7 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales en forma de aguja de color blanco (92 %).

IR (ATR) ν : 3101, 2966, 2307, 1722, 1608, 1561, 1496, 1458, 1411, 1364, 1331, 1220, 1052, 1012, 976, 819, 728, 602, 566, 523. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.77 (m, 2H, 12, 14, 16), 7.17 – 7.06 (m, 2H, 13, 17), 5.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H, 6),

2.50 (s, 0H), 1.38 (s, 2H), 1.30 (d, J = 0.9 Hz, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.99, 5, 162.65 (d, J = 247.2 Hz, 11), 147.15, 15, 127.49 (d, J = 8.2 Hz, 14, 16), 121.18, 12, 115.80 (d, J = 21.7 Hz, 13, 17), 77.24, 53.64, 6, 43.71, 2, 26.14, 1, 3, 4.

1-(4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4H)

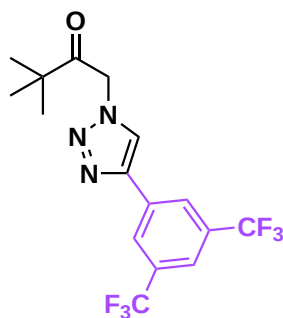


Se usaron 0.2 g de 3H, en reacción a 80 °C durante 5 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales en forma de aguja de color blanco (90 %).

IR (ATR) ν : 3148, 2969, 2921, 2661, 2198, 2089, 1994, 1716, 1665, 1560, 1492, 1462, 1416, 1356, 1291, 1234, 1202, 1137, 1053, 1006, 980, 950, 854, 809, 723, 671, 605, 512, 472. **RMN**

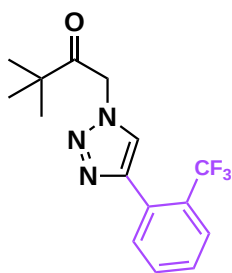
^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (td, J = 8.6, 8.6, 6.5 Hz, 1H, 16), 7.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 12), 7.00 (td, J = 8.7, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 11.2, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H, 6), 1.31 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.75, 5, 165.27 – 156.49 (m), 140.81, 11, 128.83 (dd, J = 9.6, 5.3 Hz, 16), 124.04 (d, J = 12.4 Hz, 12), 115.07 (dd, J = 13.3, 3.8 Hz, 15), 111.96 (dd, J = 21.4, 3.5 Hz, 17), 104.08 (t, J = 25.7, 25.7 Hz, 13), 77.24, 53.67, 6, 43.69, 2, 26.33, 26.17, 1, 3, 4, 25.99.

1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4I)



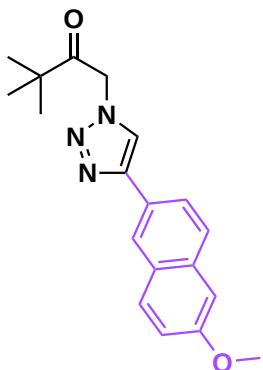
Se usaron 0.2 g de 3I, en reacción a 100 °C durante 5 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales aciculares de color blanco (87 %). **IR (ATR)** ν : 3152, 3094, 2975, 2307, 2091, 1725, 1618, 1559, 1475, 1382, 1325, 1279, 1164, 1118, 1058, 1015, 901, 813, 727, 700, 688, 586, 417. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 2H, 14, 16), 8.03 (s, 1H, 12), 7.83 (s, 1H, 18), 5.49 (s, 2H, 6), 1.34 – 1.29 (m, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.84, 5, 145.33, 11, 134.25 – 130.23 (m), 128.83 – 117.66 (m, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 23), 77.27, 53.86, 6, 43.77, 2, 29.73, 26.30, 26.14, 1, 3, 4, 25.96, 25.72, 14.20.

3,3-dimetil-1-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-2-ona (4J)



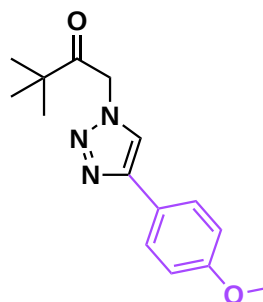
Se usaron 0.2 g de 3J, en reacción a 100 °C durante 5 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales aciculares incoloros (85 %). **IR (ATR)** ν : 3160, 3083, 1721, 1345, 1313, 1222, 1175, 1125, 1080, 856, 762, 414. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.30 (s, 7H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.77, 144.42, 132.03, 132.02, 131.79, 129.47, 129.45, 128.28, 127.48, 127.18, 126.17, 126.12, 126.06, 126.00, 125.50, 124.83, 124.77, 122.78, 53.72, 43.67, 26.16.

1-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4K)



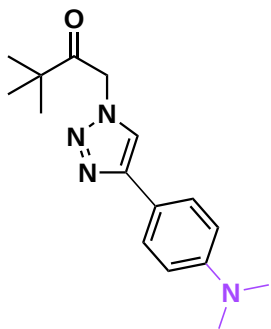
Se usaron 0.2 g de 3K, en reacción a 100 °C durante 10 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvo un sólido blanco (98 %). **IR (ATR)** ν : 3122, 2960, 2092, 1913, 1720, 1607, 1578, 1452, 1387, 1331, 1263, 1218, 1162, 1061, 1013, 907, 860, 815, 714. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.99, 157.89, 134.33, 129.72, 128.97, 127.32, 125.80, 124.43 (d, J = 5.2 Hz), 119.27, 105.73, 77.22, 55.34, 53.66, 43.74, 26.18.

1-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4L)



Se usaron 0.2 g de 3L; la reacción fue espontánea; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos cafés (96 %). **IR (ATR)** ν : 3092, 2962, 2943, 2291, 1896, 1720, 1613, 1576, 1500, 1456, 1418, 1366, 1337, 1315, 1242, 1173, 1119, 1062, 1010, 974, 820, 728. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 1.29 (s, 5H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 206.09, 159.55, 159.55, 147.83, 147.83, 127.35, 127.06, 126.78, 123.26, 120.63, 114.19, 114.19, 77.25, 77.25, 55.31, 55.31, 53.61, 53.61, 43.67, 43.67, 26.30, 26.14, 26.14, 25.96, 25.96.

1-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4M)

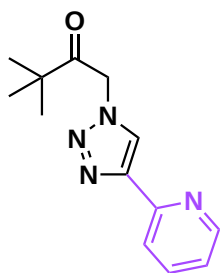


Se usaron 0.2 g de 3M, en reacción a 50 °C durante 10 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización.

Se obtuvo un polvo blanco (80 %). **IR (ATR)** ν : 3120, 2965, 2928, 2868, 1720, 1605, 1575, 1495, 1450, 1385, 1340, 1260, 1215, 1175, 1120, 1065, 1015, 860, 820, 760, 700.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.68 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.29 (s, 7H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 206.15, 150.04, 148.38, 126.76, 120.01, 112.80, 77.24, 53.58, 43.67, 40.73, 26.16.

3,3-dimetil-1-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-2-ona (4N)

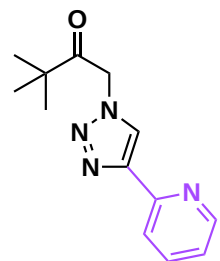


Se usaron 0.2 g de 3N, en reacción a 100 °C durante 10 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se

obtuvo un sólido blanco (98 %). **IR (ATR)** ν : 3077, 2966, 1717, 1595, 1566, 1447, 1365, 1232, 1201, 1158, 1059, 1016, 872, 785, 741, 620, 567, 521, 471. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.16 (dq, J = 8.0, 1.1, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 5.48 – 5.43 (m, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 205.64, 150.13, 149.37, 148.50, 136.90, 123.93, 122.85, 120.24, 16, 53.74, 43.63, 40.05, 26.10.

3,3-dimetil-1-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-2-ona (4O)



Se usaron 0.2 g de 3O, en reacción a 100 °C durante 5 min; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos de color amarillo (96 %).

IR (ATR) ν : 3420, 3152, 3096, 2968, 2935, 2284, 2082, 1711, 1591, 1474, 1415, 1350, 1219, 1171, 1063, 1000, 938, 886,

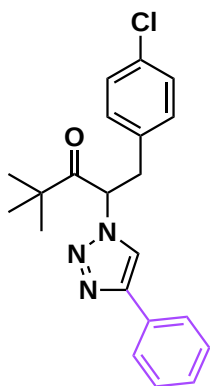
853, 786, 711, 675, 623, 568, 475. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 5.41 (s, 2H),

1.30 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 205.98, 144.20, 131.75, 126.27, 125.84, 121.18, 121.15, 53.58, 43.70, 26.15, 0.0.

3.4.4 Síntesis de clorobencil-1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos por Sustitución bencílica

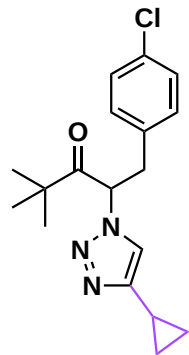
A temperatura ambiente, en un matraz de bola, se mezclaron diclorometano (CH_2Cl_2) con una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) al 50% en una proporción de 2:1 (v/v). Se añadieron 1 equivalente de los 1,4-disustituidos 1,2,3-triazoles (**4**) y 1 equivalente de cloruro de 4-clorobencilo, junto con tetrabutilamonio yoduro (TBAB) como fuente de yodo y coadyuvante, en un 5 mol %. La mezcla bifásica se mantuvo en agitación durante 4.5 a 6 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC) hasta la desaparición de la materia prima. Al finalizar el tiempo de reacción, se realizaron dos extracciones sucesivas con CH_2Cl_2 y agua destilada; la fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se filtraron sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4); finalmente, se concentraron a presión reducida. Los productos crudos se sometieron a percolación en columna de sílica gel utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo; posteriormente, se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en el sistema Biotage Isolera One, empleando un gradiente de hexano/ EtOAc . Las fracciones de mayor pureza se reunieron y cristalizaron para obtener los productos de sustitución, con rendimientos que oscilaron entre el 75 y el 85 %. Las estructuras de los productos obtenidos se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , RMN ^{13}C) y espectroscopía infrarroja (FTIR), lo que evidenció la incorporación del fragmento 4-clorobencílico y de los sustituyentes correspondientes.

1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ona



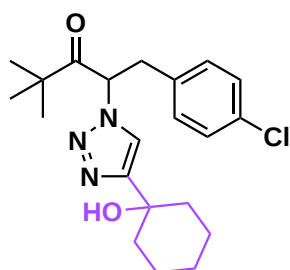
Se usaron 0.4 g de 4A en reacción a TA durante 4.5 h; se purificó mediante percolación, cromatografía flash y cristalización. Se obtuvo un polvo blanco (85 %). **IR (ATR)** ν : 3120, 2965, 2928, 2868, 1720, 1605, 1575, 1495, 1450, 1385, 1335, 1250, 1215, 1175, 1115, 1065, 1015, 860, 820, 760, 700, 620, 560. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.6, 8.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 0.8 Hz, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.36, 148.10, 133.54, 133.35, 130.60, 130.24, 129.05, 128.86, 128.35, 125.66, 117.86, 76.95, 76.63, 62.12, 45.21, 2, 39.02, 25.29.

1-(4-clorofenil)-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6B)



Se usaron 0.4 g de 4B en reacción a TA durante 5 h; se purificó mediante percolación, cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales prismáticos casi incoloros (85 %) **IR (ATR)** ν : 2988, 2342, 1903, 1721, 1561, 1491, 1367, 1332, 1222, 1092, 1037, 976, 943, 886, 812, 748, 647, 585, 528, 483. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.00 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 13.5, 8.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.94 (tt, J = 8.3, 8.3, 5.0, 5.0 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.98 – 0.90 (m, 1H), 0.93 – 0.79 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.39, 150.65, 11, 133.56, 16, 133.41, 19, 130.61, 15, 17, 128.96, 18, 20, 117.93, 77.24, 61.98, 6, 45.10, 2, 38.87, 14, 25.27, 1, 3, 4, 7.82 (d, 22, 23), 6.79, 21.

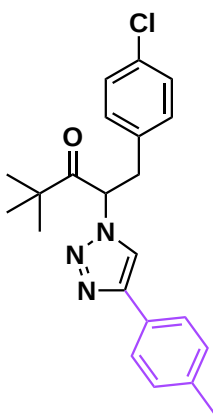
1-(4-clorofenil)-2-(4-(1-hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6C)



Se usaron 0.4 g de 4C en reacción a TA durante 4.5 h; se purificó mediante percolación, cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos: casi incoloros (85 %) **IR (ATR)** ν : 3420, 3075, 2965, 2928, 2870, 1720, 1610, 1570, 1495, 1450, 1380, 1335, 1260, 1215, 1170, 1115, 1060, 1015, 860, 820, 760, 700, 660,

620, 560. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H, 12), 7.23 (d, 2H), 7.01 (d, 2H, 18, 20), 6.03 (t, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H, 6), 3.36 (dd, $J = 13.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.40 (s, 1H, 27), 1.98 (td, $J = 9.8, 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.67 (m, 5H), 1.52 (dq, $J = 13.5, 4.5, 4.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 0.99 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.22, 5, 155.90, 11, 133.51, 16, 133.47, 19, 130.59, 18, 20, 128.97, 15, 17, 118.10, 12, 77.24, 69.55, 21, 62.12, 6, 45.12, 2, 38.95, 14, 38.06, 22, 26, 29.70, 25.35, 1, 3, 4, 23, 25, 22.01, 24, 21.97.

1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ona (6D)



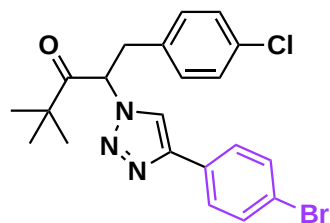
Se usaron 0.4 g de 6D, en reacción a TA durante 4.5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales en forma de aguja de color blanco (82 %).

IR (ATR) ν : 3120, 2965, 2928, 2868, 1720, 1605, 1575, 1495, 1450, 1385, 1335, 1260, 1215, 1175, 1115, 1065, 1015, 860, 820, 760, 700. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H, 12), 7.73 (d, 2H, 24, 26), 7.27 – 7.20 (m, 5H, 15, 17, 21, 23), 7.05 (d, 2H, 18, 20), 6.09 (t, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H, 6), 3.41 (dd, $J =$

13.6, 8.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H, 27), 1.01 (s, 7H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.35, 5, 148.20, 11, 138.23, 25, 133.55, 19, 133.44, 16, 130.62, 18, 20, 129.54, 21, 23, 129.05, 15, 17, 127.46, 22,

125.59 , 24, 26, 117.49 , 12, 77.23, 62.14 , 6, 45.20 , 2, 39.02 , 14, 25.33 , 1, 3, 4, 21.30 , 27.

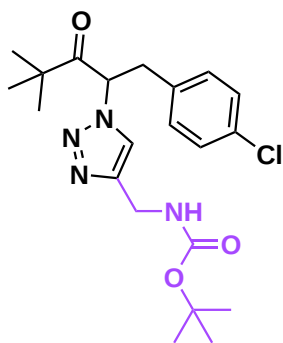
2-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilpentan-3-ona 6E



Se usaron 0.4 g de 6E, en reacción a TA durante 5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales en forma de aguja de color blanco (85 %). **IR (ATR)** ν : 3120, 2960, 2925, 2855, 1720, 1605, 1570, 1495, 1450, 1380, 1330,

1260, 1210, 1170, 1110, 1060, 1010, 860, 815, 760, 700 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H, 12), 7.71 (d, 2H, 23, 25), 7.55 (d, 2H, 22, 26), 7.25 (d, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.11 (t, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H, 6), 3.41 (dd, J = 13.6, 8.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.33 , 5, 147.11 , 11, 133.64 , 19, 133.24 , 16, 132.02 , 22, 26, 130.58 , 15, 17, 129.26 , 21, 129.10 , 18, 20, 127.22 , 23, 25, 122.25 , 24, 118.01 , 12, 77.23, 62.18 , 6, 45.23 , 2, 39.08 , 14, 25.31 , 1, 3, 4.

Carbamato de terc-butilo ((1-(1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-oxopentán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil) (6F)

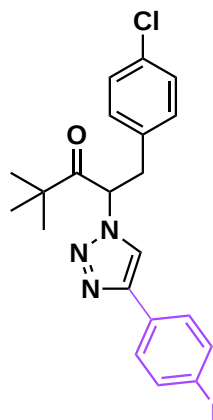


Se usaron 0.4 g de 4F, en reacción a TA durante 6 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos de color café claro (85 %). **IR (ATR)** ν : 3420, 3300, 2970, 2935, 2870, 1720, 1650, 1600, 1560, 1495, 1450, 1380, 1330, 1250, 1170, 1115, 1060, 1020, 860, 820, 760, 700 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H, 12), 7.23 (d, 1H), 7.02 (d, 2H,

15, 17), 6.03 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 6), 5.05 (s, 1H, 22), 4.38 (s, 2H, 21), 3.35 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 1.46 (s, 9H, 27, 28, 29), 1.00 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 208.98 , 5, 145.82 , 11, 133.55 , 16, 133.39 , 19, 130.54 , 15, 17,

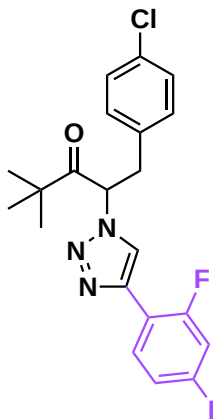
129.03 , 18, 20, 120.38 , 12, 79.79, 62.22, 6, 45.12 , 2, 38.88 , 14, 36.24 , 21, 28.38 , 27, 28, 29, 25.37 , 1, 3, 4.

1-(4-clorofenil)-2-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6G)



Se usaron 0.4 g de 4G, en reacción a TA durante 4.5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales aciculares blancos (82 %). **IR (ATR)** ν : 3138, 2970, 2869, 2301, 2112, 1893, 1710, 1608, 1556, 1491, 1409, 1368, 1219, 1157, 1093, 980, 871, 807, 745, 714, 651, 597, 523. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H, 12), 7.81 (q, 2H, 22, 24), 7.25 (d, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.12 (q, 2H, 21, 25), 7.06 (d, 2H, 15, 17), 6.11 (t, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H, 6), 3.42 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1H, 14"), 3.19 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H, 14'), 1.03 (s, 1H), 1.02 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.38 , 5, 163.97, 161.51 , 26, 147.25 , 11, 133.59 , 16, 133.28 , 19, 130.59 , 15, 17, 129.07 , 18, 20, 127.43 (d, $J = 8.1$ Hz), 126.49 (d, $J = 3.3$ Hz), 117.63 , 12, 115.86 (d, $J = 21.8$ Hz, 21, 25), 77.23, 62.13 , 6, 45.23 , 2, 39.05 , 14, 25.28 , 1, 3, 4, 25.10.

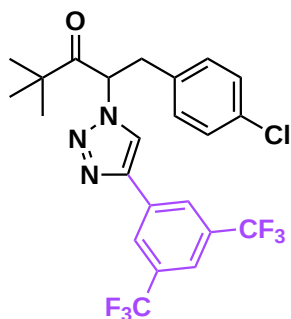
1-(4-chlorofenil)-2-(4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6H)



Se usaron 0.4 g de 4H, en reacción a TA durante 5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales aciculares blancos (85 %). **IR (ATR)** ν : 3138, 2970, 2869, 2301, 2112, 1893, 1710, 1608, 1556, 1491, 1409, 1368, 1219, 1157, 1093, 980, 871, 807, 745, 714, 651, 597, 523. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 18, 20), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 1.25 (s, 4H, 1, 3, 4), 0.99 (s, 0H), 0.98 (s, 4H), 0.86 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 210.03 , 5, 166.46 – 157.90 (m, 26), 147.68 (d, $J = 15.0$ Hz, 11, 22), 134.20 , 16, 132.15 , 19, 130.91 ,

15, 17, 129.92 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 12, 24), 128.42, 18, 20, 125.31 (d, $J = 6.7$ Hz), 116.53 (dd, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 23), 114.46 (dd, $J = 22.5, 4.7$ Hz), 104.96 (dd, $J = 26.5, 24.3$ Hz), 61.35, 45.79, 2, 37.50, 26.32.

2-(4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylpentan-3-one (6I)



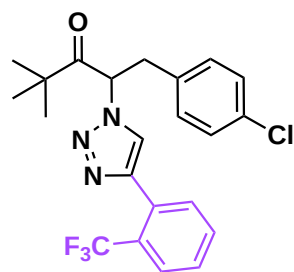
Se usaron 0.4 g de 4I, en reacción a TA durante 6 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización.

Se obtuvieron cristales aciculares blancos (85 %). **IR (ATR)** ν : 3133, 2978, 2328, 2098, 1710, 1558, 1491, 1396,

1353, 1311, 1274, 1173, 1144, 1085, 1013, 935, 891, 852, 803, 756, 715, 680, 587, 540, 476. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 2H, 22, 24), 8.23 (s, 1H, 12), 7.86 – 7.81

(m, 1H, 26), 7.26 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.17 (t, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H, 6), 3.44 (dd, $J = 13.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.36, 5, 145.46, 11, 132.93, 16, 132.45 (d, $J = 3.8$ Hz, 23), 132.14, 21, 25, 130.52, 129.19, 128.23 – 123.20 (m, 22, 24), 121.76 (td, $J = 7.6, 7.3, 3.5$ Hz), 119.08, 77.24, 62.30, 6, 45.32, 2, 39.18, 14, 25.28, 1, 3, 4.

1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ona (6J)



Se usaron 0.4 g de 4J, en reacción a TA durante 6 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización.

Se obtuvieron cristales aciculares blancos (85 %). **IR (ATR)** ν : 3003, 2928, 2330, 2090, 1658, 1558, 1405,

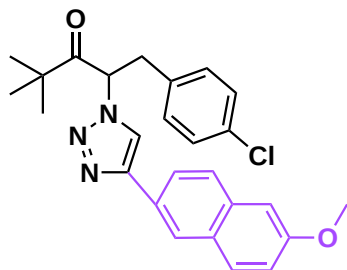
1049, 1005, 920, 846, 776, 620, 461. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H, 12), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 21),

7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 24), 7.63 (t, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H, 26), 7.50 (t, 1H, 25), 7.24 (d, 2H, 15, 17), 7.05 (d, 2H, 18, 20), 6.09 (t, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H, 6), 3.40 (dd, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1H, 14''), 3.22 (dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1H, 14'), 1.07 (s, 9H, 1, 3, 4).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 208.91, 5, 144.61, 11, 133.53, 133.31, 132.00,

131.74, 130.53, 129.28 (q, $J = 2.1, 2.1, 2.1$ Hz), 129.03, 128.47, 127.54 (d, $J = 30.4$ Hz), 126.15 (q, $J = 5.7, 5.7, 5.7$ Hz), 125.43, 77.24, 62.51, 45.18, 38.87, 25.45, 14, 1, 3, 4.

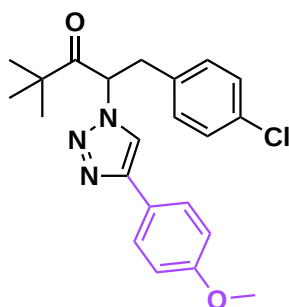
1-(4-clorofenil)-2-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6K)



Se usaron 0.4 g de 4K en reacción a TA durante 4 días; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvo un polvo blanco (84 %). **IR (ATR)** ν : 3130, 2965, 2933, 1908, 1714, 1611, 1546, 1490, 1475, 1393, 1356, 1262, 1220, 1162, 1064, 1028, 932, 907, 855, 826, 810, 764, 709, 653, 588,

540, 474. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 24), 8.11 (s, 1H, 12), 7.90 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H, 28, 30), 7.08 (d, 2H), 6.13 (t, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1H, 6), 3.93 (s, 3H, 32), 3.44 (dd, $J = 13.5, 8.4$ Hz, 1H, 14"), 3.22 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H, 14'), 1.03 (s, 7H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.40, 157.98, 148.32, 134.43, 133.54, 133.40, 130.63, 129.72, 129.06, 128.93, 127.39, 125.48, 124.37, 124.25, 119.36, 117.73, 105.75, 62.16, 55.33, 45.23, 39.06, 25.30, 14, 1, 3, 4.

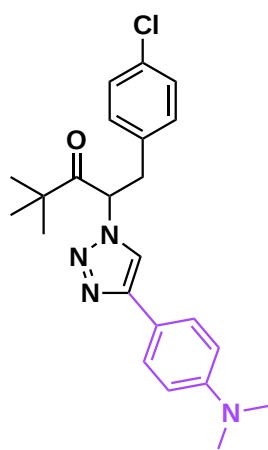
1-(4-clorofenil)-2-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6L)



Se usaron 0.4 g de 4L, en reacción a TA durante 5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvo un polvo blanco (84 %). **IR (ATR)** ν : 3090, 2972, 2411, 2108, 1896, 1805, 1718, 1613, 1493, 1367, 1242, 1080, 1025, 968, 822, 749. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H, 12), 7.77 (d, 2H, 22, 24), 7.25 (d, 2H, 15, 17), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 18, 20), 6.96 (d, 2H,

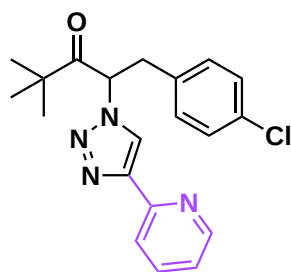
21, 25), 6.09 (t, $J = 7.6$, 7.6 Hz, 1H, 6), 3.84 (s, 3H, 28), 3.41 (dd, $J = 13.6$, 8.4 Hz, 1H, 14"), 3.19 (dd, $J = 13.6$, 7.0 Hz, 1H, 14'), 1.01 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.37, 5, 159.70, 26, 147.95, 11, 133.49, 16, 133.43, 19, 130.61, 18, 20, 129.02, 15, 17, 126.98, 22, 24, 122.96, 23, 117.01, 12, 114.24, 21, 25, 62.10, 6, 55.32, 28, 45.19, 2, 38.97, 14, 25.29, 1, 3, 4.

1-(4-clorofenil)-2-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ona (6M)



Se usaron 0,4 g de 4M en reacción a TA durante 5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvo un polvo blanco (75 %). **IR (ATR)** ν : 3121, 2967, 2870, 2796, 1711, 1616, 1566, 1502, 1355, 1197, 1082, 1013, 969, 944, 807, 744, 712, 649, 590, 526. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H, 12), 7.69 (d, 2H, 22, 24), 7.25 (d, 2H), 7.04 (d, 2H, 15, 17), 6.76 (d, 2H, 21, 25), 6.06 (t, $J = 7.7$, 7.7 Hz, 1H, 6), 3.40 (dd, $J = 13.6$, 8.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.5$, 7.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 5H, 28, 29), 1.00 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.36, 5, 150.48, 26, 148.58, 11, 133.58, 19, 133.40, 16, 130.63, 15, 17, 128.97, 18, 20, 126.60, 22, 24, 118.38, 23, 116.22, 12, 112.40, 21, 25, 62.08, 6, 45.16, 2, 40.45, 28, 29, 38.91, 14, 25.30, 1, 3, 4.

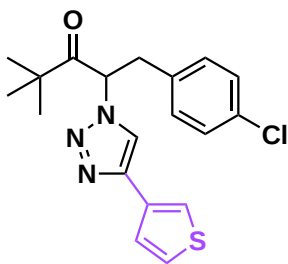
1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ona (6N)



Se usaron 0,4 g de 4N en reacción a TA durante 4.5 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales en forma de placas (85 %). **IR (ATR)** ν : 3120, 2965, 2928, 2868, 1720, 1605, 1580, 1495, 1450, 1410, 1385, 1330, 1260, 1215, 1175, 1115, 1065, 1015, 990, 860, 800, 760, 700, 620

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, 1H, 21), 8.44 (s, 1H, 12), 8.14 (d, 1H, 24), 7.77 (t, $J = 7.8, 7.8, 1.8$ Hz, 1H, 25), 7.28 – 7.21 (m, 3H, 26), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 18, 20), 6.11 (t, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H, 6), 3.43 (dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 208.59, 5, 149.93, 23, 149.47, 21, 148.67, 11, 136.91, 25, 133.46, 16, 133.39, 19, 130.59, 18, 20, 129.01, 15, 17, 123.03, 26, 120.48, 12, 120.22, 24, 62.22, 6, 45.15, 2, 38.87, 14, 25.31, 1, 3, 4.

1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ona. (6O)



Se usaron 0.4 g de 4O, en reacción a TA durante 6 h; se purificaron mediante cromatografía flash y cristalización. Se obtuvieron cristales romboédricos de color café claro (80 %). **IR (ATR)** ν : 3107, 2968, 2869, 2298, 2113, 2069, 1907, 1713, 1593, 1477, 1334, 1219, 1193, 1174, 1082,

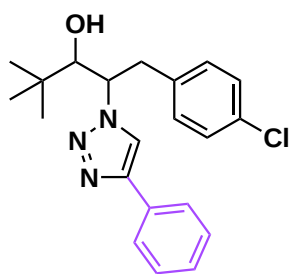
1040, 1010, 974, 859, 809, 782, 782, 705, 652., 619, 521, 483, 432. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 3.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.10 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 1.09 – 1.01 (m, 2H), 1.01 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 209.38, 144.30, 133.55, 133.33, 131.52, 130.59, 129.05, 126.44, 125.70, 121.30, 117.65, 77.23, 76.74, 62.12, 62.08, 45.22, 39.00, 25.31, 25.27

3.4.5 Reducción del grupo carbonilo de los clorobencil-1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos

En un matraz de bola equipado con agitación, se disolvió 0.2 g de ceto-triazol (**6**) en metanol (MeOH). La mezcla se enfrió a 5 °C utilizando un baño de hielo, y se añadió borohidruro de sodio (NaBH_4) en porciones pequeñas, manteniendo la temperatura para controlar la efervescencia (evolución de H_2). Se emplearon 2 moles de NaBH_4 por cada mol de ceto-triazol. La mezcla se agitó durante un periodo de 5 a 45 minutos, dependiendo del sustrato, y se monitorizó el progreso

de la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC). Al finalizar el tiempo de reacción, se evaporó el MeOH a presión reducida. Posteriormente, se realizaron dos extracciones sucesivas con diclorometano (CH_2Cl_2) y agua destilada; la fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se filtraron sobre Na_2SO_4 anhidro, y finalmente se concentraron a presión reducida. Los productos crudos se sometieron a percolación en columna de sílica gel utilizando CH_2Cl_2 ; luego, se evaporaron y cristalizaron para obtener los triazolil-alcoholes, con rendimientos que oscilaron entre el 95 y el 99 %. Las estructuras de los productos obtenidos se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , RMN ^{13}C) y espectroscopía infrarroja (FTIR), lo que evidenció la desaparición de las cetonas y la aparición de alcoholes.

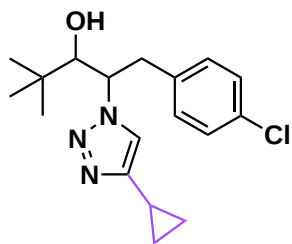
1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ol (7A)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (5 min). Se obtuvo un polvo blanco (99 %). **IR (ATR)** ν : 3159, 2965, 2874, 2282, 1481, 1364, 1285, 1226, 1077, 1015, 886, 817, 765, 691, 521, 477. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.69 (m, 3H), 7.42 (ddt, J = 7.3, 6.1, 0.9, 0.9 Hz, 2H, 24, 26), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, 2H, 18, 20), 6.98 (d, 2H, 15, 17), 4.92 (t, J = 6.9, 6.9, 1.3, 1.3 Hz, 1H, 6), 3.55 (d, J = 8.1, 1.2, 1.2 Hz, 1H, 5), 3.40 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 1H, 14''), 3.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1H, 14'), 0.71 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 147.36, 11, 135.39, 16, 132.89, 19, 130.32, 130.21, 15, 17, 128.88, 18, 20, 128.85, 24, 26, 128.26, 25, 125.69, 21, 23, 120.93, 12, 79.04, 5, 62.80, 6, 40.30, 14, 35.33, 2, 25.82, 1, 3, 4.

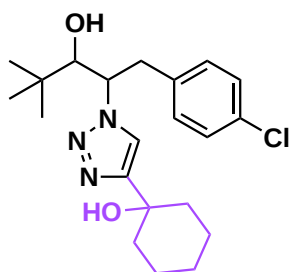
1-(4-clorofenil)-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7B)

El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (5 min). Se obtuvieron cristales romboédricos incoloros (99 %). **IR (ATR)** ν : 3160, 2921, 2868, 2720, 2087, 1890, 1567, 1486, 1330, 1303, 1215, 1089, 1014, 933, 882, 805, 712,



678. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, 2H, 18, 20), 7.16 (s, 1H), 6.91 (d, 2H, 15, 17), 4.79 – 4.70 (m, 1H, 6), 3.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 7), 3.49 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H, 5), 3.34 (dd, $J = 13.8, 9.0$ Hz, 1H, 14"), 3.19 (dd, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 1H, 14'), 1.96 – 1.85 (m, 1H, 21), 0.92 (ddd, $J = 8.4, 4.0, 2.8$ Hz, 2H, 22", 23"), 0.75 (ddd, 2H, 22', 23'), 0.67 (s, 7H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 149.91, 11, 135.62, 16, 132.76, 19, 130.21, 15, 17, 128.75, 18, 20, 121.18, 12, 120.10, 79.08, 5, 62.57, 6, 40.27, 14, 35.28, 2, 29.69, 26.65, 25.79, 1, 3, 4, 24.54, 7.86 (d, $J = 17.6$ Hz, 22, 23), 6.57, 21.

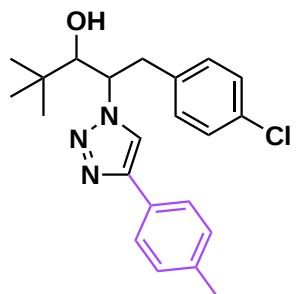
1-(1-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexan-1-ol (7C)



El compuesto fue preparado según el procedimiento general descrito (10 min). Se obtuvieron cristales tabulares blancos (99 %). **IR (ATR)** ν : 3420, 3120, 2965, 2928, 2870, 1610, 1570, 1495, 1450, 1380, 1330, 1260, 1215, 1170, 1115, 1070, 1020, 980, 860, 820, 760, 700, 660, 620, 560. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 1H, 16), 7.19 (d, 2H, 8, 10), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 11, 13), 4.79 (t, $J = 8.3, 6.4, 1.7$ Hz, 1H, 22), 3.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 23), 3.38 (dd, $J = 13.8, 9.2$ Hz, 1H, 14"), 3.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 21), 3.21 (dd, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 1H, 14'), 2.25 (s, 1H, 1), 2.05 – 1.87 (m, 1H, 3', 5'), 1.83 – 1.65 (m, 4H), 1.50 – 1.33 (m, 3H, 4), 0.67 (s, 9H, 24, 25, 27). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 154.86, 17, 135.48, 12, 132.91, 9, 130.21, 11, 13, 128.81, 8, 10, 121.37, 16, 79.20, 23, 69.59, 7, 62.74, 22, 40.25, 14, 38.26, 38.15, 35.32, 26, 25.78, 24, 25, 27, 25.31, 4, 22.14, 22.12, 2, 6.

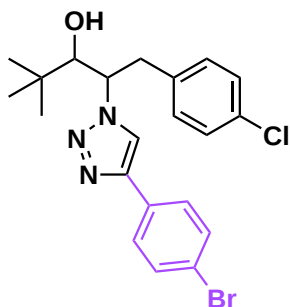
1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ol (7D)

El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (10 min). Se obtuvieron cristales blancos en forma de aguja (99 %). **IR (ATR)** ν : 3420, 3120, 2965, 2928, 2870, 1610, 1575, 1495, 1450, 1380, 1335, 1260, 1215, 1170, 1115, 1065, 1015, 860, 820, 760, 700, 620, 560. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s,



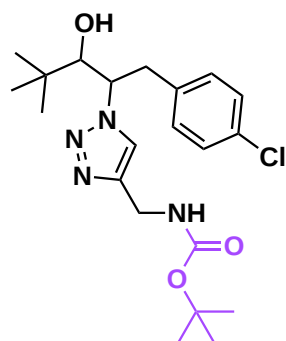
1H), 7.68 (d, 2H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 4.89 (q, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H, 6), 3.54 (d, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, 5), 3.41 (dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H, 27), 0.71 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 149.73, 11, 137.99, 25, 135.28, 16, 132.13, 19, 131.20, 15, 17, 130.03, 24, 26, 129.74, 22, 128.62, 18, 20, 124.82, 21, 23, 122.34, 12, 77.21, 5, 59.15, 6, 36.84, 14, 36.07, 2, 26.66, 1, 3, 4, 21.26, 27.

2-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7E)



El compuesto fue preparado según el procedimiento general descrito (15 min). Se obtuvieron cristales blancos en forma de aguja (98 %). **IR (ATR)** ν : 3435, 2975, 2870, 2360, 1705, 1605, 1500, 1450, 1360, 1250, 1170, 1080, 1020, 830, 760. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H, 12), 7.67 (d, 2H, 22, 26), 7.54 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.99 (d, 2H, 15, 17), 4.94 (q, $J = 8.7, 6.7, 1.7$ Hz, 1H, 6), 3.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 5), 3.38 (dd, $J = 13.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7), 0.71 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 146.39, 11, 135.26, 16, 132.97, 21, 131.97, 23, 25, 130.18, 15, 17, 129.30, 19, 128.93, 18, 20, 127.21, 22, 26, 122.11, 24, 120.93, 12, 78.92, 5, 62.79, 6, 40.26, 14, 35.31, 2, 25.79, 1, 3, 4.

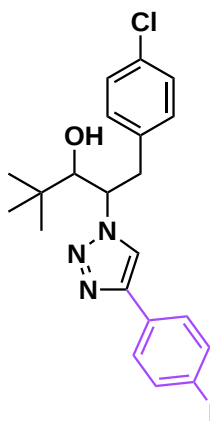
Carbamato de terc-butilo ((1-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil) (7F)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (5 min). Se obtuvieron cristales octaédricos incoloros en forma de aguja (98 %). **IR (ATR)** ν : 3420, 3300, 2970, 2930, 2870, 1715, 1655, 1600, 1560, 1495, 1450, 1380, 1365, 1250, 1215, 1170, 1115, 1060, 1015,

860, 820, 760, 700, 620, 560. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H, 10), 7.20 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 2H, 2, 4), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 2H, 5, 7), 5.11 (s, 1H, 22), 4.85 (dd, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H, 16), 3.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 17), 3.34 (dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H, 27, 28, 29), 0.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 9H, 18, 19, 21). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 155.84, 23, 145.08, 11, 135.34, 6, 132.93, 3, 130.18, 5, 7, 128.86, 2, 4, 123.64, 10, 79.75, 26, 79.00, 17, 62.78, 16, 40.22, 8, 35.94, 1, 35.27, 20, 28.34, 27, 28, 29, 25.74, 18, 19, 21.

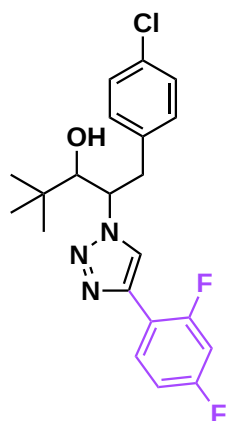
1-(4-clorofenil)-2-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7G)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (30 min). Se obtuvieron sólidos amorfos (95 %). **IR (ATR)** ν : 3340, 2919.8, 2850.2, 2291.5, 2082.9, 2009.1, 1890.6, 1717.7, 1590.6, 1544.3, 1452.2, 1373.5, 1272.0, 1226.7, 1207.4, 1068.2, 1011.7, 975.6, 809.0, 774.6, 719.2. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H, 12), 7.67 (d, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 3H, 22, 24), 7.54 (ddt, $J = 8.4, 4.1, 2.1, 2.1$ Hz, 3H, 21, 25), 7.21 (d, 1H, 15, 17), 6.99 (d, $J = 8.3, 2.2, 2.2$ Hz, 1H, 18, 20), 4.94 (q, $J = 6.8, 6.8, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, 6), 3.54 (d, $J = 7.8, 1.7, 1.7$ Hz, 1H, 5), 3.38 (dd, $J = 13.9, 8.8$ Hz, 1H, 14"), 3.26 (dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1H, 14'), 3.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7), 0.71 (s, 6H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 146.38, 11, 135.27, 16, 134.97, 132.96, 19, 131.98, 21, 25, 130.19, 18, 20, 128.93, 15, 17, 127.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 22, 24), 122.15 (d, $J = 8.1$ Hz), 120.92, 12, 78.94, 5, 62.79, 6, 40.26, 14, 35.31, 2, 25.79, 1, 3, 4, 22.66, 14.14.

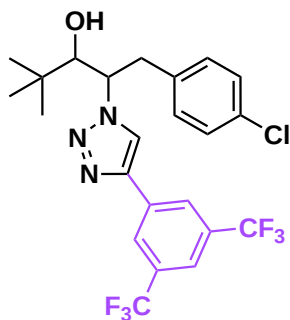
1-(4-clorofenil)-2-(4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7H)

El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (30 min). Se obtuvieron sólidos amorfos (97 %). **IR (ATR)** ν : 3330, 3178.6, 3062.5, 2952.1, 2915.8, 2868.6, 2742.7, 2369.3, 2240.0, 2100.7, 1995.2, 1962.3, 1888.7, 1717.7,



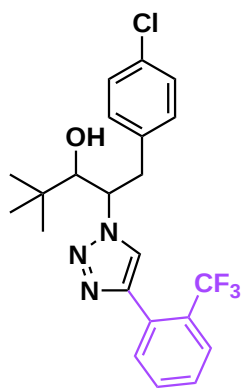
1619.1, 1559.6, 1480.4, 1419.6, 1364.7, 1328.5, 1264.4, 1240.6, 1196.0, 1154.0, 1075.5, 1017.7, 957.3, 915.2, 876.4, 795.3, 730.8. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (td, J = 8.6, 8.5, 6.5 Hz, 1H, 24), 7.96 (dd, J = 3.9, 0.8 Hz, 1H, 15, 17, 18, 20), 6.96 (dddd, J = 8.8, 7.9, 2.5, 1.0 Hz, 1H, 25), 6.81 (ddd, J = 11.2, 8.8, 2.5 Hz, 1H, 21), 4.65 (dd, J = 13.7, 1.9 Hz, 1H, 14), 4.23 – 4.13 (m, 1H, 6), 3.79 (ddd, J = 10.2, 4.7, 2.0 Hz, 1H, 5), 3.16 (d, 1H, 7), 1.07 (s, 13H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 162.38 (dd, J = 250.2, 12.5 Hz), 159.04 (dd, J = 251.1, 12.2 Hz), 140.09 (d, J = 2.8 Hz, 11, 16, 19), 128.42 (dd, J = 9.6, 5.3 Hz, 24), 123.84 (d, J = 12.6 Hz, 12, 15, 17, 18, 20), 114.84 (dd, J = 13.1, 3.9 Hz, 23), 111.92 (dd, J = 21.2, 3.6 Hz, 25), 103.96 (t, J = 25.7, 25.7 Hz, 21), 78.09, 52.92, 34.42, 25.76, 1, 3, 4.

2-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7I)



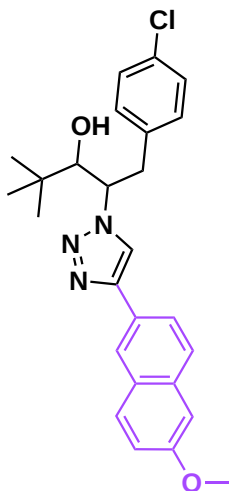
El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (30 min). Se obtuvieron sólidos amorfos (98 %). **IR (ATR)** ν : 3249, 2955, 2917, 2716, 2083, 1896, 1707, 1621, 1480, 1390, 1356, 1312, 1276, 1179, 1117, 1089, 1015, 898, 831, 701, 630, 520, 433. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 2H, 22, 24), 8.08 (s, 1H, 12), 7.82 (s, 1H, 26), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 18, 20), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 15, 17), 5.07 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 6), 3.57 (d, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H, 5), 3.42 – 3.25 (m, 2H, 14), 2.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 7), 0.73 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 161.96, 144.89, 134.97, 133.14, 130.15, 129.04, 124.57, 121.86, 121.70, 123.13 – 120.03 (m), 77.95, 62.81, 40.22, 35.30, 25.72, 1, 3, 4.

1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ol (7J)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (30 min). Se obtuvieron sólidos amorfos (95 %). **IR (ATR)** ν : 3343, 3168, 2920, 2851, 1708, 1490, 1448, 1366, 1311, 1225, 1170, 1129, 1091, 1035, 951, 841, 824, 771. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 24), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H, 26), 7.48 (t, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, 25), 7.20 (d, 2H, 18, 20), 6.97 (d, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H, 15, 17), 4.94 (t, J = 9.4, 6.9, 3.7 Hz, 1H, 6), 3.57 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, 5), 3.43 (dd, J = 13.9, 9.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 0.72 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 144.05, 11, 135.23, 16, 132.91, 19, 131.99, 26, 131.81, 130.19, 15, 17, 129.36 (q, J = 2.0, 2.0, 2.0 Hz, 23), 128.85, 18, 20, 128.39, 25, 127.63, 27, 127.33, 22, 126.11 (q, J = 5.9, 5.8, 5.8 Hz, 21), 124.31 (q, 12), 79.22, 5, 62.97, 6, 40.25, 2, 14, 35.32, 25.75, 1, 3, 4.

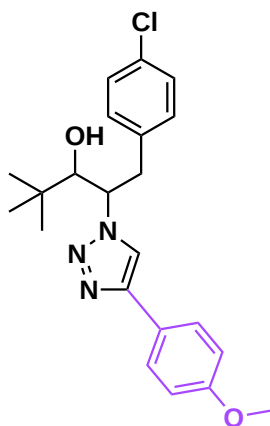
1-(4-clorofenil)-2-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7K)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (5 min). Se obtuvo un polvo de café claro (99 %). **IR (ATR)** ν : 3458, 3128, 2956, 2867, 2294, 2104, 1609, 1546, 1491, 1446, 1383, 1270, 1221, 1188, 1092, 1056, 1018, 965, 908, 857, 809, 734, 666. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H, 12), 7.89 (s, 1H), 7.86 (ddd, J = 7.9, 6.1, 1.7 Hz, 1H, 21), 7.76 (dt, J = 8.2, 5.9, 5.9 Hz, 2H, 22, 27), 7.19 (d, 2H, 18, 20), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 15, 17), 4.95 (t, J = 8.7, 6.6, 1.6 Hz, 1H, 6), 3.92 (s, 3H, 32), 3.57 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, 5), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H), 0.73 (s, 9H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 157.93, 29, 147.58, 11, 135.44, 16, 134.84, 26, 134.37, 23, 132.89, 19, 130.23, 15, 17, 129.66, 129.38, 25,

128.89 , 18, 20, 127.35, 124.30 (d, 12, 21), 120.83 , 24, 119.36 , 28, 105.74 , 30, 79.05 , 5, 62.82 , 6, 55.31 , 32, 40.32 , 14, 35.35 , 2, 25.85 , 1, 3, 4.

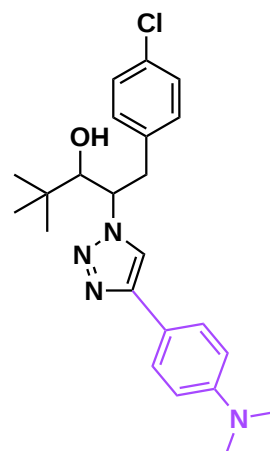
1-(4-clorofenil)-2-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7L)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (5 min). Se obtuvieron cristales romboédricos (99 %). **IR (ATR)** ν : 3273, 3156, 2924, 2869, 1892, 1737, 1616, 1558, 1457, 1495, 1371, 1301, 1254, 1089, 1029, 947, 820, 722. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, 2H, 22, 24), 7.64 (s, 1H, 12), 7.20 (d, 2H, 18, 20), 7.01 – 6.91 (m, 4H, 15, 17, 21, 25), 4.87 (t, J = 8.7, 6.6, 1.7 Hz, 1H, 6), 3.84 (s, 3H, 28), 3.54 (d, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, 5), 3.41 (dd, J = 13.9, 9.0 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 2H, 7), 0.71 (s, 9H, 1, 3, 4).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 159.68 , 26, 147.16 , 11, 135.47 , 16, 132.90 , 19, 130.23 , 15, 17, 128.89 , 18, 20, 127.00 , 22, 24, 122.98 , 23, 120.16 , 12, 114.24 , 21, 25, 79.23 , 5, 62.79 , 6, 55.36 , 28, 40.31 , 14, 35.34 , 2, 25.83 , 1, 3, 4.

1-(4-clorofenil)-2-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4,4-dimetilpentan-3-ol (7M)

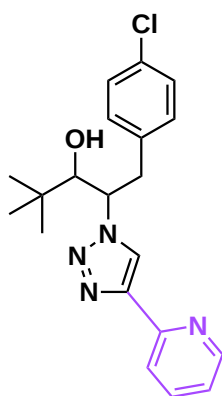


El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (10 min). Se obtuvo una masa blanca (95 %). **IR (ATR)** ν : 3300, 3168, 2920, 2863, 2292, 2099, 1618, 1558, 1505, 1362, 1278, 1224, 1196, 1089, 1072, 1014, 946, 884, 808, 646, 582, 523. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H, 22, 24), 7.18 (d, 1H, 18, 20), 6.98 (d, 1H, 15, 17), 6.76 (d, 1H, 21, 25), 4.87 (t, J = 8.7, 6.4, 1.6 Hz, 1H, 6), 3.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 7), 3.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5), 3.39 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 1H), 3.25

(dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H, 28, 29), 0.70 (s, 6H, 1, 3, 4). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 150.47 , 26, 147.74 , 11, 135.65 , 16, 132.74 , 19, 130.27 , 15, 17,

128.79 , 18, 20, 126.61 , 22, 24, 119.54 , 12, 118.51 , 23, 112.46 , 21, 25, 79.04 , 5, 62.73 , 6, 40.50 , 28, 29, 40.29 , 14, 35.34 , 2, 25.86 , 1, 3, 4.

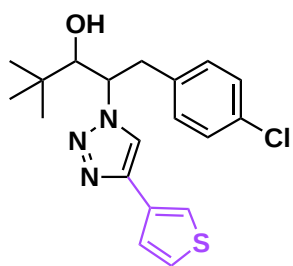
1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ol (7N)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (45 min). Se obtuvieron cristales octaédricos (99 %).

IR (ATR) ν : 3420, 3120, 2965, 2928, 2870, 1615, 1575, 1495, 1450, 1380, 1330, 1260, 1215, 1170, 1115, 1065, 1015, 860, 800, 760, 700 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.33–7.25 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.69 (q, 1H), 4.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.58–3.51 (m, 1H), 3.13 (ddd, 2H), 0.99 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 150.57, 148.68, 148.10, 138.22, 135.28, 132.13, 131.20, 128.62, 123.93, 122.36, 119.58, 77.03, 59.11, 36.83, 36.08, 26.66.

1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pentan-3-ol (7O)



El compuesto se preparó según el procedimiento general descrito (5 min). Se obtuvieron cristales romboédricos de color café tenue, casi incoloros (99 %).

IR (ATR) ν : 3160, 2954, 2922, 2870, 2726, 2286, 2087, 1899, 1594, 1479, 1445, 1354, 1306, 1224, 1088, 1013, 856, 819, 1138, 964, 927, 893, 780, 715, 621. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J = 13.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 0.71 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 143.54, 135.37, 132.93, 131.54, 130.20, 130.07, 128.91, 128.77, 126.38, 125.78, 121.19, 120.70, 79.14, 62.76, 40.29, 35.32, 25.81

3.5 Resultados y discusión

En esta sección se analizarán cada una de las etapas de síntesis; se llevará a cabo una descripción de los procedimientos, metodologías y análisis espectroscópicos que permitieron la elucidación y confirmación de las estructuras de los intermediarios, aductos y productos finales obtenidos. La síntesis de los triazoles 1,4-disustituídos se realizó mediante una estrategia escalonada que comprende cuatro etapas principales, como se muestra en la Figura 7.

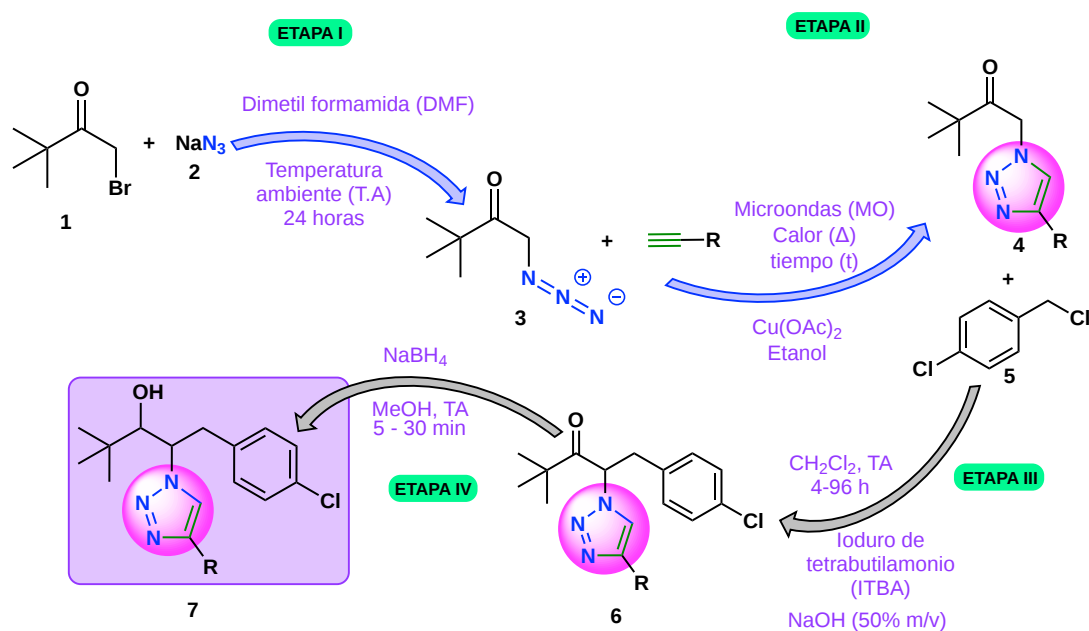


Figura 7. Síntesis general; sustitución nucleofílica tipo S_N2, cicloadición 1,3-dipolar tipo click (CuAAC), asistida por calentamiento en microondas, sustitución bencílica y, finalmente, reducción.

3.5.1 Síntesis de Azidopinacolona

La primera etapa de la síntesis consistió en la obtención de la 1-azido-3,3-dimetilbutan-2-ona (2). Esta se realizó mediante una reacción de sustitución nucleofílica de tipo S_N2, utilizando azida de sodio (NaN₃) como nucleófilo y 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (1) (bromopinacolona) como sustrato halogenado. Para determinar las condiciones óptimas de la reacción, como disolvente, temperatura y tiempo, se llevaron a cabo ensayos a microescala utilizando pequeñas cantidades de reactivos, monitoreando el avance mediante

cromatografía en capa fina (TLC) hasta que desapareciera el compuesto **1**. Los resultados se resumen en el Cuadro 2. Los estudios preliminares indicaron que no se observó conversión en disolventes polares como etanol, metanol, acetona y acetato de etilo, tanto a temperatura ambiente como bajo calentamiento por microondas. Asimismo, la extensión del tiempo de reacción no tuvo un impacto significativo en la conversión. Uno de los ensayos incluyó dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente; en este caso se logró una conversión total de la materia prima (**1**), obteniendo el producto **2** con un buen rendimiento (80 %). Esto sugiere que la alta polaridad y la incapacidad de solvatación del DMSO permitieron homogenizar completamente la mezcla de reacción al solubilizar la azida de sodio. Sin embargo, la dificultad de eliminar el DMSO durante la purificación llevó a probar la dimetilformamida (DMF) como alternativa. Bajo estas condiciones, se obtuvo un rendimiento del 99.9 % tras 48 horas de reacción. La eliminación del DMF se logró de manera eficiente mediante extracciones sucesivas con disolución salina saturada y acetato de etilo. Aunque la purificación del producto no fue necesaria, se realizó una percolación en columna con sílice para eliminar cualquier residuo. Una vez determinadas las condiciones óptimas (Cuadro 2, entrada 9), se llevó a cabo la reacción a una escala 1000 veces mayor que la utilizada en los ensayos preliminares, sin pérdidas de rendimiento, obteniendo nuevamente un 99.9 %. Se realizó una percolación para eliminar impurezas, resultando en un líquido amarillo viscoso y estable. Tanto el DMF como el DMSO funcionaron adecuadamente como disolventes debido a su naturaleza polar aprótica, lo que permite liberar eficazmente el anión azida en disolución sin desactivarlo por solvatación. Además, ambos disolventes solubilizan tanto el nucleófilo inorgánico como el sustrato orgánico, promoviendo así una reacción SN2 eficiente con rendimientos cuantitativos. Finalmente, se elucidó y confirmó la estructura mediante el análisis de espectros IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C , evidenciando que el producto corresponde a la azidopinacolona (**2**).

Cuadro 2. Optimización de la síntesis de 1-azidopinacolona.



Entrada	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento %
1	EtOH	TA	12 h	0 %
2	EtOH	70° C	20 min	0 %
3	Acetona	TA	24 h	0 %
4	EtOAc	TA	24 h	0 %
5	EtOAc	70° C	20 min	0 %
6	MeOH	TA	48 h	0 %
7	MeOH	100° C	1 h	0 %
8	DMSO	TA	24 h	80%
9	DMF	TA	48 h	99%

El análisis del espectro por IR (ATR) (Figura 8) para la azidopinacolona (2) muestra bandas a 2970 y 2820 cm^{-1} , que corresponden a los estiramientos de los enlaces C–H asimétricos de los grupos metilo (CH_3) y metilenos (CH_2). La presencia de los tres grupos metilo en esta molécula da como resultado una fuerte absorción en esas posiciones. Se observa un estiramiento intenso en 2099 cm^{-1} , correspondiente a la absorción asimétrica del enlace $\text{N}\equiv\text{N}$, señal clave para identificar el grupo azido. Adicionalmente, 1716 cm^{-1} corresponde a la vibración del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de la cetona. El rango entre 1400 y 600 cm^{-1} corresponde a todas las vibraciones, torsiones y flexiones de los enlaces C–H, C–C, C=N y C–O, tanto asimétricas como simétricas fuera del plano. En términos

generales, puede afirmarse que el compuesto analizado por IR es la pinacolona con el grupo azido incorporado.

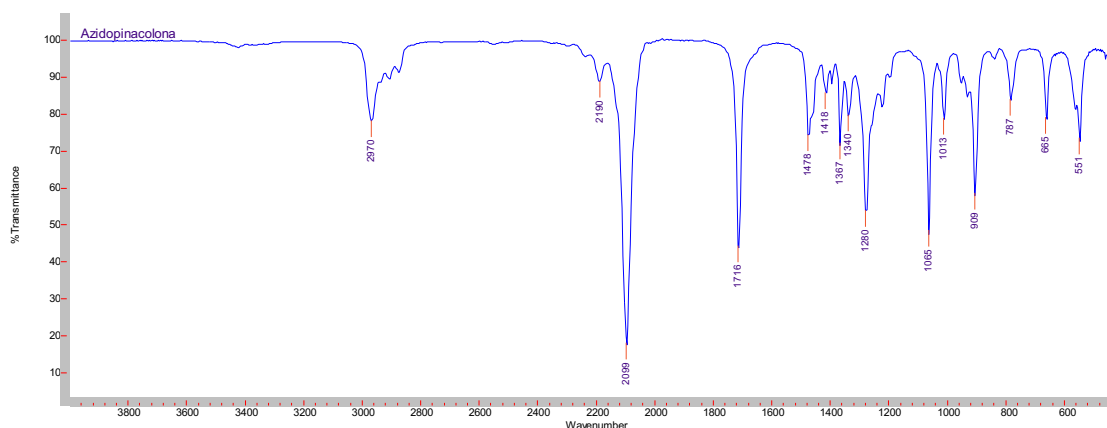


Figura 8. Espectro de infrarrojo (IR) de la azidopinacolona (**2**).

El análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H , 400 MHz, CDCl_3) muestra señales con intensidades y desplazamientos bien definidos (Figura 9). Se observan dos señales: una señal singulete en δ 4.07, asociada a los protones equivalentes de un metileno (CH_2), desplazada por el efecto de campo inducido por el carbonilo y el grupo azido. La otra señal intensa, con desplazamiento en δ 1.17, que integra para 9 hidrógenos, corresponde a los protones de los metilos del grupo tert-butilo. El espectro de carbono-13 (RMN ^{13}C a 100 MHz, CDCl_3) (Figura 10) del compuesto **2** muestra cuatro señales. Una señal en δ 209.2 se asigna a un carbono ($\text{C}=\text{O}$) del grupo carbonilo típico de la cetona. Una señal en δ 52.9 indica la existencia de un carbono CH_2 unido a átomos electronegativos como los nitrógenos de la azida. La señal en δ 43.4 se asocia al carbono cuaternario C-3 de la azidopinacolona. Finalmente, la señal intensa en δ 26.2 corresponde a los carbonos de los metilos (CH_3) del grupo tert-butilo. Este resultado, exitoso en el primer paso, es importante, ya que el compuesto **2** es la materia prima para continuar con la síntesis. El análisis bidimensional mediante HSQC permitió confirmar las correlaciones directas entre protones y carbonos acoplados, lo que validó la asignación estructural de la azidopinacolona.

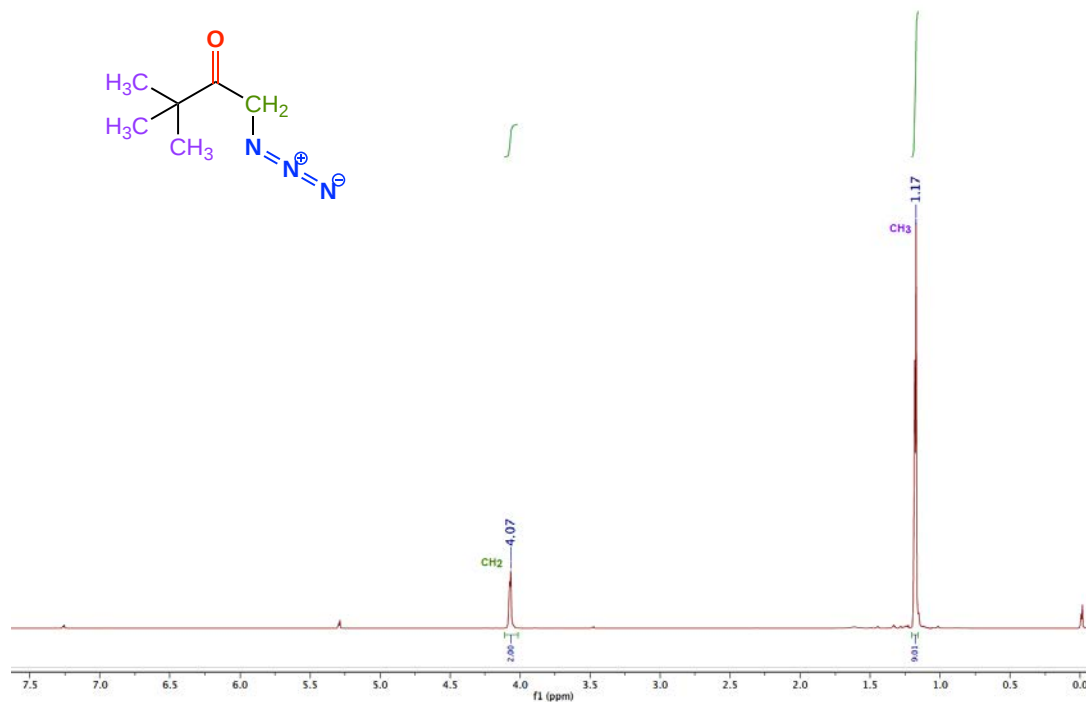


Figura 9. Espectro de RMN ¹H de la azidopinacolona (2).

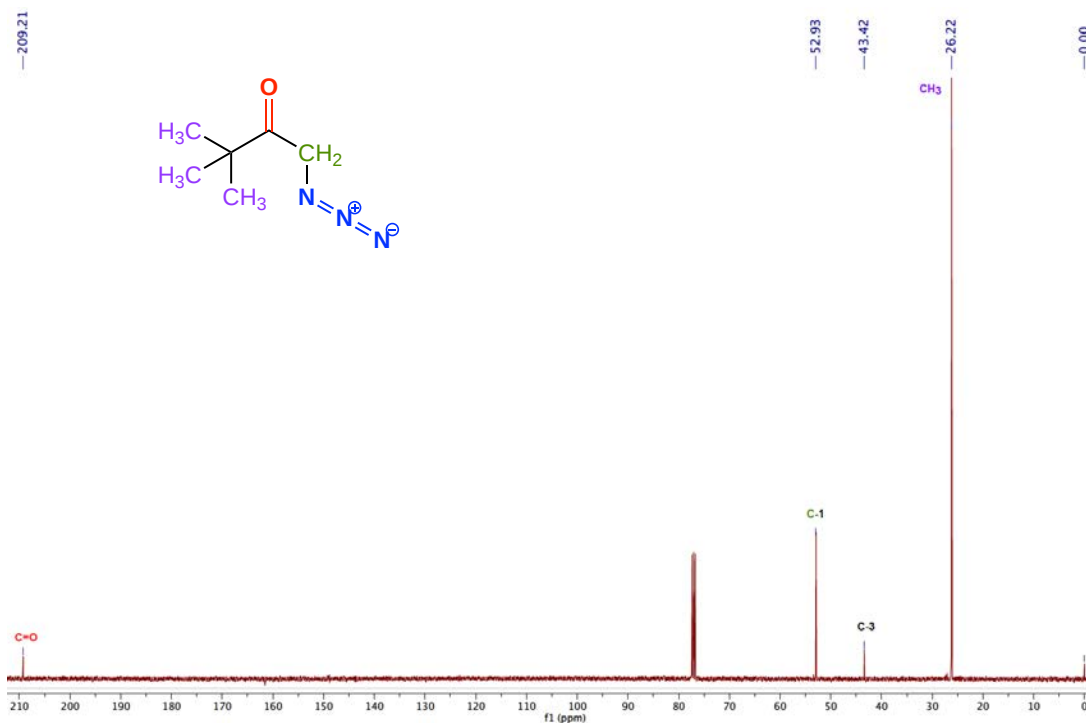


Figura 10. Espectro de HSQC de la azidopinacolona (2).

Se observaron correlaciones claras entre los tres grupos metilo equivalentes (H_3 , δ 1.19) y sus carbonos asociados (C_1 , C_3 y C_4 , todos en δ 26.21), reflejando la simetría del sistema 3,3-dimetil. Asimismo, el grupo metileno (CH_2) adyacente a la función azida mostró una correlación bien definida entre el protón en δ 4.09 y su carbono correspondiente en δ 52.93 (C_6), indicando un entorno desfasado característico de carbonos activados por grupos electronegativos (Figura 11). Estas correlaciones directas confirman la conectividad esperada del esqueleto molecular y respaldan la identidad estructural propuesta.

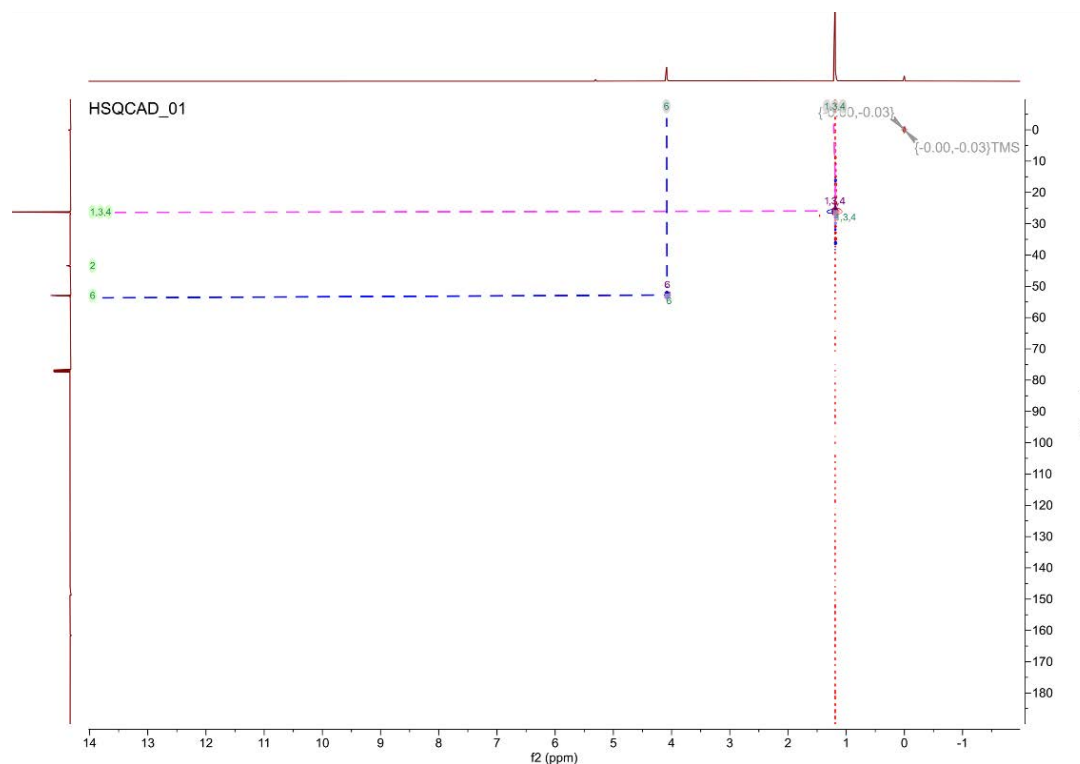


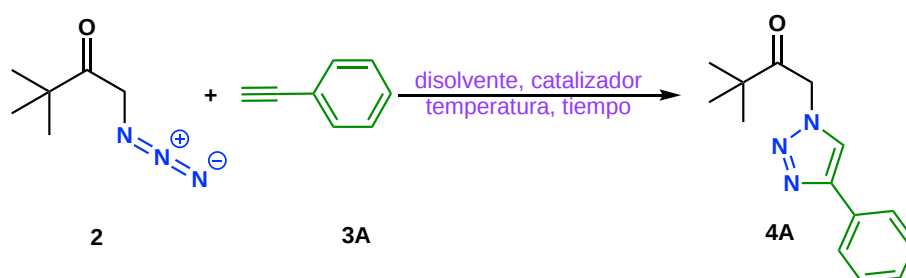
Figura 11. Espectro de HSQC de la azidopinalona (**2**).

3.5.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles

El segundo paso de la síntesis consistió en obtener el núcleo 1,2,3-triazol (**4**). Se sintetizaron quince nuevos triazoles; sin embargo, en este apartado se discutirá en detalle únicamente uno de ellos como ejemplo de la elucidación estructural. Cabe destacar que todos los compuestos comparten el mismo esqueleto estructural, diferenciándose únicamente en el sustituyente R del anillo triazólico. Para la formación de los triazoles se propuso la reacción "click" utilizando

alquinos y la 1-azidopinacolona (**2**) como material de partida. Antes de iniciar esta transformación, se utilizó **2** como sustrato modelo y 4A como reactivo para determinar las condiciones óptimas, incluyendo el disolvente, la temperatura, el tiempo de reacción y el catalizador. Los resultados se resumen en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Condiciones de estudio y optimización de la reacción Click^a



Entry	Solvent	Catalyst	Time	Temperature	Yield % ^b
1	CH ₂ Cl ₂	CuCl ₂	24 h	TA	0
2	CH ₂ Cl ₂	CuI	24 h	TA	0
3	EtOAc	CuCl ₂	24 h	TA	0
4	EtOAc	CuI	24 h	TA	0
5	EtOAc	CuI	20 min ^c	70 °C	5
6	EtOAc	Cu(OAc) ₂	20 min ^c	80 °C	10
7	EtOH	CuCl ₂	20 min ^c	100 °C	5
8	EtOH	CuI	10 min ^c	100 °C	10
9	EtOH	Cu(OAc)₂	5 min^c	100 °C	92

^a condiciones de reacción: **2** (0.1417 mmol), **4A** (0.2834 mmol), catalizador (5 mol %) y disolvente (1 ml)

^b Rendimiento aislado

^c MO

Los estudios iniciales mostraron que los catalizadores CuCl₂ y CuI en disolventes como CH₂Cl₂ y EtOAc presentan rendimientos nulos o muy bajos; sin embargo, al combinar EtOAc y Cu(OAc)₂ a 80 °C, se mejoró el rendimiento respecto a las reacciones anteriores. Por lo tanto, se decidió utilizar etanol para alcanzar temperaturas más altas en microondas, combinándolo con los catalizadores CuCl₂, CuI y Cu(OAc)₂, donde EtOH y Cu(OAc)₂ lograron la generación del

producto con un rendimiento del 92 %. Habiendo determinado las condiciones óptimas (Cuadro 3, entrada 9), se realizó la síntesis de los catorce triazoles restantes, ya que se logró acceder a 14 alquinos más como reactivos para el proceso "click". Las reacciones de estos alquinos (3) con azidopinacolona (2) se llevaron a cabo bajo calentamiento por microondas durante períodos cortos de 30 segundos a un máximo de 10 minutos, a temperaturas de 100 °C o, en algunos casos, menores a los puntos de ebullición de los alquinos (3), disueltos en EtOH. La mayoría de las reacciones funcionaron con buena eficiencia y se obtuvieron los productos deseados. Posteriormente, la reacción se llevó a cabo a una escala 20 veces mayor que la utilizada en los ensayos preliminares, durante la cual las pérdidas de rendimiento fueron mínimas. Cabe destacar que se observaron variaciones según el alquino empleado (Cuadro 4), obteniéndose rendimientos superiores al 80 %. Algunos sustratos, como 3F y 3L, presentaron reacciones espontáneas y exotérmicas, logrando rendimientos del 99 % sin la necesidad de disolvente.

La formación de los compuestos 1,2,3-triazol fue eficiente para los distintos alquinos utilizados. En el caso de los sustituyentes alquilo, como 4A y 4B, se obtuvieron excelentes rendimientos. Cuando se emplearon arilacetilenos (alquinos con anillo de benceno), los anillos sustituidos con grupos donadores/aceptores de electrones, como bromo (Br) en 4E y metoxilo (OCH₃) en 4L, también mostraron una síntesis igualmente eficiente, con altos rendimientos. Los compuestos con sustituyentes fluorados en el anillo aromático, como el flúor (F) o el grupo trifluorometilo (CF₃) (compuestos 4G–4J), presentaron rendimientos que oscilaban entre el 85 y el 92 %, lo cual es notable, considerando la capacidad atractora de electrones de los átomos de flúor, que podría influir en la electrónica durante el mecanismo de cicloadición de la azida y el alquino. Además, se investigaron alquinos con sustituyentes heterocíclicos, y los resultados mostraron que la reacción se llevó a cabo de manera eficiente, obteniendo altos rendimientos (4N y 4O). Estos sistemas son especialmente interesantes, ya que introducen un sistema aromático heterocíclico, conocido por

sus potenciales bioactividades. Algunos ejemplos destacados incluyen la síntesis del derivado ciclohexanol 4C, que se obtuvo con excelente rendimiento.

Cuadro 4. Parámetros de reacción y rendimientos de los triazoles sintetizados.

Entry	Time (min)	Temperatura °C	Yield %
4A	5	100	96
4B	10	45	99
4C	6	100	96
4D	5	100	91
4E	6	100	92
4F	Espontanea	TA	99
4G	7	80	92
4H	5	80	90
4I	5	100	87
4J	5	100	85
4K	10	100	98
4L	Espontanea	TA	96
4M	10	50	80
4N	10	100	98
4O	5	100	96

Este derivado es relevante debido a la presencia del grupo hidroxilo (OH), que podría facilitar la solubilidad en agua de estos compuestos gracias a su capacidad para formar puentes de hidrógeno. Otro ejemplo es el anillo que incluye el grupo amino N,N-disustituido ($N(CH_3)_2$) en 4M, el cual también es eficaz para formar interacciones asociadas al par de electrones libres del nitrógeno. Finalmente, los compuestos 4D, 4F y 4K, obtenidos en excelentes rendimientos, son ejemplos que demuestran que la reacción de formación de los 1,2,3-triazoles es reproducible y tolera diferentes tipos de sustituciones en el alquino, contribuyendo notablemente a la diversidad estructural de los derivados del 1,2,3-

triazol. Se destaca que no se produjeron regioisómeros en la posición 5 del triazol, lo que demuestra la selectividad de la reacción de ciclación, a pesar de que los alquinos poseían diferentes sustituyentes. Se puede afirmar que las reacciones fueron bastante limpias, dado que se pudieron eliminar impurezas de manera sencilla mediante cromatografía en capa delgada (CCF) y cromatografía ultrarrápida (CUR); todos los triazoles formaron cristales. Estos resultados demuestran el amplio alcance de esta metodología, que abarca un conjunto estructuralmente diverso de alquinos. Los resultados confirman el mecanismo en medio etanólico, en el cual el Cu(II) se reduce a Cu(I), la especie catalíticamente activa. El Cu(I) se coordina con el alquino terminal, formando un complejo π que acidifica el protón terminal del alquino, lo que permite su desprotonación y la formación de un acetiluro de cobre ($\text{Cu}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$). La azida se aproxima al complejo acetiluro de cobre y se produce una cicloadición 1,3-dipolar concertada, dando lugar a un intermedio metalado cíclico (metal-triazol). El triazol coordinado se protona, liberando el 1,4-disustituido-1,2,3-triazol y regenerando el catalizador Cu(I) para otro ciclo. El uso del catalizador de cobre dirige la reacción exclusivamente hacia el isómero 1,4, gracias a la activación específica del alquino y a la orientación espacial impuesta por el centro metálico (ver Figura 3). La eficiencia observada en el sistema se ve aún más favorecida por el uso de microondas, que acelera la reacción y reduce drásticamente los tiempos de reacción (5–10 min). Finalmente, la estructura y la formación del anillo 1,2,3-triazol se elucidaron y confirmaron mediante el análisis de espectros IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y espectros bidimensionales de los 15 compuestos (ver Figura 12).

Un ejemplo de elucidación y caracterización de las estructuras de los compuestos 4A-O se presenta para el compuesto denominado 1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4I). Este compuesto fue seleccionado debido a su alto grado de pureza, lo que lo convierte en un modelo ideal para ilustrar la elucidación completa de los triazoliderivados en todas las etapas de síntesis.

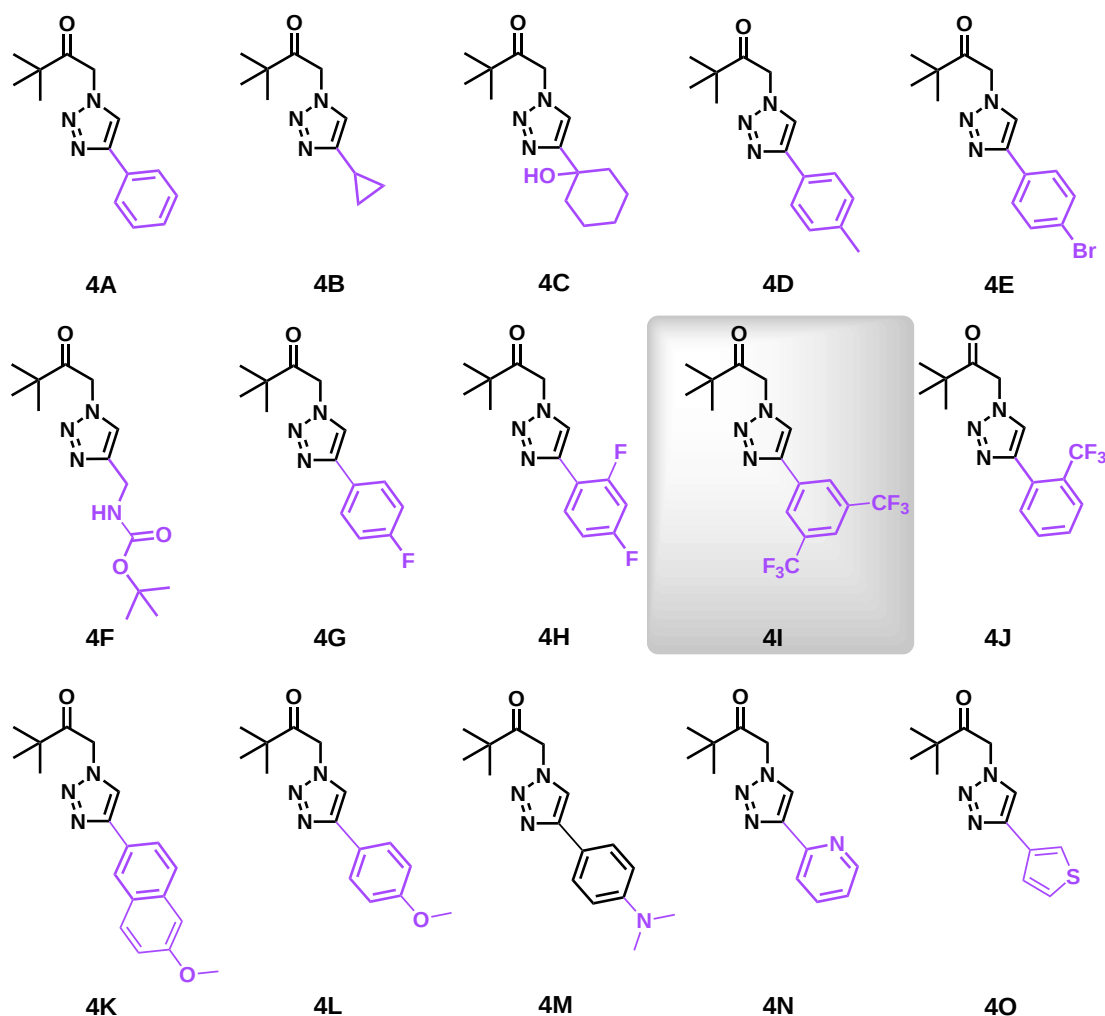


Figura 12. Estructuras de los 1,2,3-triazoles obtenidos.

El análisis del espectro de infrarrojo (Figura 13) del compuesto 4I revela un conjunto de bandas que confirman la presencia de los principales grupos funcionales observados en la estructura propuesta. La banda intensa a 1725 cm^{-1} se atribuye a la vibración de tensión del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), característica de una cetona alifática. En la región de $3100\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ se observan señales débiles a 3152 y 3094 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos C-H del anillo aromático, mientras que la señal a 2975 cm^{-1} se asocia a los estiramientos C-H alifáticos de los grupos metilo. Una señal de relevancia aparece a 1618 cm^{-1} , correspondiente a vibraciones $\text{C}=\text{C}$ del anillo aromático, mientras que las bandas a 1475 , 1382 y 1326 cm^{-1} reflejan deformaciones (C-H) tanto alifáticas como aromáticas, junto con contribuciones del grupo trifluorometilo (CF_3). La

observación más significativa de este análisis es la desaparición del estiramiento fuerte en la región de 2000 cm^{-1} , que corresponde a la absorción del enlace $\text{N}=\text{N}$ del grupo azido; esto indica que dicho grupo se eliminó al formarse el anillo de triazol. El anillo de triazol genera una banda característica en la región de 1559 cm^{-1} , atribuida a las vibraciones de estiramiento $\text{C}=\text{N}$ y $\text{N}=\text{N}$ conjugadas, propias de estos heterociclos aromáticos. En la zona de $1200\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$, las bandas a 1164 , 1118 y 1058 cm^{-1} corresponden a estiramientos $\text{C}-\text{F}$, característicos de los sustituyentes trifluorometilo. Las señales a 1016 , 901 y 814 cm^{-1} se relacionan con modos de deformación del anillo aromático, mientras que las bandas a 727 , 700 y 681 cm^{-1} indican un patrón de sustitución meta-disustituido en el anillo bencénico. El resto de las señales observables corresponde a todas las vibraciones y flexiones de los enlaces $\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{C}$, $\text{C}-\text{F}$, $\text{C}=\text{N}$ y $\text{C}-\text{O}$, tanto fuera del plano como fuera del plano.

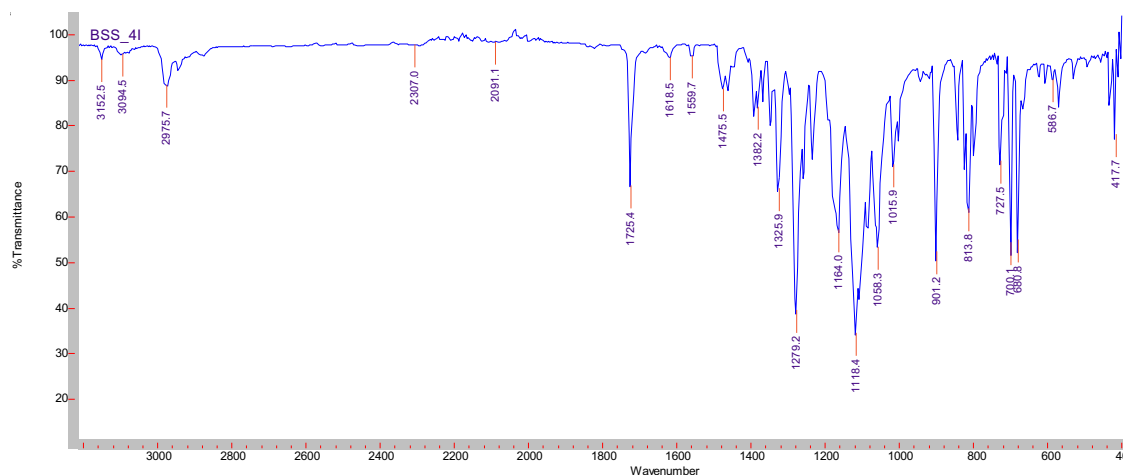


Figura 13. Espectro de infrarrojo (IR) del triazol **4I**.

En el espectro de RMN ^1H (Figura 14), se identificaron tres señales características en la región aromática. La señal en δ 8.30 (singlete, 2H) se asigna a los protones H14 y H16 del anillo aromático, que son simétricos y, por ende, químicamente equivalentes. Estos protones experimentan un desplazamiento hacia campo bajo por el efecto desactivante y deslocalizador de los sustituyentes $-\text{CF}_3$. La señal en δ 8.03 (singlete, 1H) corresponde al protón H12, ubicado en el anillo triazólico, mientras que la señal en δ 7.83 (singlete,

¹H) se atribuye a H18, el protón en posición para del anillo aromático. La diferenciación de estos tres protones aromáticos es coherente con el patrón de sustitución 3,5-disustituido, típico de sistemas con sustituyentes como los –CF₃. En la región alifática destaca un singulete en δ 5.49 correspondiente a los dos protones del grupo CH₂ (H6) que conecta el núcleo triazólico con el carbonilo de la cetona. El desplazamiento hacia campos bajos se atribuye a la desprotección electrónica inducida por la cercanía del grupo carbonilo y del sistema heteroaromático. Finalmente, en δ 1.32 aparece un singulete que integra para nueve protones, asociado a los tres grupos metilo equivalentes del grupo tert-butilo.

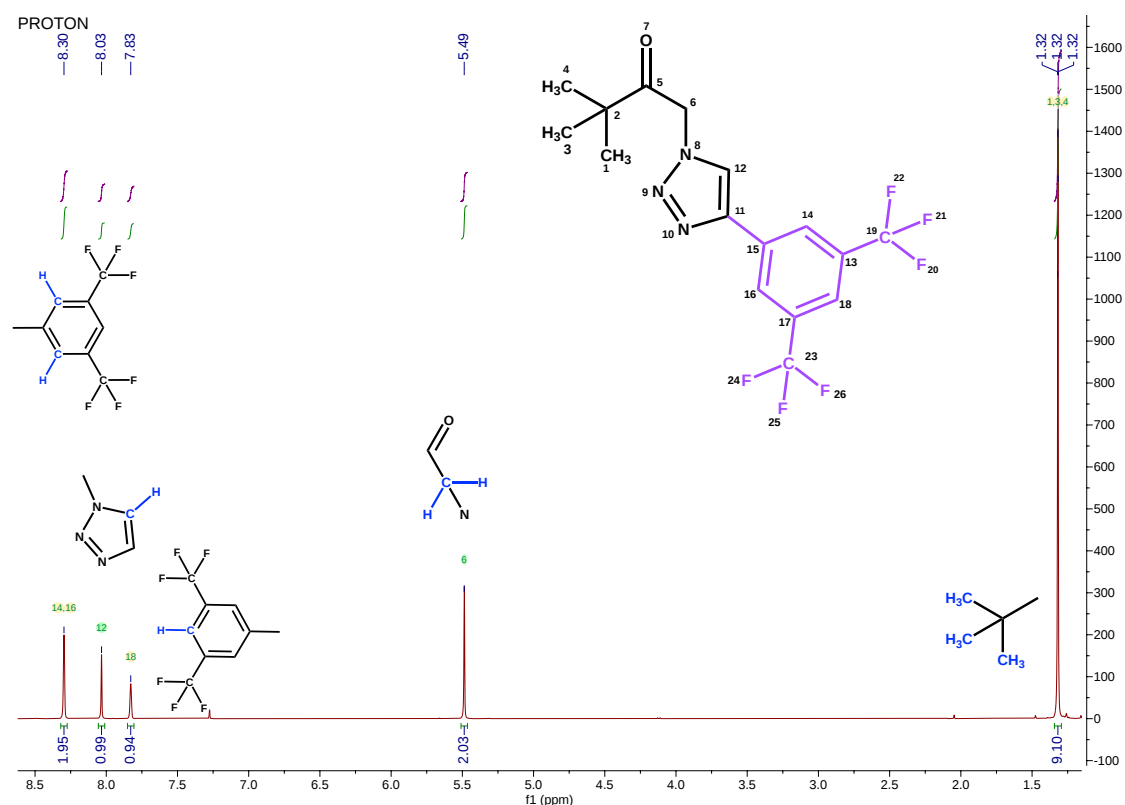


Figura 14. Espectro de RMN ¹H de 4I.

El espectro de RMN ¹³C (Figuras 15 y 16) del compuesto 4I muestra señales coherentes con la estructura esperada del triazol 1,4-disustituido. En primer lugar, se identifica una señal intensa en δ 205.84, correspondiente inequívocamente al carbono del carbonilo (C5). Este desplazamiento característico es típico de cetonas alifáticas no conjugadas. En la región de δ 145.33 se observa la señal

del carbono C11, asignada al carbono C-N del anillo triazólico, que se desplaza hacia el campo bajo debido a la deslocalización electrónica en el sistema heteroaromático. La señal en 132.71 corresponde al C15 del carbonilo que une el triazol y el bencilo. Las señales en δ 132.33 (cuarteto) se atribuyen a los carbonos C13 y C17, correspondientes a los carbonos del anillo aromático, directamente unidos a los grupos trifluorometilo (CF_3). El acoplamiento con los átomos de flúor (spin $\frac{1}{2}$) genera el patrón de cuarteto característico de este tipo de sustituyentes, con una constante de acoplamiento de 101 Hz. En la región comprendida entre δ 128 y 118, se observan múltiples señales correspondientes a los carbonos aromáticos del anillo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo. Estos desplazamientos están en campos más bajos (downfield). Las señales a δ 125.72 y 125.60 corresponden a los carbonos C14 y C16, en posición orto del fenilo, que aparecen como un cuarteto. Este patrón se debe a la simetría y a los acoplamientos de largo alcance con protones aromáticos y los CF_3 vecinos. La señal en 122.63 ppm aparece como un singulete y se atribuye al carbono C12, que se encuentra directamente unido al triazol (posición de acoplamiento débil o nulo con los grupos CF_3 y H), lo que explica la ausencia de multiplicidad observable. En el rango entre 121.50 y 121.65 ppm se observan siete señales estrechas (hepteto): 121.68, 121.65, 121.61, 121.57, 121.53, 121.50 y 121.45 ppm. Este patrón se atribuye al carbono C18, ubicado entre ambos grupos CF_3 . La proximidad y orientación de ambos grupos fluorados generan acoplamientos magnéticos no equivalentes con los seis átomos de flúor vecinos, lo que produce una multiplicidad compuesta que puede interpretarse como una serie de múltiples cuasiacoplamientos o como un colapso parcial de señales amplificadas por efecto de segundo orden. Este patrón puede considerarse una superposición no resuelta de señales generadas por acoplamientos largos con los CF_3 adyacentes.

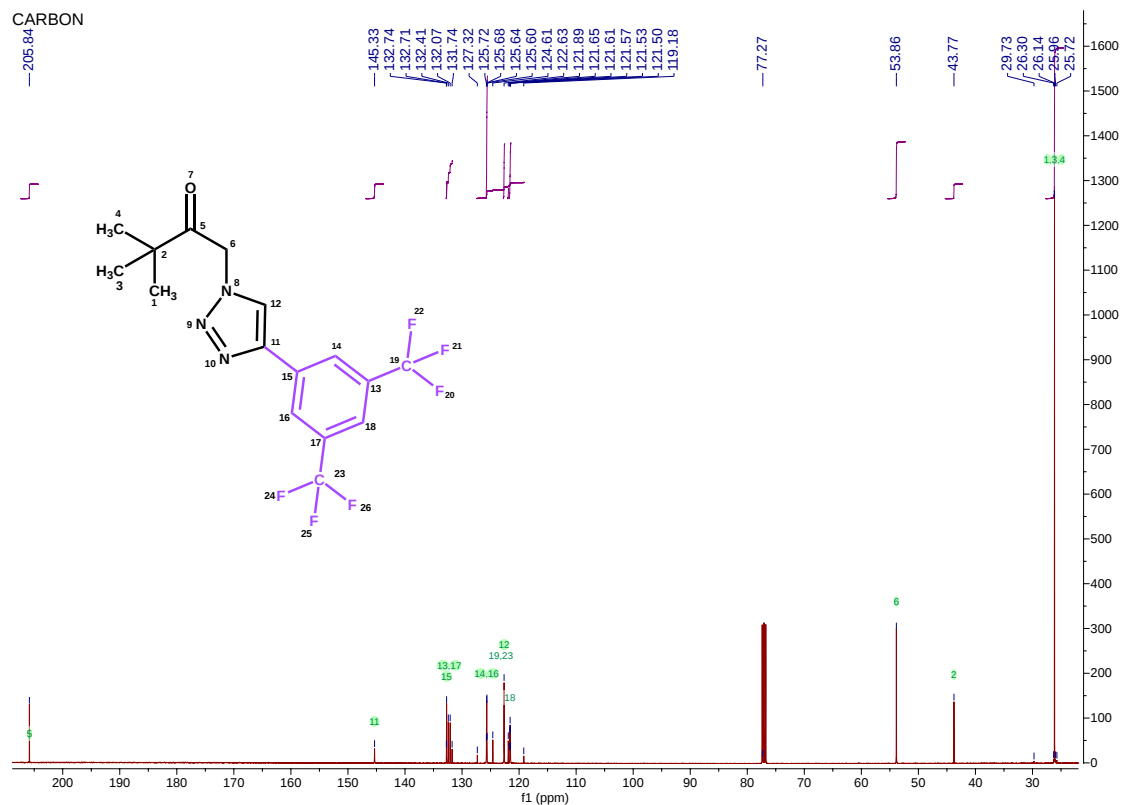


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C de 41.

En el intervalo de 127.32, 124.61, 121.89 y 119.18 ppm, se observa un cuarteto característico que se atribuye a los carbonos C19 y C23, es decir, a los carbonos centrales del grupo CF_3 . Esta multiplicidad se debe al acoplamiento directo con los tres átomos de flúor ($^1\text{J C-F}$), lo que genera una separación típica de cuatro picos con intensidades relativas 1:3:3:1. La separación total de este cuarteto es de aproximadamente 8.14 ppm y, dado que el espectro fue adquirido a 101 MHz, corresponde a una constante de acoplamiento de 821 Hz. Este valor se encuentra dentro del rango alto de los acoplamientos uno a uno ($^1\text{J C-F}$) y es consistente con el fuerte carácter electronegativo del flúor, así como con la geometría rígida del grupo trifluorometilo. La observación de este cuarteto respalda la presencia y la posición correctas de los CF_3 en la estructura del compuesto. En el entorno alifático, destaca la señal en δ 53.86, correspondiente al carbono metilénico (C6) que conecta el triazol con el grupo carbonilo, la cual se desvia a campo bajo por su proximidad al grupo carbonilo y al anillo triazólico. Asimismo, el carbono terciario (C2), que une el grupo tert-butilo con la cetona, aparece en δ 43.77 y la

señal en δ 26.14 corresponde a los carbonos metílicos equivalentes (C1, C3 y C4) del grupo tert-butilo.

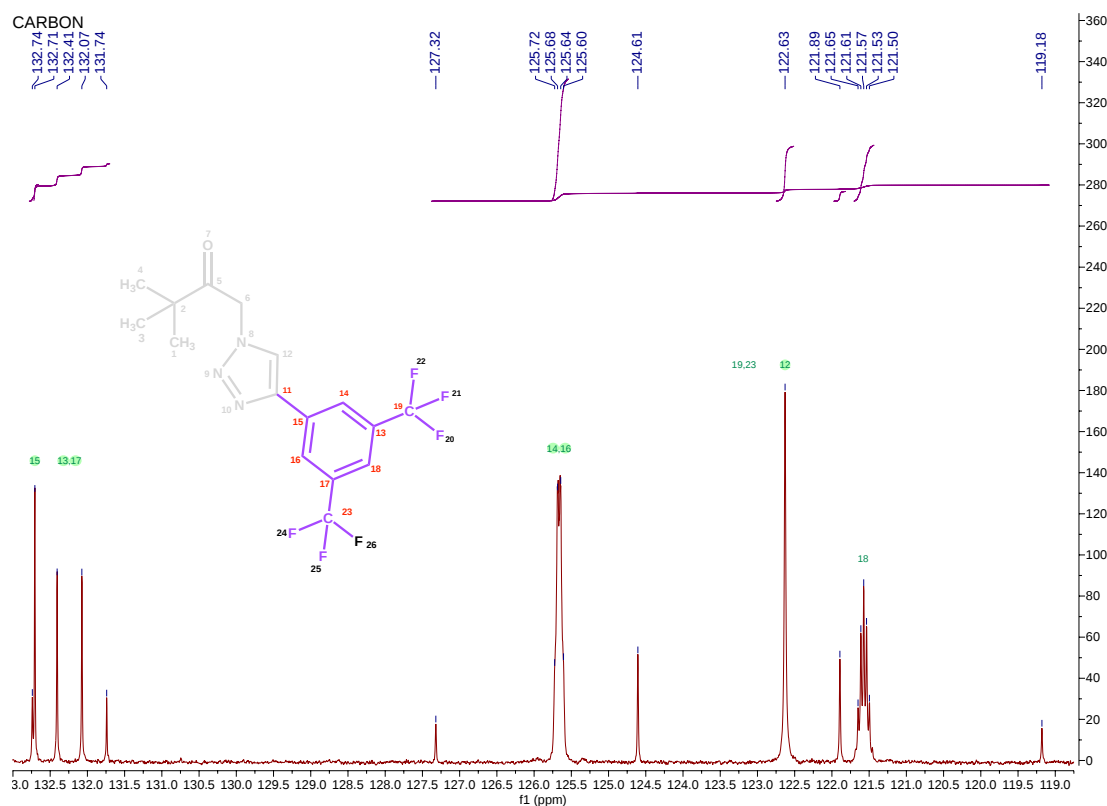


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C de 4I zona aromática (119 a 133 ppm).

El espectro DEPT-135 (Figura 17) se utilizó para clasificar los tipos de carbono en el espectro de ^{13}C , distinguiendo entre CH_3 , CH , CH_2 y C cuaternarios, confirmando así las señales asignadas en el espectro RMN ^{13}C . El espectro de HSQC (Figuras 18 y 19) permitió establecer la conectividad entre protones y sus carbonos directamente enlazados ($^1\text{J C-H}$), lo cual fue particularmente útil para confirmar las asignaciones de grupos alquilo y metileno, así como de los protones aromáticos. En la región alifática, se identificó una única señal de acoplamiento para los protones de los tres grupos metilo equivalentes (CH_3) en δ 1.32, que correlacionan claramente con los carbonos C1, C3 y C4 en δ 26.14. Esta coincidencia espectral entre los tres carbonos indica que se trata de metilos químicamente equivalentes en un sistema simétrico, típico del fragmento t-butilo.

El protón del grupo metileno (CH_2) aparece en 5.49 ppm y se correlaciona inequívocamente con el carbono C6 en 53.86 ppm.

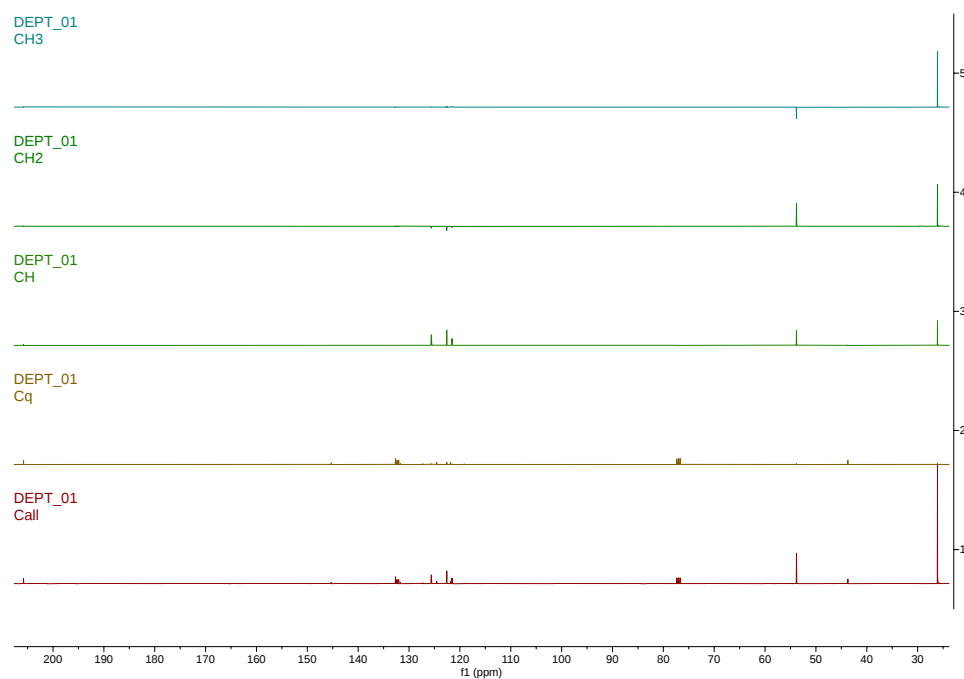


Figura 17. Espectro DEPT de **4I**.

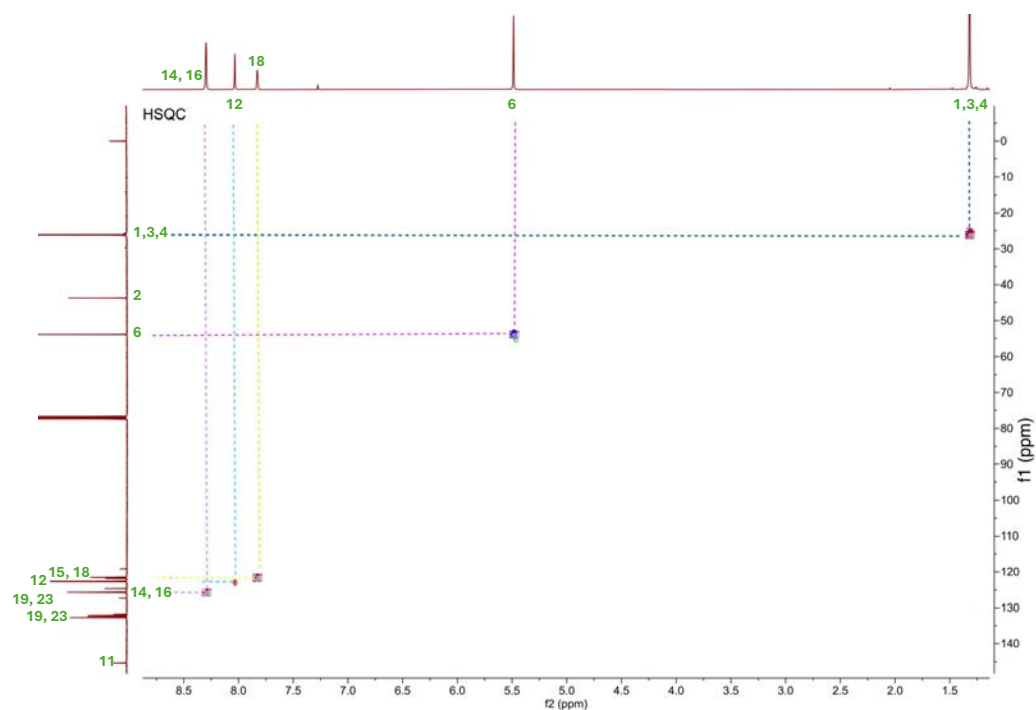


Figura 18. Espectro HSQC de **4I**.

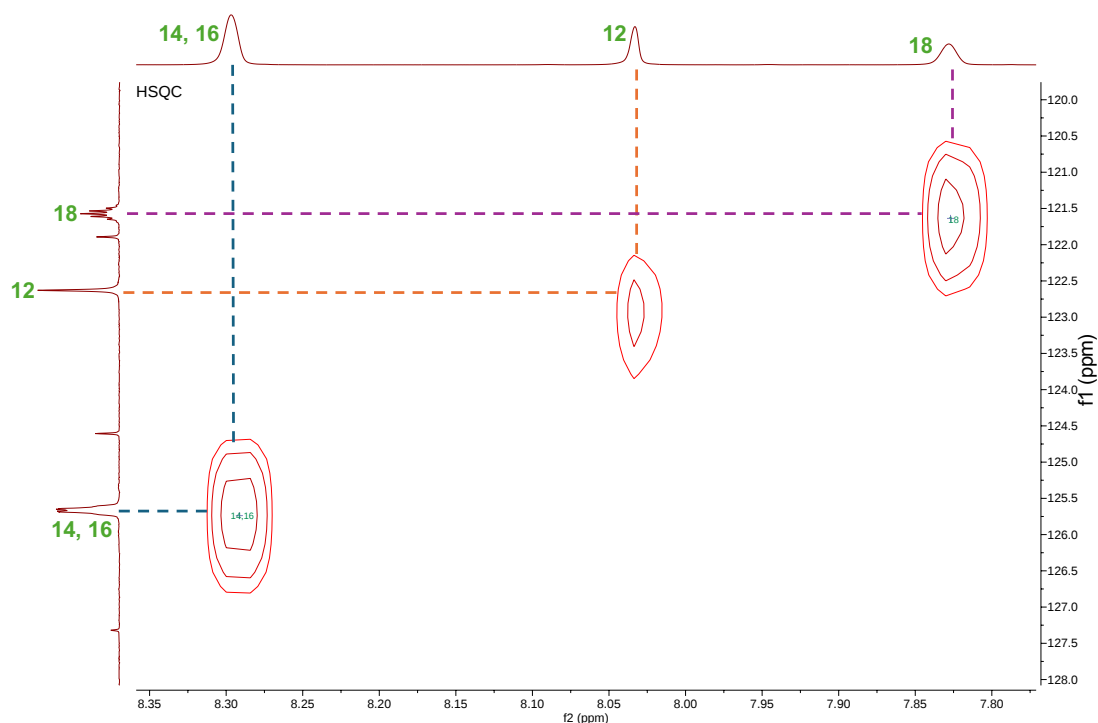


Figura 19. Espectro HSQC donde se encuentran las señales de la zona aromática de 4I.

En cuanto a los protones aromáticos, se identificaron tres señales claras. El protón en 8.03 ppm (H-12) se correlaciona con el carbono C12 en 122.63 ppm, lo que confirma su posición adyacente al anillo triazol. Dos protones superpuestos en 8.30 ppm (H-14 y H-16) muestran correlaciones con los carbonos C14 y C16, ambos en δ 125.66, lo que confirma su ubicación.

Respecto a los grupos CF_3 , el protón en δ 7.83 (H-18) se correlaciona con C18 en el rango entre δ 121.50 y 121.65 (hepteto), correspondiente al carbono más influido por la densidad electrónica de los grupos trifluorometilo, lo que confirma la ubicación de los átomos de hidrógeno respecto a su carbono. El análisis del espectro HMBC (Figuras 20 y 21) muestra la interacción a tres y cuatro enlaces entre hidrógeno y carbono, proporcionando información estructural relevante entre protones y carbonos no directamente enlazados, lo que permitió confirmar la conectividad entre fragmentos funcionales.

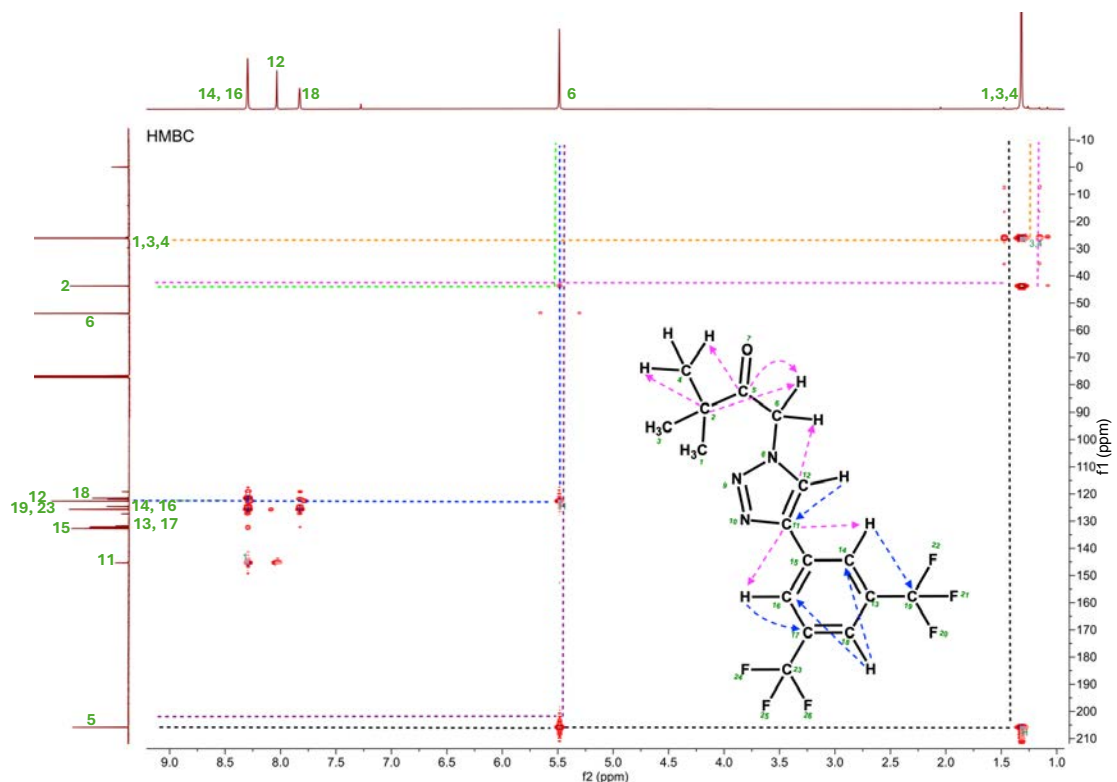


Figura 20. Espectro HMBC de **4I**.

En la región alifática se observan correlaciones entre los protones equivalentes del grupo t-butilo (H_3 , 1.32 ppm) y el carbonilo C5 (δ 205.82). También se observan correlaciones propias de los carbonos de los metilos C1, C3 y C4 (δ 26.14) con los protones a 1.32 ppm. Otra correlación importante ocurre entre los protones mencionados y el carbono cuaternario del tert-butilo C2 (δ 43.77). Una de las correlaciones más relevantes ocurre entre los protones del metileno (CH_2) H-6, δ 5.49, con C12 (δ 122.63), lo que indica y confirma la formación del anillo de triazol; asimismo, presenta correlaciones con C5 y los metilos del tert-butilo, validando así la unión entre la parte de la pinacolona y el triazol. A campo bajo en la región aromática, el protón H-12 (δ 8.03) mostró una correlación a tres enlaces con el carbono cuaternario del triazol C11 (δ 145.32), lo que respalda la conectividad entre el anillo triazol y el anillo aromático. Los protones H-14 y H-16 (δ 8.30) del anillo aromático mostraron correlaciones múltiples con C11 (δ 145.32) del triazol (3J), con C14 y C16 (δ 125.66) (1J) del mismo anillo aromático y, finalmente, con C18, C19 y C23 (3J), todos pertenecientes al trifluorometilo.

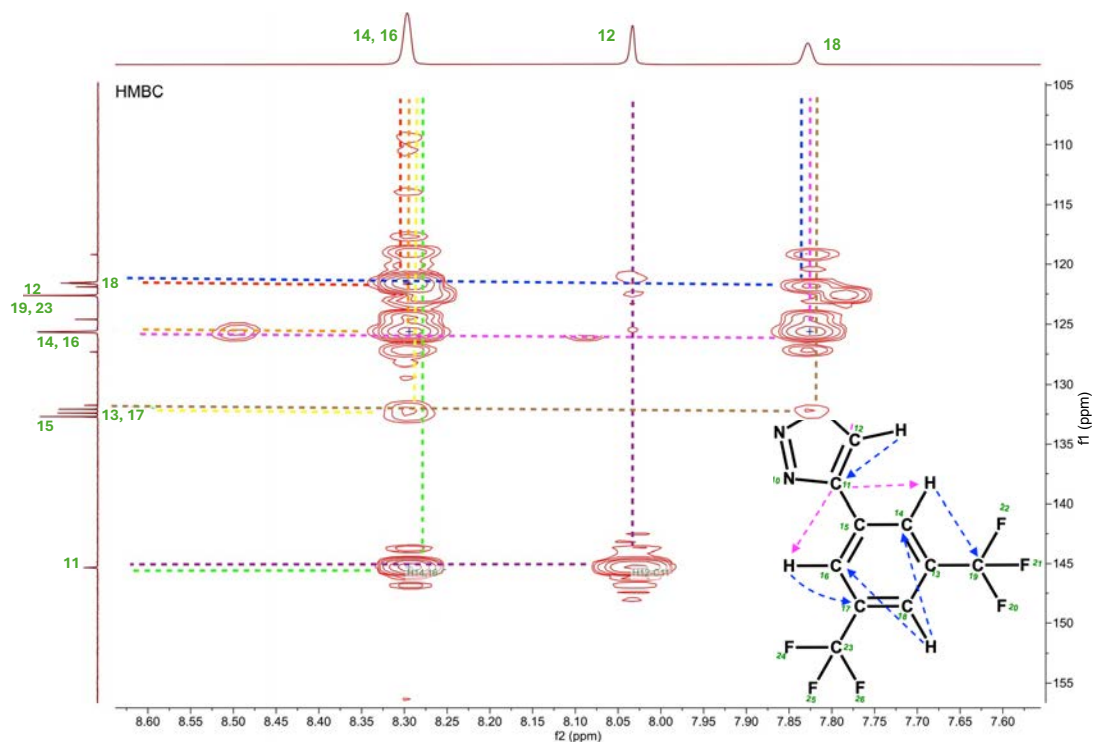


Figura 21. Espectro HMBC donde se encuentran las señales de la zona aromática de 4I.

Asimismo, el protón H-18 (δ 7.83), un singulete característico de este tipo de sustitución, mostró correlaciones con C14 y C16 del sistema aromático, y con C19 y C23, que portan los grupos $-\text{CF}_3$, lo que respalda la disposición meta-sustituida 3,5-bis(trifluorometil) en el anillo de benceno. Aunque los átomos de flúor no se detectan en HMBC estándar, los carbonos C19 y C23 (δ ~123), que llevan grupos trifluorometilo, mostraron correlaciones de ^3J con los protones del sistema aromático (H-14, H-16 y H-18), lo que reafirma su posición meta respecto a dichos hidrógenos. El espectro ^1H - ^1H COSY (Figura 22) permitió identificar los acoplamientos escalares ($^3\text{J}_{\text{HH}}$) entre protones vecinos y, en este caso particular, confirmó las siguientes correlaciones: H_3 (δ 1.32) del grupo t-butilo mostró correlaciones cruzadas débiles entre sí (1, 3, 4), lo cual es característico de protones equivalentes de grupos metilo acoplados a un mismo carbono central. Este patrón fue redundante debido a la simetría del sistema, pero resultó útil para confirmar la equivalencia de los tres grupos CH_3 . En la región aromática,

se observaron correlaciones entre H-14, H-16 y H-18, lo cual es consistente con un anillo meta-disustituido 3,5-bis(trifluorometilado).

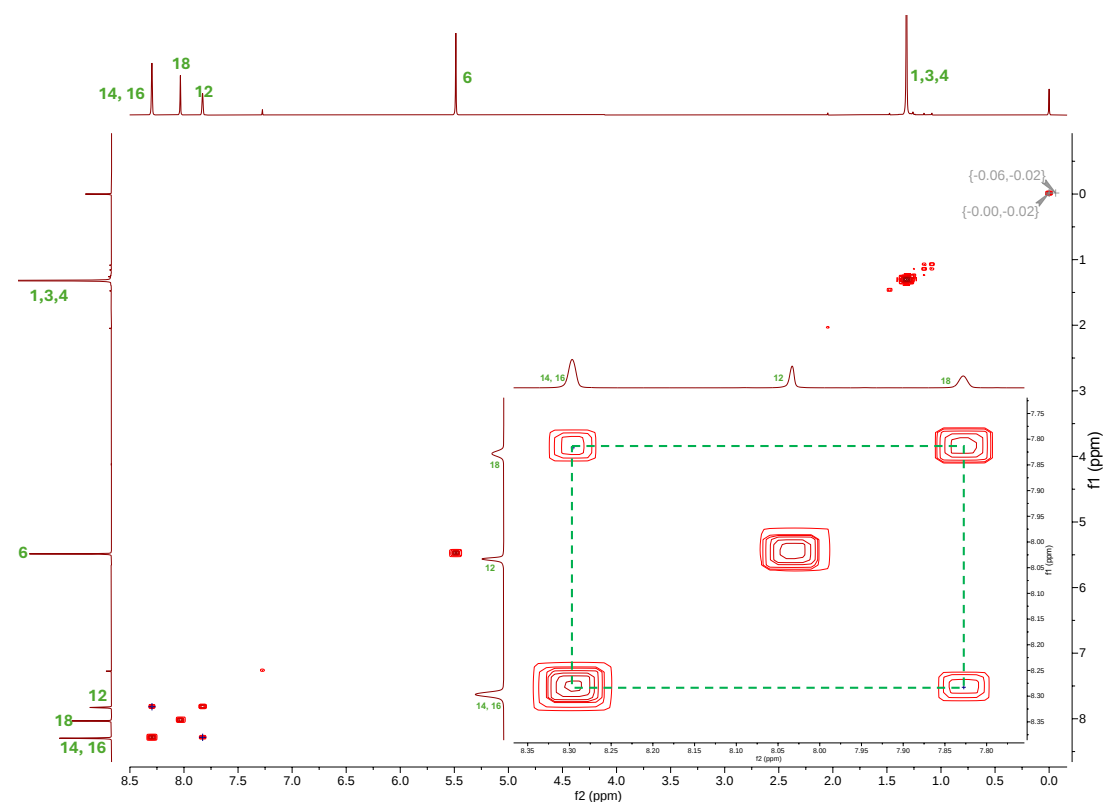


Figura 22. Espectro COSY y zona ampliada donde se encuentran las señales de la zona aromática de **4I**.

3.5.3 Síntesis de clorofeniltriazolilcetonas

Como se describió en la metodología, en la etapa III (Figura 7) se sintetizaron quince nuevos compuestos denominados “clorofeniltriazolilcetonas”. Inicialmente, la mezcla de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 , pero no se obtuvo el producto deseado (**6**), a pesar de que la reacción se dejó en intervalos de tiempo variables (4–144 h). Tras estos ensayos, se introdujo una base para poder formar el ion nucleofílico, extrayendo el protón en posición alfa al carbonilo del fragmento de pinacolona. Debido a que las bases fuertes que se pretendía usar son solubles en agua, fue necesario emplear también un agente de transferencia de fase para que la reacción se llevase a cabo. Al combinar una disolución acuosa de NaOH al 50 %, CH_2Cl_2 y TBAI (o TB Al, según convenga la nomenclatura empleada en el laboratorio), se observó que la materia prima desaparecía y, mediante

cromatografía en capa fina (CCD), se pudo visualizar la formación de nuevos productos. Este monitoreo se realizó durante el tiempo necesario hasta que no se observó la materia prima (triazoles **4**) y se constató el consumo total de esta. A partir de estos ensayos, se lograron determinar las condiciones óptimas de reacción (Cuadro 5, entrada 10), las cuales se aplicaron a todos los triazoles (**4A–O**) obtenidos anteriormente, lo que resultó en la generación de los 15 nuevos triazoles denominados clorofeniltriazolilcetonas (**6A–O**, Figura 23).

Cuadro 5. Condiciones de reacción y optimización de la síntesis de clorofeniltriazolilcetonas.

Entrada	Solvente	Catalizador	Base	Tiempo	Rendimiento %
1	CH ₂ Cl ₂	NA	NA	4 h	0%
2	CH ₂ Cl ₂	NA	NA	24 h	0%
3	CH ₂ Cl ₂	NA	NA	144 h	0%
4	EtOAc	NA	NA	24 h	0%
5	EtOAc	Calor	NA	24 h	0%
6	CH ₂ Cl ₂	TBAI	NaHCO ₃	24 h	0%
7	CH ₂ Cl ₃	TBAI	K ₂ CO ₃	24 h	0%
8	EtOAc	TBAI	K ₂ CO ₃	24 h	0%
9	CH ₂ Cl ₃	TBAI	NaOH	4 h	60%
10	CH₂Cl₅	TBAI	NaOH	5 h	85%
11	CH ₂ Cl ₆	TBAI	NaOH	6 h	80%
12	CH ₂ Cl ₇	TBAI + Calor	NaOH	30 min	40%
13	CH ₂ Cl ₈	TBAI + Calor	NaOH	1 h	20%
14	CH ₂ Cl ₉	TBAI	NaOH	24 h	75%
15	CH ₂ Cl ₁₀	TBAI + Exceso de 5	NaOH	3 h	75%
14	CH ₂ Cl ₆	TEAI	NaOH	6 h	5%

Luego de los ensayos y pruebas de reacción a microescala, la reacción se escaló a cantidades 20 veces mayores, con un rendimiento mínimo del 75% para el

compuesto **6M**. Cabe destacar que, a pesar de ser la reacción clave para incrementar la diversidad estructural de los 1,2,3-triazolilderivados, los rendimientos oscilaban entre el 75% y el 85% (Cuadro 6). Este aspecto es relevante debido al tipo de reacción utilizada; la reacción, conocida como sustitución bencílica, se llevó a cabo en un sistema bifásico, combinando una fase orgánica (CH_2Cl_2) con una fase acuosa de NaOH al 50%. Este entorno heterogéneo fue diseñado para facilitar la generación selectiva del nucleófilo en la fase acuosa y su posterior transferencia a la fase orgánica, donde se encontraba el electrófilo (cloruro de 4-clorobencilo, 5).

Primero, al adicionar NaOH al 50%, que es una base fuerte, se genera la desprotonación del CH_2 , formando un carbanión estabilizado (enolato parcial) que actúa como nucleófilo. Esta desprotonación ocurre en la fase acuosa gracias a la solubilidad de NaOH. El TBAI desempeña la función de catalizador de transferencia de fase (PTC). Esta sal cuaternaria presenta una parte lipofílica (el catión tetrabutilamonio) y otra polar (el anión yoduro), lo que le permite interactuar con ambos disolventes y con los iones presentes.

En este caso, el TBAI forma un ión par con el carbanión generado, encapsulándolo y facilitando su transporte desde la fase acuosa hacia la fase orgánica (CH_2Cl_2), donde se encuentra el electrófilo (cloruro de 4-clorobencilo), que es poco soluble en agua. Una vez en la fase orgánica, el carbanión ataca directamente al carbono bencílico activado del cloruro de 4-clorobencilo, desplazando el ión cloruro mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ concertada. Este paso clave da lugar a la formación de un nuevo enlace C–C, que une covalentemente el grupo bencílico al carbono C6 del sistema triazol-pinacolona. El producto resultante es una clorofeniltriazolilcetona **6A-O**, que se aísla mediante cromatografía ultrarrápida. Las estructuras de todos los compuestos fueron confirmadas mediante espectroscopía RMN ^1H , RMN ^{13}C y FTIR, con señales que indican la inserción del grupo bencílico. Como se describió anteriormente, se seleccionó el compuesto 6I como modelo para la interpretación espectroscópica y caracterización de los productos **6A–O**.

Cuadro 6. Datos experimentales de la síntesis de los ceto-triazoles.

Entrada	Tiempo (h)	Rendimiento %
6A	4.5	85
6B	5	85
6C	4.5	85
6D	4.5	82
6E	5	85
6F	6	85
6G	4.5	82
6H	5	85
6I	6	85
6J	6	85
6K	96	84
6L	5	84
6M	5	75
6N	4.5	85
6O	6	80

El espectro IR (Figura 24) de **6I** muestra bandas de estiramiento C–H sp^3 de los grupos tert-butilo y metileno en 2979 y 2889 cm^{-1} , y una banda intensa a 1710 cm^{-1} atribuida al carbonilo C=O. En la zona de 1558 a 1492 cm^{-1} se observan las vibraciones C=C/C=N del anillo aromático y triazólico, mientras que en 1397–1275 y 1230–1085 cm^{-1} se asocian con estiramientos C–N y C–F de los grupos CF_3 . Finalmente, las bandas en 856–783 y 681–597 cm^{-1} corresponden a vibraciones fuera del plano de los anillos aromáticos y al enlace C–Cl, en conjunto coherentes con la estructura propuesta.

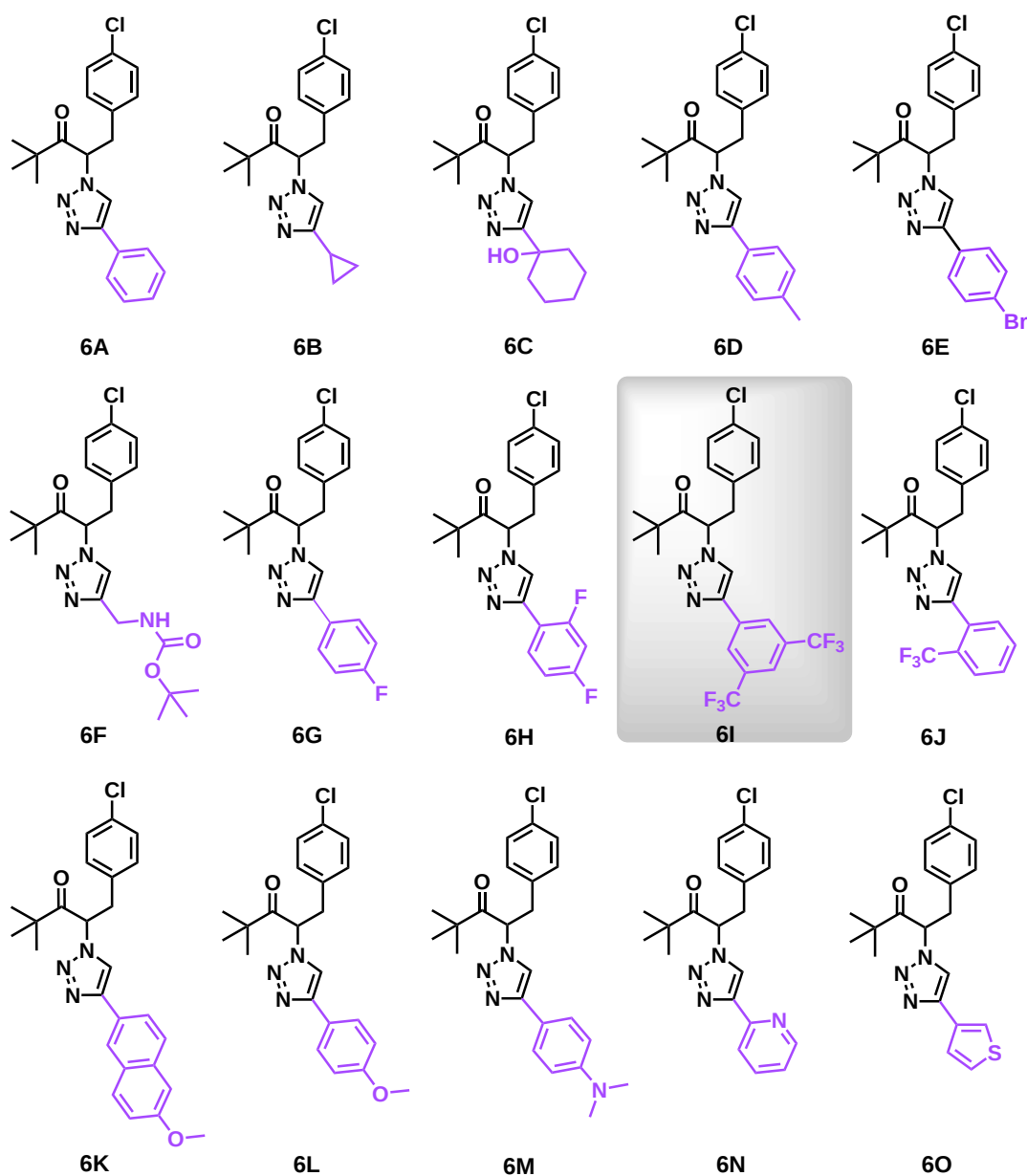


Figura 23. Estructuras de lo clorofeniltriazolilcetonas **6A-O**.

El espectro de RMN ^1H (Figura 25) del compuesto muestra señales características en distintas regiones, que reflejan tanto entornos alifáticos como aromáticos. En la región de campo alto (alifática), se observa un singlete intenso en $\delta = 1.05$, correspondiente a tres grupos metilo equivalentes. Adicionalmente, se presenta una señal en $\delta = 3.19\text{--}3.24$ correspondiente a un acoplamiento doble de doble (dd), que integra para un protón. De manera similar, se observa un sistema exactamente igual para la señal entre $3.42\text{--}3.47$ ppm, correspondiente a

un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) del sistema bencílico; esta señal es contundente para la confirmación del éxito de la reacción. Otra señal, bien definida en $\delta = 6.15$ – 6.17 , corresponde a un triplete que se atribuye a un protón (CH) desplazado, debido al acoplamiento con los hidrógenos del CH_2 bencílico, y se asocia al protón adyacente al grupo carbonilo y vinculado al nitrógeno del triazol.

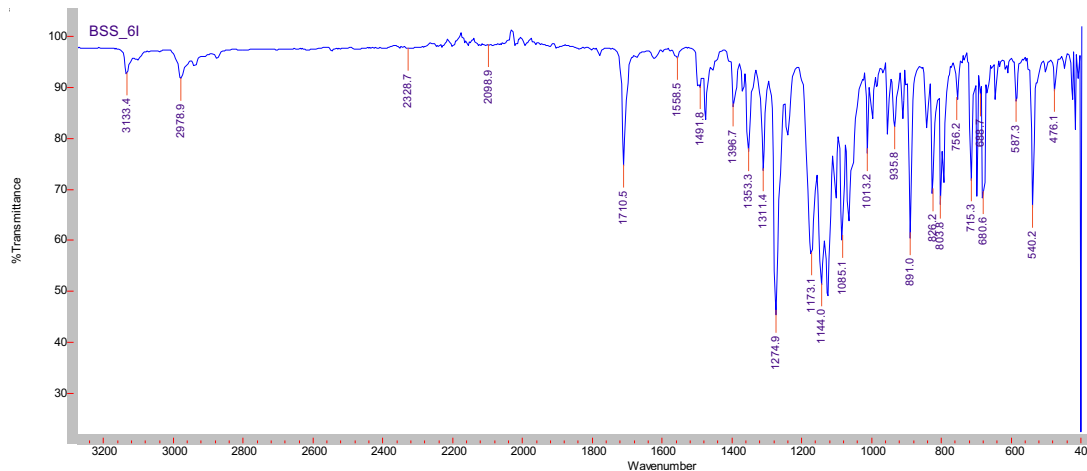


Figura 24. Espectro de infrarrojo (IR) del triazol **6I**.

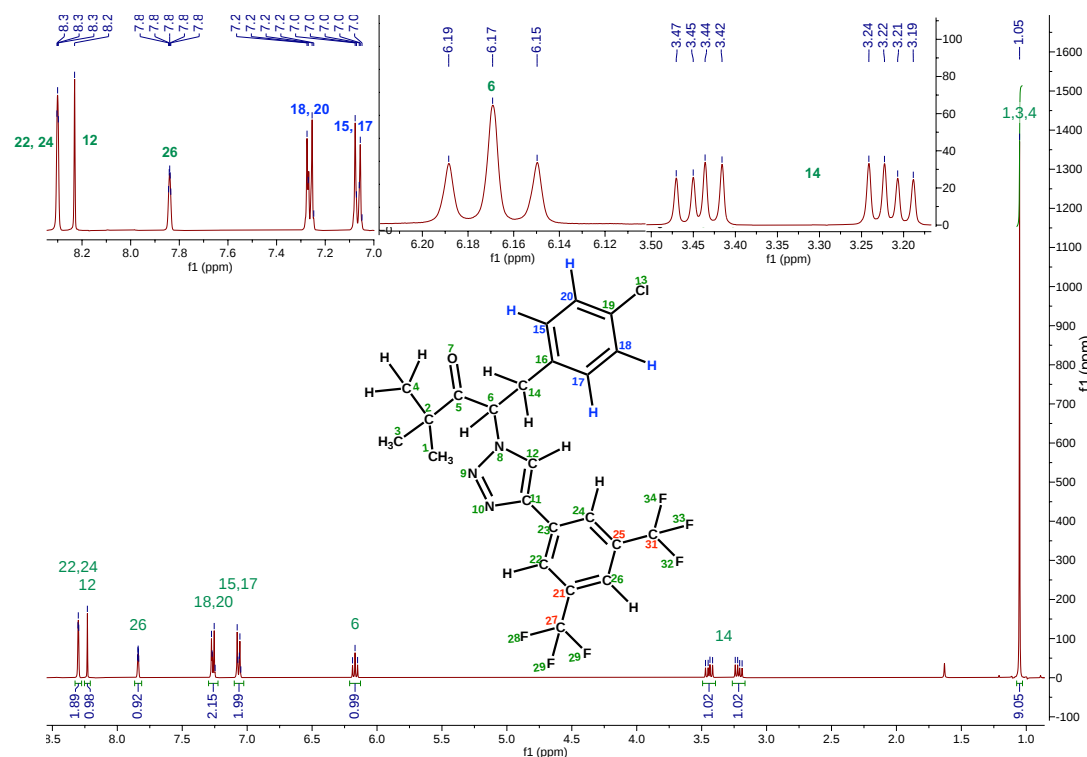


Figura 25. Espectro de RMN ^1H de **6I**

En la región aromática, se distinguen varias señales entre $\delta = 7.07$ y 8.30 . Las señales nuevas y destacables a $\delta = 7.05$, 7.08 , 7.25 y 7.27 (2H) corresponden a un anillo aromático para-disustituido, mientras que la señal a $\delta = 8.30$, un singlete de 2H, corresponde a H22 y H24 del bencilo meta-disustituido 3,5 CF₃. La señal en $\delta = 8.23$, un singlete de 1H, corresponde a H12 del triazol, mientras que la señal en $\delta = 7.84$, otro singlete de 1H, se atribuye a H26, el hidrógeno en posición para del bencilo meta-disustituido 3,5 CF₃. Es importante destacar que el precursor de **6I** es **4I**, y es evidente que aparecen señales que ya habían sido discutidas para la identificación del triazol **4I**.

El espectro de RMN ¹³C (Figura 26) del compuesto muestra un conjunto bien distribuido de señales. En la región de campo alto ($\delta < 50$), se observa una señal a $\delta = 25.28$, correspondiente a los CH₃ del terciobutilo, y otra a $\delta = 45.32$, que corresponde al carbono cuaternario C2 del terciobutilo. A continuación, se encuentran dos nuevos carbonos: uno en $\delta = 39.18$, que es el único CH₂ del C14, y el otro en $\delta = 62.3$, característico de un CH afectado por la proximidad de grupos electronegativos.

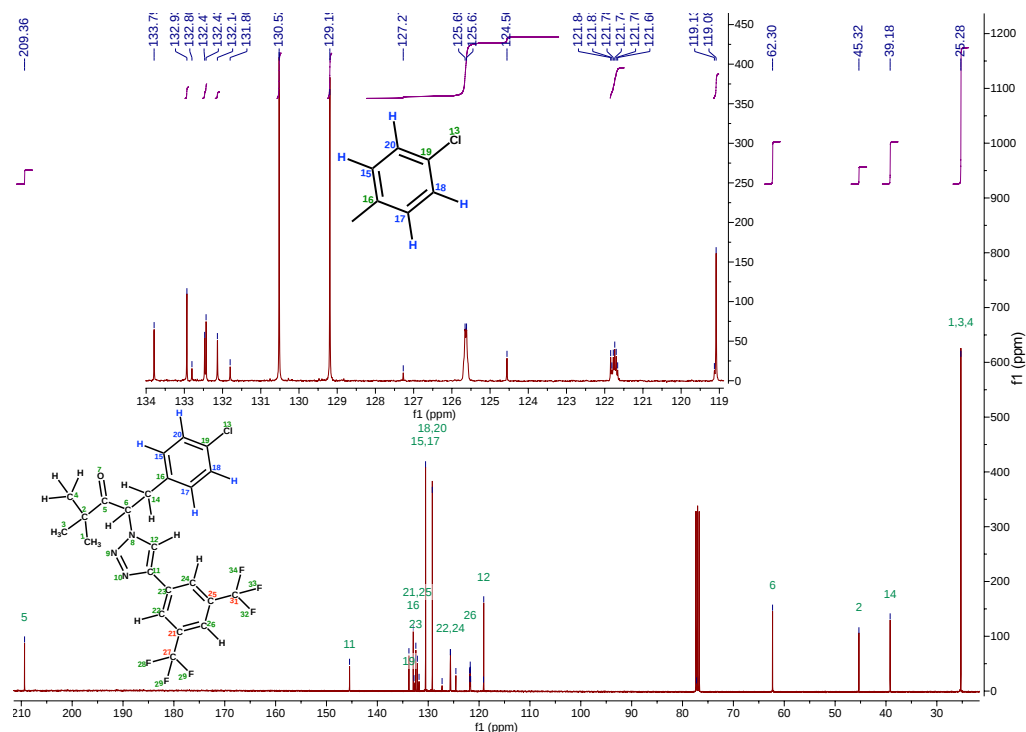


Figura 26. Espectro de RMN ¹³C de **6I**

En la región intermedia ($\delta = 110\text{--}150$) se encuentra la mayoría de los carbonos aromáticos y heterocíclicos. Las nuevas señales de carbonos que aparecen en el espectro son las del clorobenceno para-disustituido, comenzando por los dos carbonos cuaternarios: $\delta = 132.93$ para el C16 y $\delta = 133.79$ para el C19, que se desplace un poco debido al cloro. En $\delta = 129.19$, se encuentra una señal que acopla para 2 y que corresponde a los carbonos C18 y C19; de igual manera, en $\delta = 130.55$ están los carbonos C15 y C17. El resto de los carbonos del bencilo meta-disustituido 3,5 CF₃ se desplazaron mínimamente, por lo que permanecen similares a los del triazol **4I**. Por lo tanto, solo se discutirán sus desplazamientos: C11 = Cq del triazol en $\delta = 145.46$ (singulete), C23 = Cq conector triazol-benceno en $\delta = 132.45$ (singulete), C22 y C24 = CH en $\delta = 125.63$ (doblete), C12 = CH del triazol en $\delta = 119.08$ (singulete), C21 y C25 = Cq del benceno unidos a los CF₃ en $\delta = 131.8$ a 132.8 (cuarteto), y C27 y C31 = Cq de los CF₃ en $\delta = 119.13$ a 127.27 (cuarteto). Finalmente, en campo bajo ($\delta > 190$), se observa a $\delta = 209.36$ el carbono carbonílico de la cetona.

El experimento DEPT (Figura 27) permitió distinguir los tipos de carbonos con protones acoplados. Los grupos metilo (C1, C3, C4; 25,27 ppm) mostraron señales características de CH₃, lo que confirma su identidad. El carbono C6 (C 62,29 ppm) corresponde al CH adyacente al triazol. El carbono bencílico C14 (C 39,18 ppm) aparece como el único CH₂, alineándose con su función de conector entre el anillo bencílico y el triazol. Los carbonos aromáticos con hidrógenos (C12, C15, C16, C18, C20, C22, C24, C26) se presentan como CH, lo que valida su posición en los anillos aromáticos. Finalmente, los carbonos cuaternarios, como los CF₃ o aquellos que sostienen grupos CF₃, aparecen como cuatripletas: el carbono carbonílico C5 (δ 209,36) y los nuevos carbonos C16 y C19 del clorobenceno, que se encuentran en δ 132,9 y 133,7, respectivamente. La combinación de técnicas monopolares y bidimensionales de RMN, junto con el análisis por espectroscopía infrarroja (IR), permitió confirmar de manera sólida la estructura del compuesto **6I**, un triazol bencílico 1,4-disustituido, funcionalizado con un grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo y un fragmento tipo pinacolona.

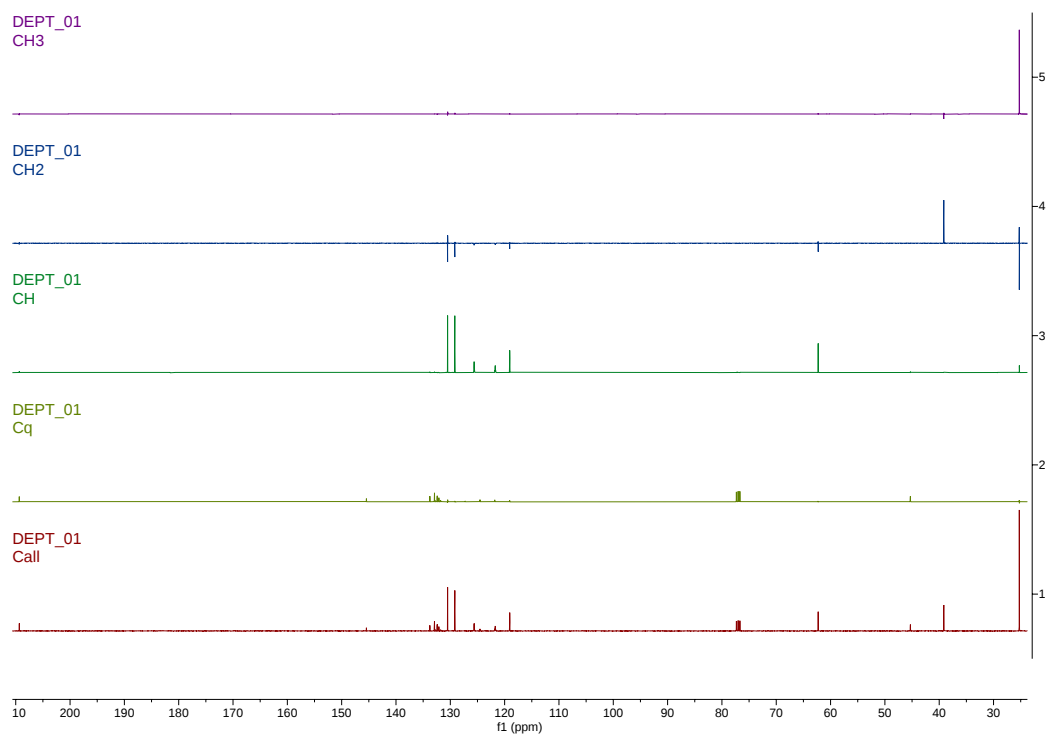


Figura 27. Espectro DEPT de **6I**

El experimento de HSQC (Figuras 28 y 29) permitió establecer correlaciones directas entre protones y carbonos. Las nuevas correlaciones incluyen la del carbono C6 (δ_C 62,29) y su protón correspondiente (δ_H 6,17), que anteriormente era un CH_2 . Una señal destacable es la del único y nuevo CH_2 del cloroetilbenceno, correspondiente al C14 (δ_C 39,18) y a sus protones, que forman el sistema doble de dobles mencionado anteriormente (δ 3,19; 3,21; 3,22; 3,24; 3,42; 3,44; 3,45; 3,47).

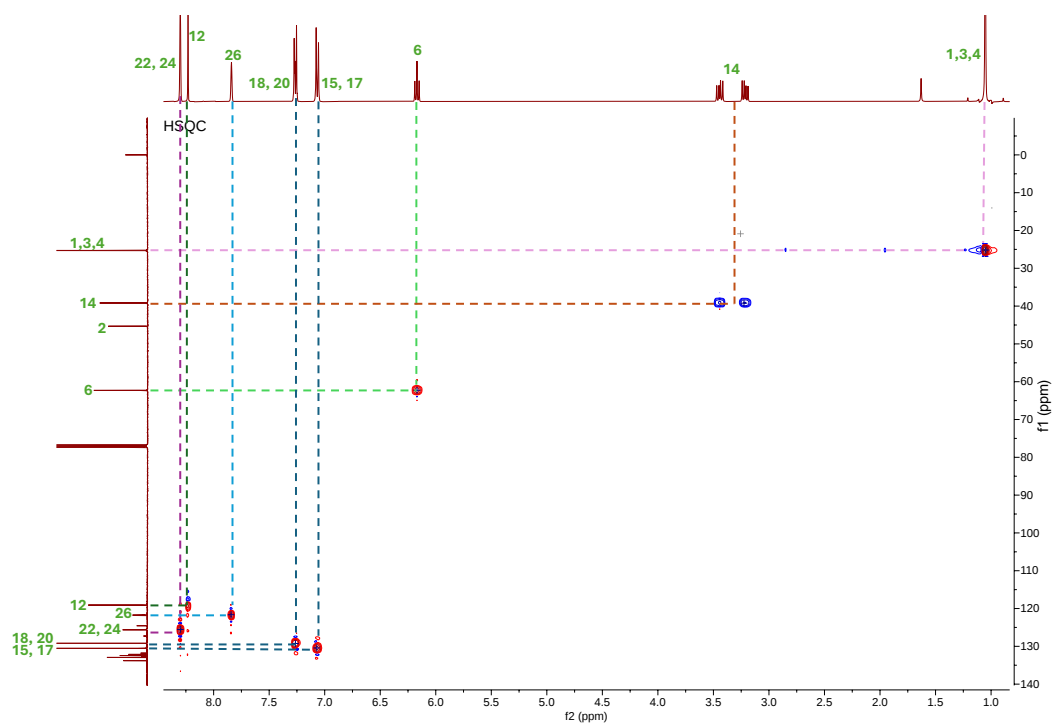


Figura 28. Espectro de HSQC de **6I**

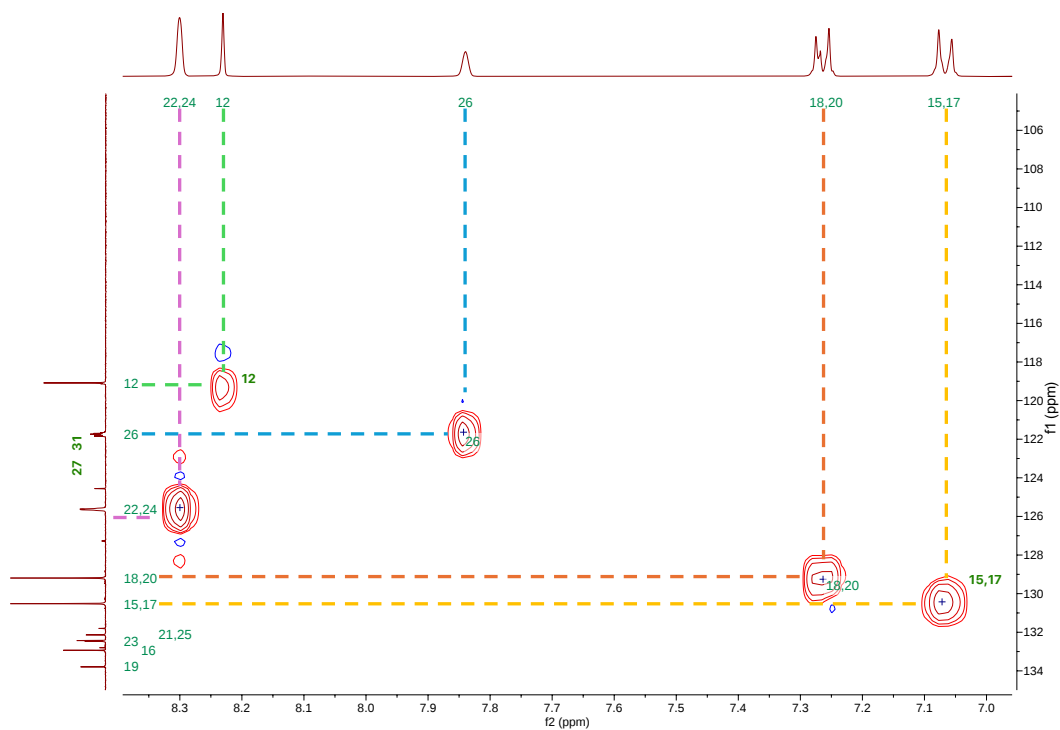


Figura 29. Espectro HSQC zona aromática de **6I**.

Las señales nuevas y relevantes corresponden a un anillo aromático para-disustituido. En el sistema aromático se identificaron nuevas correlaciones bien definidas entre los protones en δ 7,05 y 7,08, acoplados a los carbonos 15 y 17, con 130,55 ppm, y los protones en 7,25 y 7,27, acoplados a los carbonos 18 y 20, con 129,19 ppm, pertenecientes al clorobenceno. El resto de las correlaciones se abordó en el triazol **4I**.

El espectro HMBC (Figuras 30 y 31) permitió establecer las conectividades entre los distintos fragmentos estructurales de **6I**. En primer lugar, el protón metilénico H6 (δ H 6,17), correspondiente al carbono C6 (δ C 62,29), mostró una correlación de dos enlaces con el carbono carbonílico C5 (δ C 209,36), lo que confirma su cercanía directa con la pinacolona. Además, presentó una correlación con C14 (δ C 39,18), el carbono del CH₂ del anillo bencílico clorado, lo que refuerza su papel como puente entre el sistema triazólico y el nuevo sustituyente arílico. Esta triple correlación entre H6, C5 y C14 es decisiva para validar la posición de la sustitución bencílica. Los protones metílicos equivalentes H1, H3 y H4 (δ H 1,05) mostraron correlaciones con C5, lo cual es esperable, ya que estos grupos metílicos están unidos al carbono C2 (δ C 45,32), que, a su vez, está directamente conectado con el carbonilo de la cetona. También se observaron correlaciones con los carbonos vecinos C1, C3 y C4, coherentes con su agrupamiento alrededor del centro quiral de la pinacolona. El protón del triazol (H12, δ H 8,23) mostró una correlación clara con C11 (δ C 145,45), el carbono del anillo triazólico que no porta hidrógeno, lo que permite cerrar el sistema heteroaromático con confianza. Los protones del anillo clorobencílico, como H15, H17 (δ H 7,07) y H18, H20 (δ H 7,26), mostraron correlaciones cruzadas con los carbonos vecinos del anillo aromático (C16, C19, etc.), lo que permitió establecer el patrón de sustitución del anillo clorobencílico. Finalmente, el protón aromático H26 (δ H 7,84), perteneciente al anillo trifluorometilado, mostró correlaciones características con los carbonos vecinos, respaldando la disposición meta-sustituida 3,5-bis(trifluorometil) en el anillo fenílico, como ya se había discutido anteriormente en el triazol **4I**.



Figura 30. Espectro bidimensional HMBC de **6I**

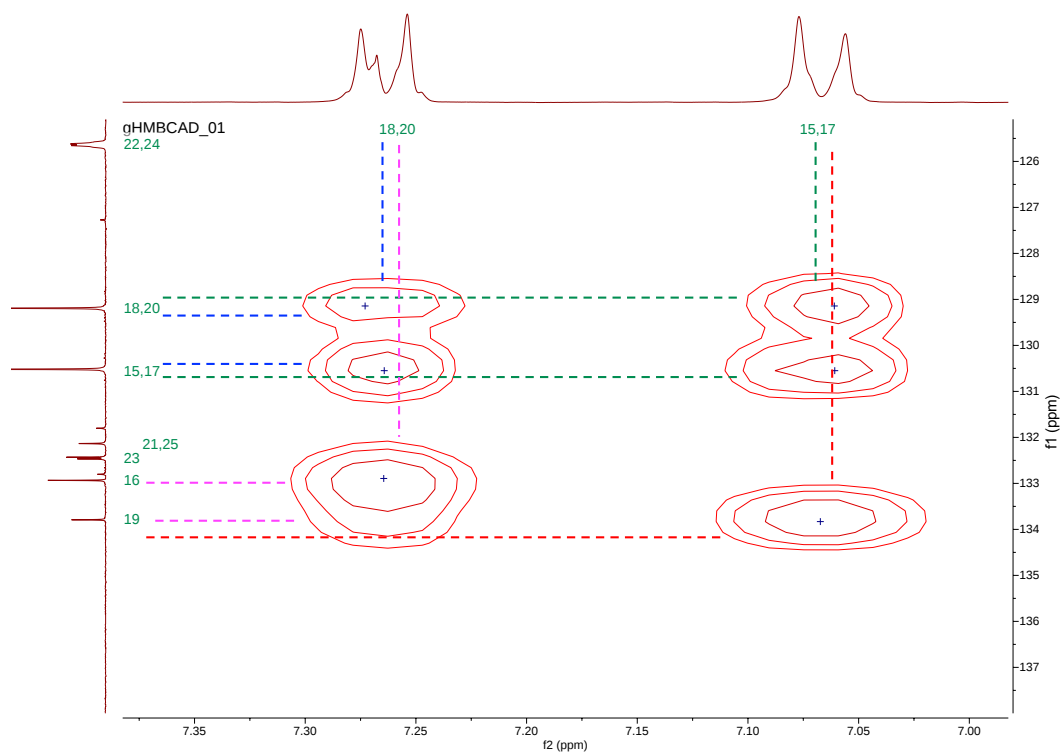


Figura 31. Espectro HMBC protones del clorobenceno de **6I**

El espectro COSY (Figura 32) permitió identificar acoplamientos entre protones vecinos a través de uno o dos enlaces. Los protones equivalentes de los grupos metilo (H1, H3, H4; δ 1,05) se acoplan entre sí. En el anillo clorobencílico, los protones H15 y H17 (δ 7,07), así como H18 y H20 (δ 7,26), también mostraron correlación. Adicionalmente, se observaron acoplamientos entre el H26 (δ 7,84) del anillo trifluorometilado y sus protones vecinos del anillo aromático (22 y 24).

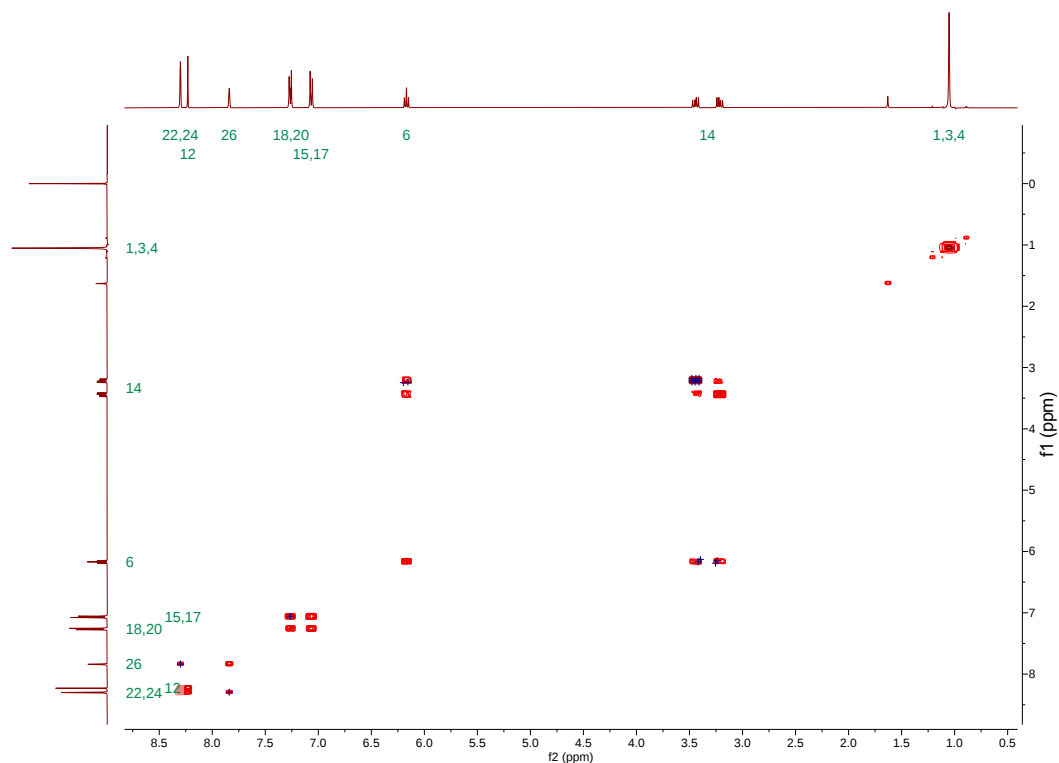


Figura 32. Espectro COSY de **6I**

3.5.4 Síntesis de clorofeniltriazolilalcoholes

La última etapa de síntesis consistió en la reducción del grupo carbonilo a alcohol en las clorofeniltriazolilcetonas (etapa III, **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Existen varios motivos para realizar esta transformación. En primer lugar, los compuestos con el grupo hidroxilo son estructuras análogas al núcleo estructural del paclobutrazol. En segundo lugar, es probable que este cambio estructural derive en una mayor polaridad y, por ende, en una mejor capacidad de solubilidad en agua. Por esta razón, se sintetizaron 15 nuevos clorofeniltriazolilalcoholes (**7A–O**, Figura 33). Esta reacción fue favorable por ser

sencilla, de corto tiempo y sin la formación de subproductos; el único ajuste experimental requerido fue el tiempo de reacción en casos particulares (Cuadro 7). El NaBH_4 , en disolventes proticos como el metanol, se estabiliza y libera lentamente iones hidruro (H^-). Un ion hidruro (H^-) del NaBH_4 ataca el carbono carbonílico del $\text{C}=\text{O}$, rompiendo el doble enlace π y generando un intermedio alcóxido ($\text{C}-\text{O}^-$).

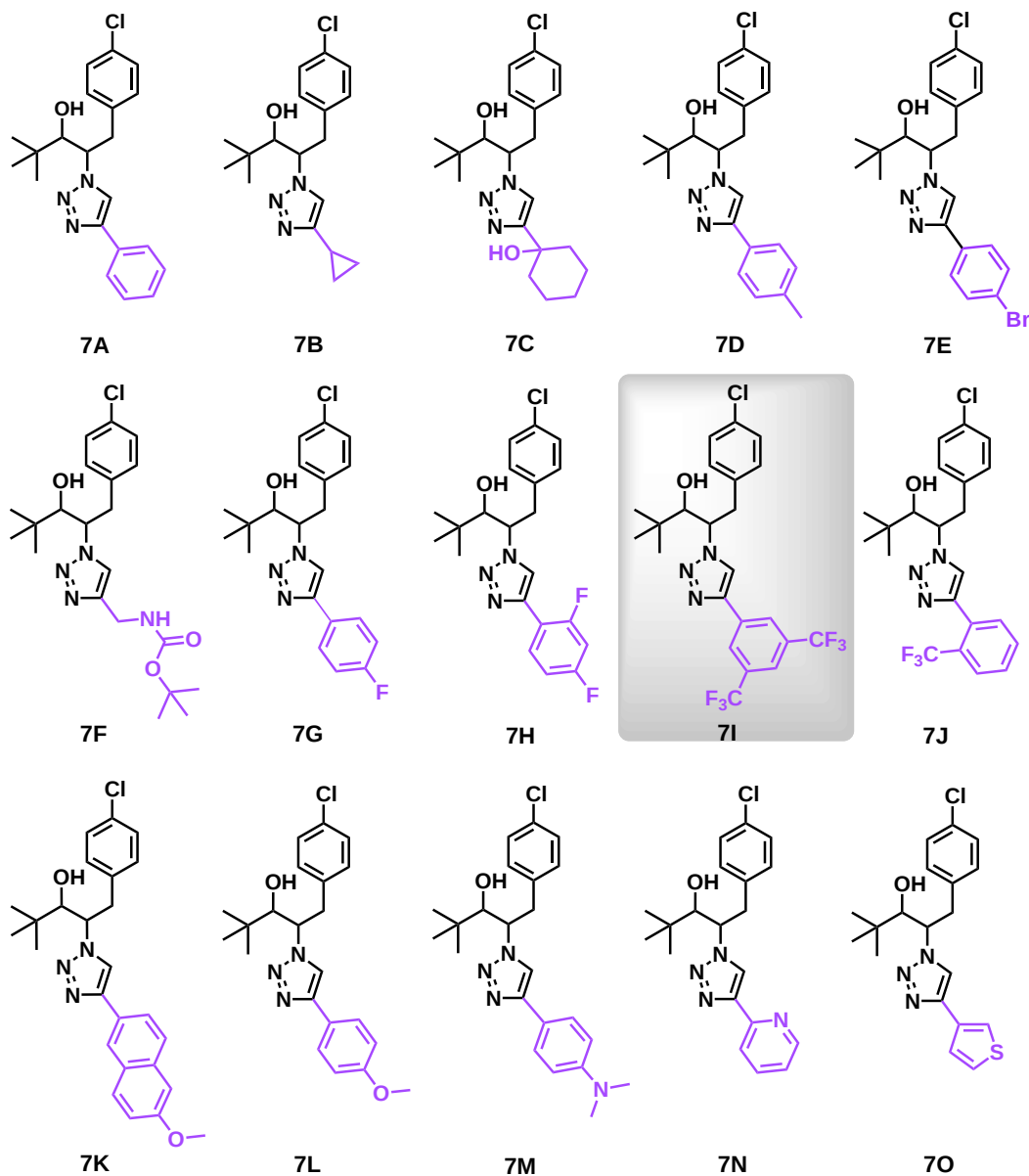


Figura 33. Estructuras de los clorofeniltriazolilalcoholes **7A-O**.

El intermedio alcóxido generado se protona en el medio (el metanol actúa como fuente de protones), formando finalmente el alcohol secundario en el C5. De la misma manera, se presenta el análisis espectroscópico para el compuesto **7I**, que resulta de la secuencia de síntesis y actúa como modelo para la caracterización de los productos finales **7A–O**.

Cuadro 7. Datos experimentales de la síntesis de los clorofeniltriazolilalcoholes.

Entrada	Tiempo (min)	Rendimiento %
7A	5	99
7B	5	99
7C	10	99
7D	10	99
7E	15	98
7F	5	98
7G	30	95
7H	30	97
7I	30	98
7J	30	95
7K	5	99
7L	5	99
7M	10	95
7N	45	99
7O	5	99

En el espectro IR de la molécula **7I** (Figura 34) se observa una banda ancha a 3248 cm^{-1} , atribuible al estiramiento del grupo O–H del alcohol formado. Asimismo, se identifican bandas en 2954 y 2917 cm^{-1} correspondientes a estiramientos C–H alifáticos, junto con señales características del sistema aromático y del triazol en la región $1600\text{--}1470\text{ cm}^{-1}$, así como vibraciones de

enlace C–O en $1117\text{--}1016\text{ cm}^{-1}$. El aspecto más relevante es que desaparece la banda intensa del carbonilo observada en el precursor ($\approx 1715\text{ cm}^{-1}$), lo que confirma de manera concluyente la reducción de la cetona a alcohol por acción de NaBH_4 . El resto de las bandas y vibraciones del espectro es coherente con los grupos funcionales presentes en la molécula final.

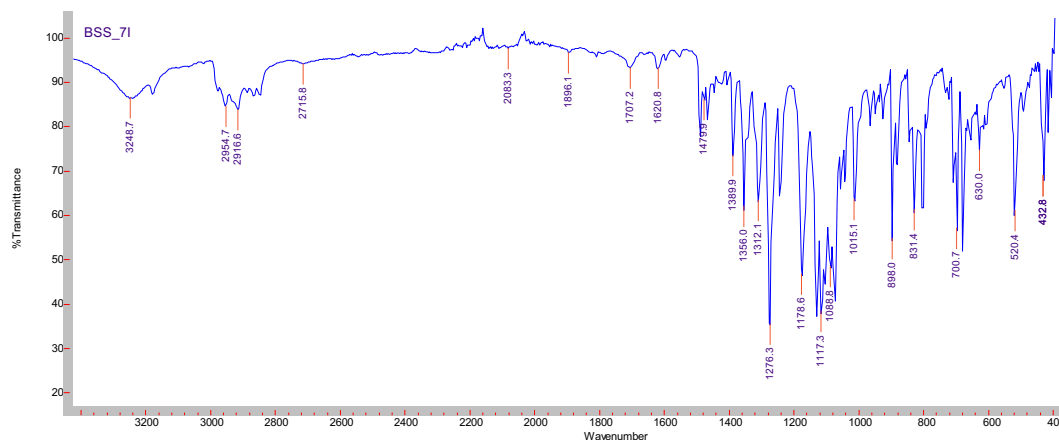


Figura 34. Espectro IR del triazol **7I**

En el espectro de RMN ^1H (Figura 35), se observó un conjunto de señales características: un multiplete en δ 0,73 correspondiente a los nueve protones de los grupos metilo (C1, C3 y C4); un doblete en δ 3,57 para el protón del carbono terciario hidroxilado (C5); un triplete en δ 5,07 para el metileno adyacente al triazol (C6); y un doblete en δ 2,79 atribuido al protón del OH. Las señales aromáticas en δ 7,03 y 7,23 provienen del anillo clorobencílico y corresponden a los protones 15, 17, 18 y 20, mientras que las señales en δ 8,08, 8,27 y 7,82 pertenecen a los protones 12, 22, 24 y 26, respectivamente, del anillo trifluorometilado, que se encuentran consistentemente desprotegidos debido al efecto fuertemente electronegativo de los grupos CF_3 .

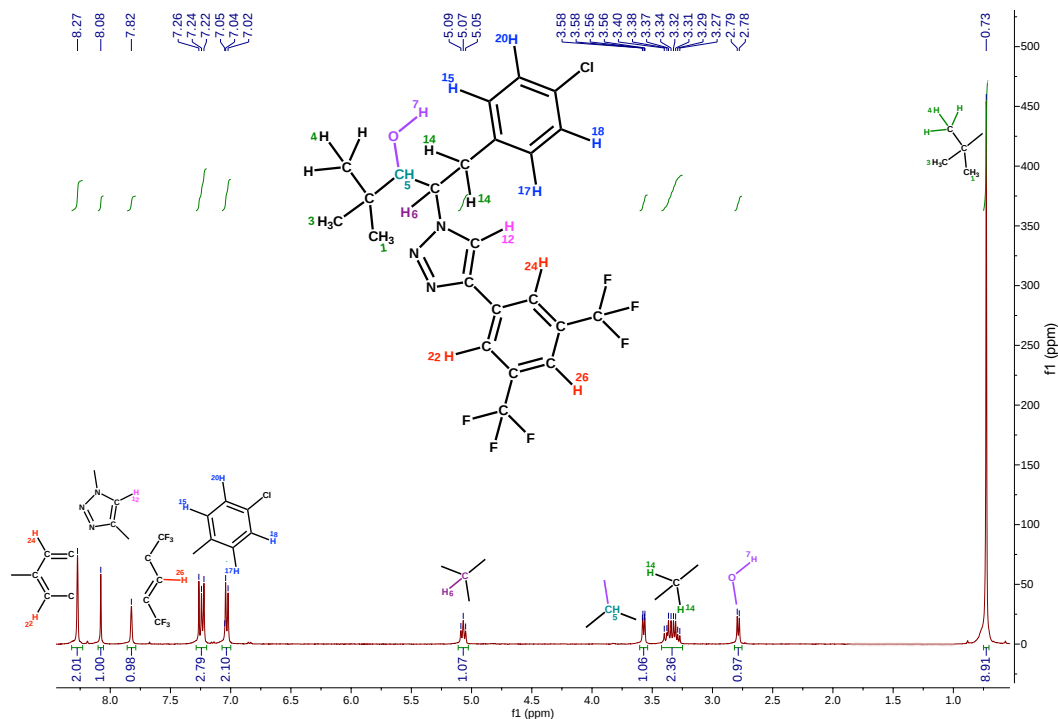


Figura 35. Espectro de RMN ^1H de **71**

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 36), los carbonos del terciobutilo (C1, C3, C4) resonaron a δ 25,72, mientras que el carbono del alcohol terciario (C5) se desplazó a campo bajo a δ 78,67, lo que confirma la reducción de la cetona. El carbono del metileno (C6) resonó a δ 62,8 y el carbono CH_2 (C14) a δ 40,22. Los carbonos aromáticos se distribuyeron entre δ 121,5 y 145, con cuartetos de acoplamiento $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ bien definidos para los carbonos unidos a los grupos trifluorometilo.

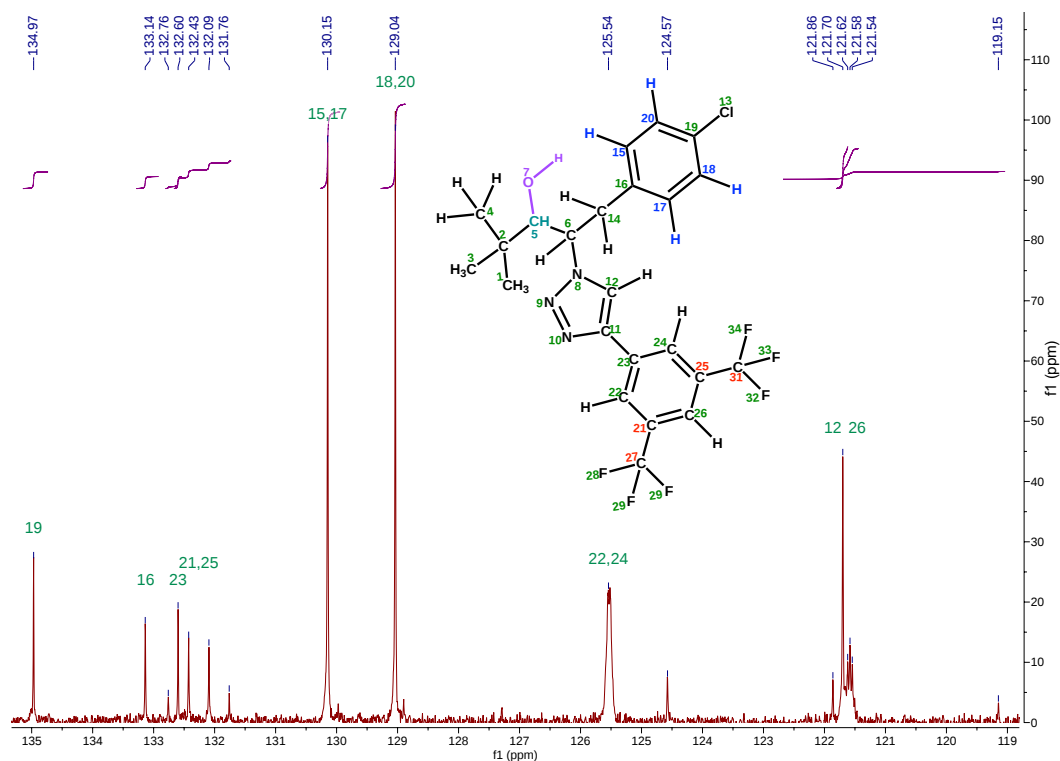


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C zona aromática de **71**

El experimento DEPT (Figura 37) nos permitió identificar los tipos de carbonos, y, así, los datos combinados de RMN ^1H , RMN ^{13}C , HSQC, COSY y HMBC proporcionaron una red sólida de correlaciones que permitió la asignación completa y sin ambigüedades de todos los núcleos en la molécula reducida. La integración de experimentos monodimensionales y bidimensionales fue esencial para confirmar la reducción de la cetona en el carbono 5, así como para validar la conservación del esqueleto triazólico y la conectividad entre las cuatro unidades clave: pinacolona, triazol y los dos anillos bencílicos sustituidos.

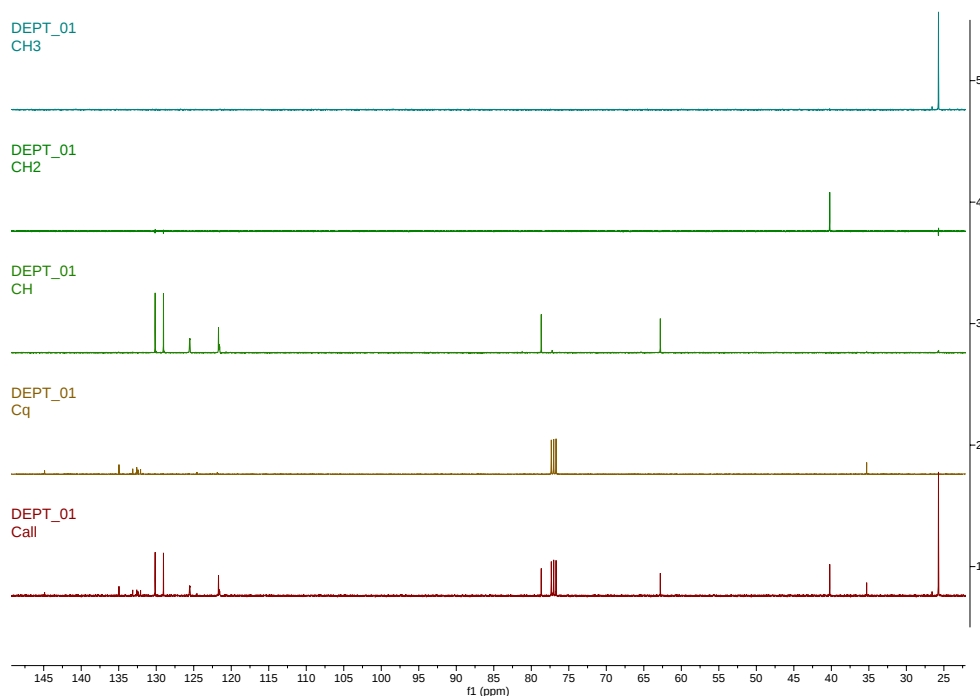


Figura 37. Espectro DEPT 71

El experimento HSQC (Figuras 38 y 39) permitió correlacionar directamente los protones con sus carbonos adyacentes, confirmando las asignaciones de los metilos (δH 0,73 / δC 25,7), el carbono hidroxilado (δH 3,57 / δC 78,7), el metileno (δH 5,07 / δC 62,8) y el CH_2 del grupo bencílico (δH 3,33 / δC 40,2). También confirmó las correlaciones entre los protones aromáticos y sus carbonos respectivos. Además, permitió observar cuál protón correspondía al alcohol, ya que H7 no se correlaciona con ningún carbono, lo que aporta evidencia adicional de la correcta asignación de las posiciones.

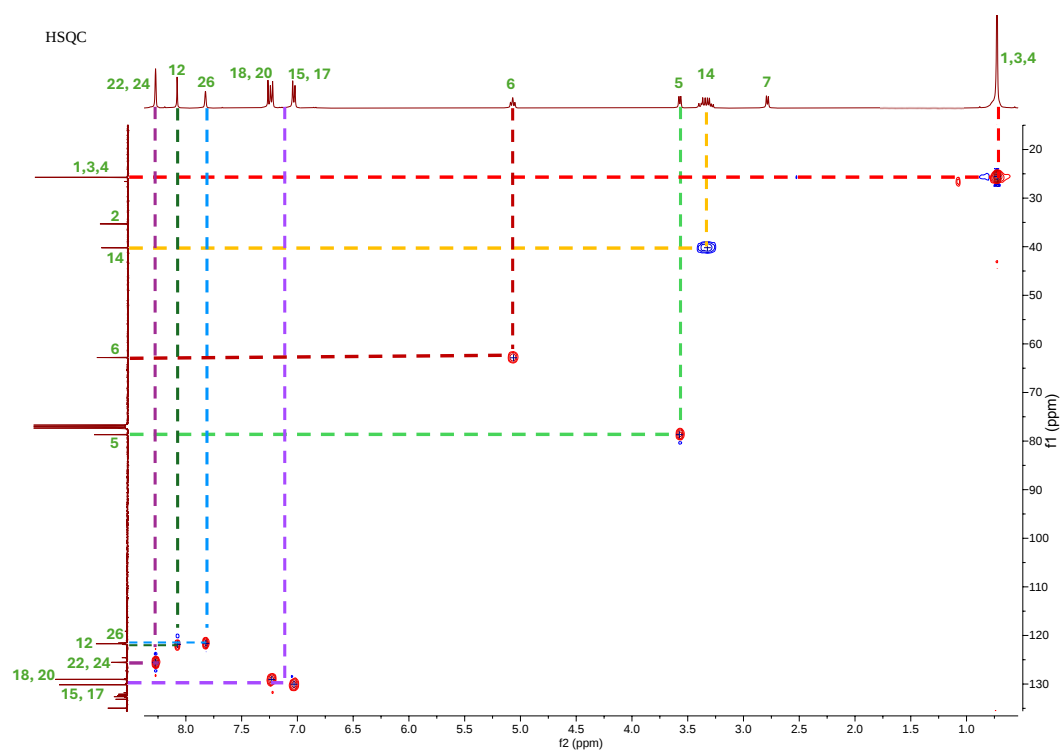


Figura 38. Espectro HSQC 7I

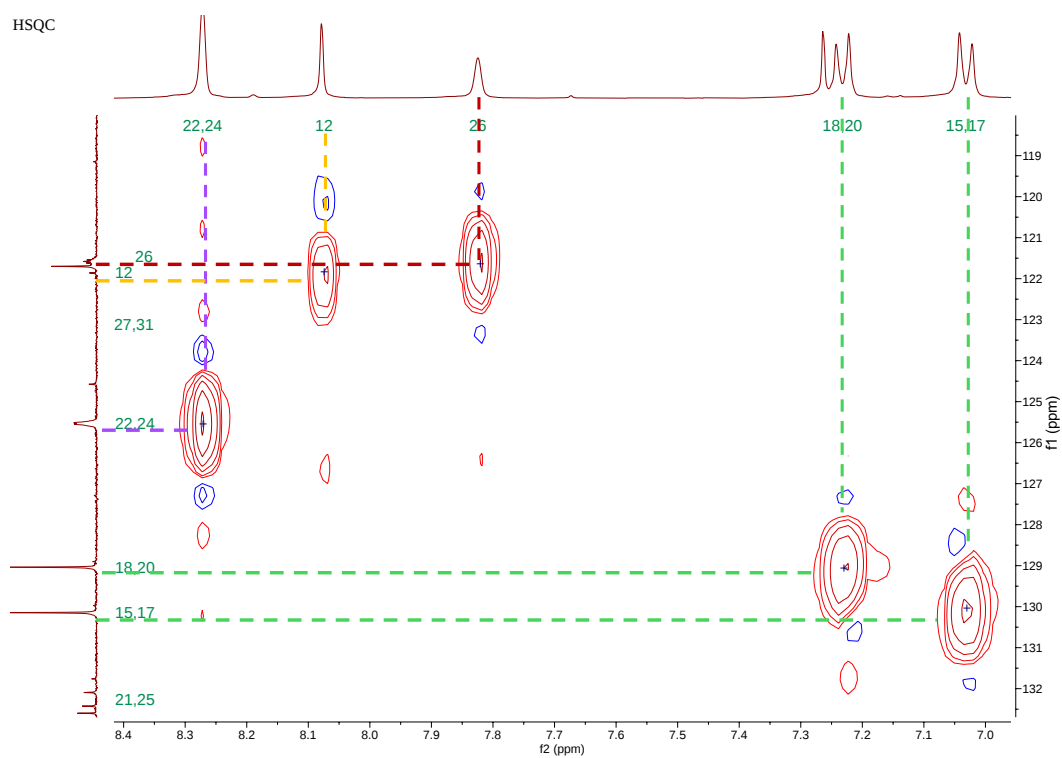


Figura 39. Espectro HSQC zona aromática de 7I.

El experimento COSY (Figura 40) reveló acoplamientos entre protones vecinos, destacando la correlación entre el protón hidroxilado y el metileno (H5–H6), así como entre H6 y el grupo bencílico (H14), lo que establece la continuidad entre la porción pinacólica y la cadena lateral aromática. En la región aromática, se identificaron acoplamientos claros entre los protones adyacentes del anillo clorobencílico (H15, H17, H18, H20) con un patrón de acoplamiento característico de un sistema disustituido y del 3,5-bis(trifluorometil)fenilo (H22, H24, H26), reflejando así el sistema meta trissustituido. Estos cruzamientos permiten establecer con seguridad el entorno electrónico y la disposición de los sustituyentes aromáticos.

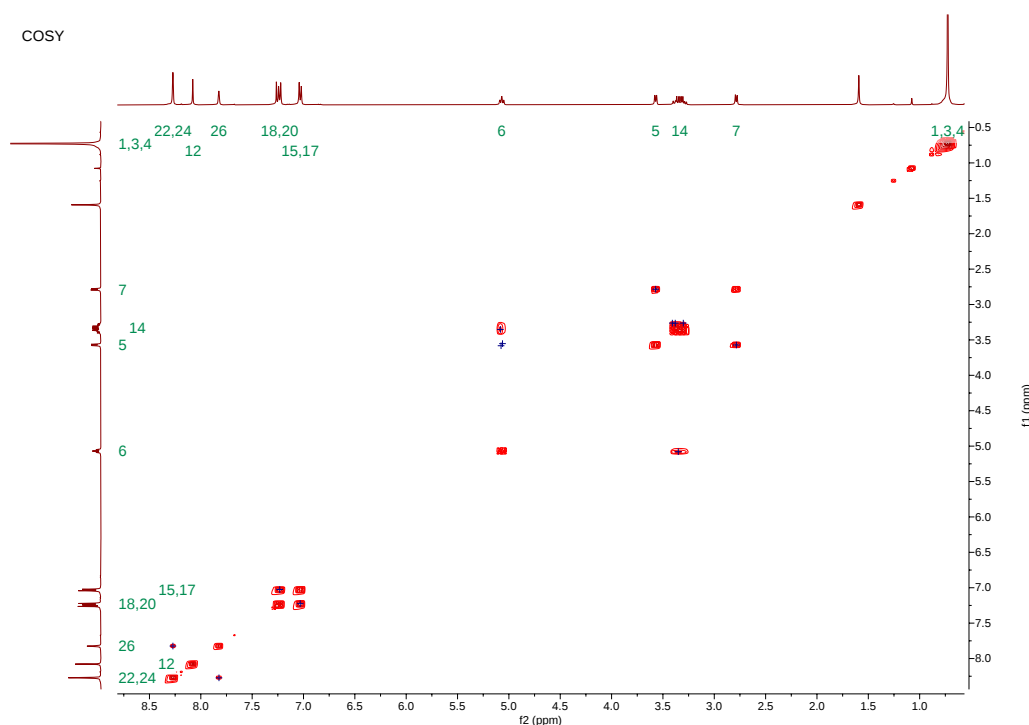


Figura 40. Espectro COSY 71

Por su parte, el experimento HMBC (Figuras 41 y 42) fue crucial para confirmar las conectividades a través de dos y tres enlaces. El protón de C5 (δ 3,57) mostró correlaciones con los carbonos de los tres grupos metilo (C1, C3, C4), con el metileno (C6) y con el bencilo (C14), consolidando así la ubicación del alcohol terciario y su conexión con la cadena lateral. Además, el protón de C6 (δ 5,07)

mostró correlaciones con C5, con el carbono del triazol (C11) y con C14, confirmando el vínculo entre el sistema pinacolínico-triazol-aromático. La señal en δ 2,79 (protón del –OH) también mostró acoplamientos con C6, lo que respaldó aún más la presencia de un alcohol terciario. El protón del grupo bencílico (H14) mostró correlaciones cruzadas con C5, C6, C15 y C17, extendiendo la conectividad hasta el anillo clorobencílico. Los protones aromáticos (H15, H17, H18, H20, H22, H24 y H26) presentaron múltiples acoplamientos con los carbonos de sus respectivos anillos, confirmando los patrones de sustitución y permitiendo identificar las posiciones relativas de los sustituyentes electronegativos (Cl y CF₃). Por ejemplo, H26 (δ 7,82) mostró acoplamientos con C27 y C31, los carbonos de los grupos trifluorometilo, lo que fortaleció la correcta asignación de estos fragmentos en el anillo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

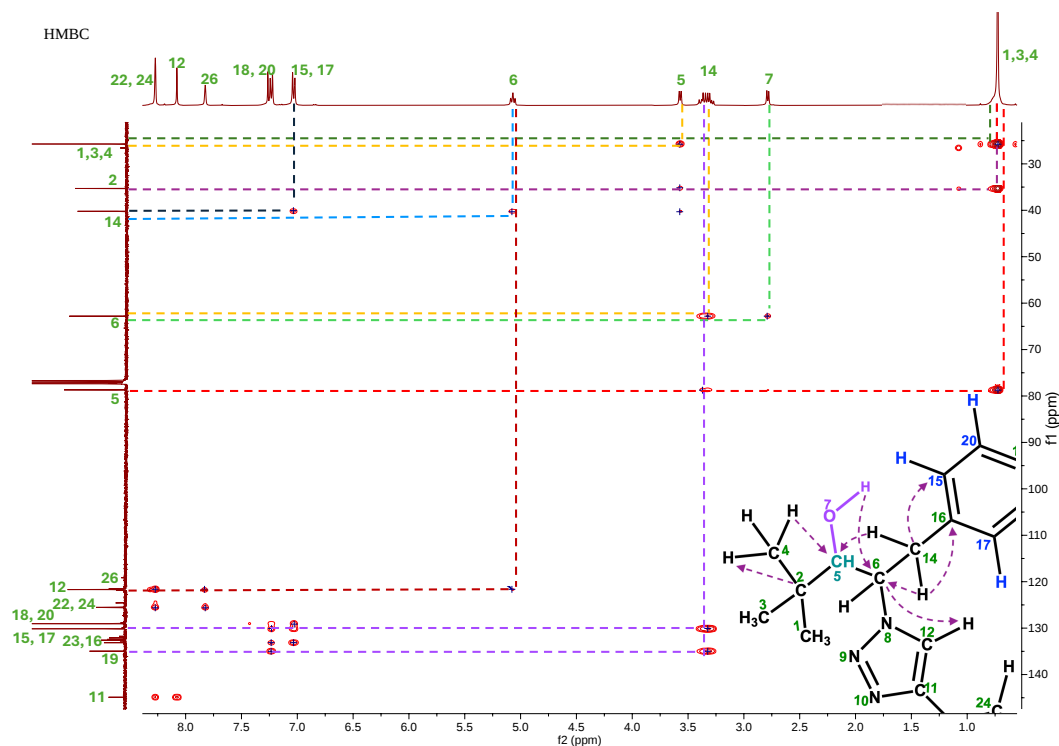


Figura 41. Espectro HMBC 71

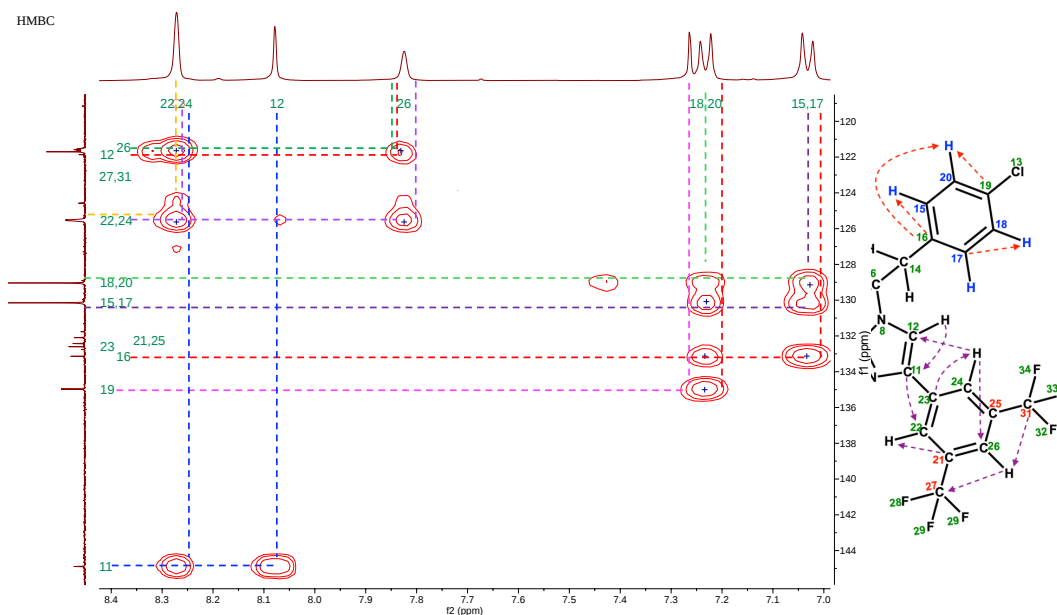


Figura 42. Espectro HMBC zona aromática de **7I**

El uso complementario de espectros unidimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) junto con experimentos bidimensionales (HSQC, HMBC, COSY y DEPT) permitió no solo asignar con precisión los desplazamientos químicos de cada protón y carbono en la molécula, sino también elucidar completamente su estructura. La correlación entre señales permitió confirmar la conectividad de los átomos clave, validar la presencia del núcleo triazólico, de la región alifática tipo pinacolona y del anillo aromático 3,5-bis(trifluorometilado), respaldando así de forma concluyente la identidad estructural del compuesto sintetizado.

3.6 Conclusiones

La síntesis de 1,2,3-triazoles análogos al paclobutrazol se llevó a cabo de forma eficiente mediante una ruta convergente y escalable que integra cuatro etapas fundamentales: (i) generación de azidopinacolona por sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ en un medio polar aprótico; (ii) cicloadición por CuAAC asistida por microondas, que permitió construir de forma regioselectiva el núcleo tricíclico 1,4-disustituido; (iii) funcionalización bencílica mediante sustitución nucleofílica en condiciones bifásicas, usando TBAI como catalizador de transferencia de fase; (iv) reducción selectiva de cetona a alcohol con NaBH_4 . Cada paso fue optimizado para obtener rendimientos altos (75–99%) y minimizar la formación

de subproductos, lo que facilitó la purificación por cromatografía flash y cristalización. La confirmación estructural de los productos se realizó mediante una batería analítica exhaustiva (RMN ^1H y ^{13}C , HSQC, HMBC, COSY, FTIR y DEPT), lo que permitió asignaciones estructurales precisas y completas. La ruta desarrollada demostró ser robusta y adaptativa a una amplia gama de alquinos, lo que permitió la generación de una biblioteca de 45 nuevos compuestos con potencial bioactivo. En conjunto, esta plataforma sintética se propone como una herramienta versátil para la exploración de moléculas dirigidas a inhibidores de dianas fúngicas y a moduladores de hormonas vegetales, abriendo oportunidades para futuras optimizaciones y aplicaciones en agroquímica y en la industria de producción de alimentos.

3.7 Literatura citada

- Dehaen, W., & Bakulev, V. A. (Eds.). (2015). Chemistry of 1,2,3-triazoles (Vol. 40). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-07962-2>
- Dheer, D., Singh, V., & Shankar, R. (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, 71, 30–54. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2017.01.010>
- Feng, Q., Tan, Y., Chen, L., Li, S., Bao, Y., Bai, W., Zhang, C., Jia, G., Li, X., & Sun, J. (2025). Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Azides and Selenoalkynes with Built-in “Catch-and-Release” Functionality. *Angewandte Chemie International Edition*, 64(39), e202513792. <https://doi.org/10.1002/ANIE.202513792>
- George, N., Singh, G., Singh, R., Singh, G., Anita Devi, Singh, H., Kaur, G., & Singh, J. (2022). Microwave accelerated green approach for tailored 1,2,3-triazoles via CuAAC. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 30, 100824. <https://doi.org/10.1016/J.SCP.2022.100824>
- Hýsková, V., Jakl, M., Jaklová Dytrtová, J., Čavar Zeljković, S., Vrobel, O., Bělonožníková, K., Kavan, D., Křížek, T., Šimonová, A., Vašková, M., Kovač, I., Račko Žufić, A., & Ryšlavá, H. (2023). Antifungal triazoles affect key non-target metabolic pathways in *Solanum lycopersicum* L. plants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 268, 115729. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2023.115729>
- Juríek, M., Kouwer, P. H. J., & Rowan, A. E. (2011). Triazole: a unique building block for the construction of functional materials. *Chemical Communications*, 47(31), 8740–8749. <https://doi.org/10.1039/C1CC10685F>

- Kasana, S., Nigam, V., Singh, S., Kurmi, B. Das, & Patel, P. (2024). A New Insight Into The Huisgen Reaction: Heterogeneous Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for the Synthesis of 1,4-Disubstituted Triazole (From 2018–2023). *Chemistry & Biodiversity*, 21(6), e202400109. <https://doi.org/10.1002/CBDV.202400109>
- Kumar, V., Lal, K., Naveen, & Tittal, R. K. (2023). The fate of heterogeneous catalysis & click chemistry for 1,2,3-triazoles: Nobel prize in chemistry 2022. *Catalysis Communications*, 176, 106629. <https://doi.org/10.1016/J.CATCOM.2023.106629>
- Mondal, A., & Mukhopadhyay, C. (2024). Solvent-free microwave reactions towards significant organic transformations: A green approach. *Tetrahedron Green Chem*, 4, 100054. <https://doi.org/10.1016/J.TGCHEM.2024.100054>
- Mutlu, H., Pektaş, B., Becer, C. R., & Kocaarslan, A. (2025). Green and Sustainable Chemistry Approaches on Azide-Based Click Reactions in Polymer Science. *Macromolecular Rapid Communications*, e00171. <https://doi.org/10.1002/MARC.202500171>
- Raman, A. P. S., Aslam, M., Awasthi, A., Ansari, A., Jain, P., Lal, K., Bahadur, I., Singh, P., & Kumari, K. (2025). An updated review on 1,2,3-/1,2,4-triazoles: synthesis and diverse range of biological potential. *Molecular Diversity*, 29(1), 899–964. <https://doi.org/10.1007/S11030-024-10858-0/METRICS>
- Swami, S., Sharma, N., Sharma, G., & Shrivastava, R. (2025). Recent advances in microwave-assisted synthesis of triazoles and their derivatives: A green approach toward sustainable development methods. *RSC Advances*, 15(4), 2361–2415. <https://doi.org/10.1039/d4ra06886f>
- Tiwari, G., Khanna, A., Mishra, V. K., & Sagar, R. (2023). Recent developments on microwave-assisted organic synthesis of nitrogen- and oxygen-containing preferred heterocyclic scaffolds. *RSC Advances*, 13(47), 32858–32892. <https://doi.org/10.1039/D3RA05986C>
- Tiwari, V.K., Jaiswal, M.K., Rajkhowa, S., Singh, S.K. (2024). CuAAC ‘Click Chemistry’-Mediated Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. In: *Click Chemistry. Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials*, 43-81. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4596-8_2
- Vaishnani, M. J., Bijani, S., Rahamathulla, M., Baldaniya, L., Jain, V., Thajudeen, K. Y., Ahmed, M. M., Farhana, S. A., & Pasha, I. (2024). Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: a review. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/17518253.2024.2307989>
- Vala, R. M., & Patel, H. M. (2022). Versatile Synthetic Platform for 1,2,3-Triazole Chemistry. *ACS Omega*, 7(42), 36945–36987. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C04883>

- Waghamare Suresh. (2025). Asian Journal of Research in Chemistry. Asian Journal of Research in Chemistry. <https://ajrconline.org/AbstractView.aspx?PID=2025-18-4-13>
- Zhao, Y., Chai, Z., Zeng, Q., & Zhang, W. X. (2023). Overview of 1,5-Selective Click Reaction of Azides with Alkynes or Their Synthetic Equivalents. *Molecules* 2023, Vol. 28, Page 1400, 28(3), 1400. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28031400>

4 EVALUACIÓN IN SILICO DE 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS, ANÁLOGOS DEL PACLOBUTRAZOL CON POTENCIAL ANTIFÚNGICO Y PROPIEDADES REGULADORAS DEL CRECIMIENTO VEGETAL¹

4.1 Resumen

Se llevó a cabo un estudio in silico para evaluar el potencial de una nueva serie de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (tipo paclobutrazol) como agentes antifúngicos y reguladores de crecimiento vegetal. El análisis se basó en el modelado QSAR y acoplamiento molecular. Se desarrollaron y optimizaron modelos de regresión QSAR para predecir la actividad frente a tres patógenos, obteniendo los siguientes valores de R^2 : *Candida albicans* (N=13,864): el modelo Random Forest Regressor fue el más robusto, con un R^2 de 0.7421. *Botrytis cinerea* (N=149): El modelo K-Neighbors Regressor (PCA combinado) optimizado obtuvo un R^2 de 0.6838. *Fusarium oxysporum* (N=580): El modelo Gradient Boosting Regressor optimizado alcanzó un R^2 de 0.6548. Los compuestos más activos contra ambos hongos patógenos fueron: 6E, 6F, 7E, 7I y 7L. El acoplamiento molecular se realizó mediante AutoDock Vina, el cual sirvió como validación estructural independiente para evaluar la afinidad de los triazoles sintetizados frente a dianas fúngicas (CYP51 de *Fusarium oxysporum*, *C. albicans* y *A. fumigatus*) y proteínas asociadas al crecimiento vegetal, incluida la ent-kaureno oxidasa y la proteína fijadora de fitohormonas 4PSB. Se hicieron comparaciones con moléculas de referencia como difenoconazol y paclobutrazol, encontrando que la actividad relativa de los compuestos sintetizados: 6H, 6I, 6K, 7I, 7J y 7K es más alta o similar. A las moléculas de referencia: -10.88 a -9.344 kcal/mol. Varios de los triazoles previamente priorizados por QSAR también mostraron una alta afinidad de unión en los estudios de acoplamiento, destacando 6I y 7I. Los parámetros ADME se estimaron con SwissADME y se integraron en un índice compuesto que facilitó la clasificación global de los candidatos. En conjunto, los resultados permitieron identificar moléculas con potencial biológico relevante, basadas en su perfil computacional y en su interacción favorable con los blancos seleccionados. alimentaria.

Palabras clave: *Fusarium oxysporum*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, QSAR, acoplamiento molecular.

¹Tesis de Maestría en Ciencia, Programa de Posgrado en Ciencia y Tecnología Agroalimentaria, Universidad Autónoma Chapingo.
Autor: Benjamin Saldaña Soto
Director de Tesis: Holber Zuleta Prada, Dr.

4.2 IN SILICO EVALUATION OF 1,2,3-TRIAZOLE 1,4-DISUBSTITUTED DERIVATIVES AS PACLOBUTRAZOL ANALOGUES WITH POTENTIAL ANTIFUNGAL ACTIVITY AND PLANT GROWTH-REGULATING PROPERTIES²

Abstract

A comprehensive in silico study was conducted to evaluate the potential of a new series of 1,2,3-triazoles (1,4-disubstituted, paclobutrazol-type) as antifungal agents and plant growth regulators. The analysis combined QSAR modeling and molecular docking. Optimized QSAR regression models were developed to predict activity against two phytopathogens, yielding the following R^2 values: *Candida albicans* (N = 13,864): the Random Forest Regressor was the most robust model, achieving an R^2 of 0.7421. *Fusarium oxysporum* (N = 580): the optimized Gradient Boosting Regressor reached an R^2 of 0.6548. The compounds with the highest predicted activity against both pathogenic fungi were 6E, 6F, 7E, 7I, and 7L. Molecular docking was performed using AutoDock Vina as an independent structural validation method to assess the binding affinity of the synthesized triazoles toward fungal targets (CYP51 from *F. oxysporum*, *C. albicans*, and *A. fumigatus*) and plant-related proteins, including ent-kaurene oxidase and the phytohormone-binding protein 4PSB. Comparisons with reference molecules such as difenoconazole and paclobutrazol revealed that compounds 6H, 6I, 6K, 7I, 7J, and 7K exhibited binding affinities similar to or superior to those of the reference standards (- 10.88 to - 9.344 kcal/mol). Several triazoles previously prioritized through QSAR also showed strong binding in docking analyses, particularly 6I and 7I. ADME parameters were estimated using SwissADME and integrated into a composite index to enable global ranking of candidates. Overall, the results identified molecules with relevant biological potential based on their computational profiles and favorable interactions with the selected molecular targets.

Keywords: *Fusarium oxysporum*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, QSAR, molecular docking.

²Thesis of Master Science. Program of Agro-Food Science and Technology, Universidad Autónoma Chapingo.

Author: Benjamin Saldaña Soto

Advisor: Holber Zuleta Prada, Dr.

4.3 Introducción

La explotación del conocimiento químico extraído de la literatura científica es un pilar de la investigación de fármacos, especialmente cuando se combina con herramientas de quimioinformática que permiten la minería de datos en bases de datos públicas (Reymond, 2025). Estas herramientas son potentes para el cribado virtual (CV), apoyando tareas como búsquedas de similitud estructural, consultas sobre subestructuras, evaluación de propiedades fisicoquímicas, clasificación de compuestos, evaluación de la viabilidad sintética y de la disponibilidad comercial. Las bases de datos públicamente accesibles facilitan la implementación de diversos protocolos de quimioinformática para el CV. Este puede clasificarse en dos enfoques principales: el cribado virtual basado en ligandos (CVBL) y el cribado virtual basado en estructuras (CVBE). El CVBL puede centrarse en identificar compuestos con similitud estructural —ya sea en estructuras 2D o 3D— y se basa en el principio de similitud. También puede realizarse mediante modelos predictivos entrenados con ligandos de actividades biológicas conocidas. En este sentido, las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) tradicionales y los modelos de aprendizaje automático (AA) se utilizan ampliamente (Martinez-Mayorga et al., 2024; Tropsha et al., 2023). El CVBE requiere la estructura 3D del objetivo molecular, lo que permite identificar posibles ligandos, y no requiere conocimiento previo de la actividad biológica (Maltarollo, 2024). Sin embargo, esta suposición puede resultar engañosa, ya que el diseño basado en estructuras depende, por definición, de una hipótesis bien fundamentada sobre el mecanismo de acción. El CV actual suele implicar la evaluación de miles a millones de compuestos para identificar candidatos con aplicaciones biológicas específicas. La validación definitiva consiste en la evaluación biológica mediante pruebas experimentales (Barba-Ostria et al., 2022). La generación continua de datos ha permitido la recopilación sistemática de información química y biológica precisa. Las bases de datos científicas actúan como repositorios organizados de dicha información y requieren procesos rigurosos de curación para garantizar la fiabilidad, la coherencia y la reproducibilidad (Nicola et al., 2012). En particular, las bases de datos públicas

han aumentado a lo largo de los años. Dado que los investigadores dependen de estos datos para estudios computacionales y experimentales, la curación de los conjuntos de datos resulta esencial (Yang et al., 2018). Datos correctamente curados permiten aplicaciones confiables de la quimioinformática, modelos de AA robustos y ensayos de seguimiento más informativos, reduciendo errores en la identificación de compuestos potenciales y acelerando la validación biológica. Bases de datos públicas como PubChem contienen datos de calidad suficientes para generar modelos de AA para la predicción de actividad, así como ChEMBL, que también integra herramientas de inteligencia artificial (IA) desde su versión 32 (de Azevedo et al., 2024). En la última década, el término “CV de ultra gran escala” se ha utilizado para describir protocolos que involucran conjuntos de datos de 109 moléculas, mientras que los cribados de 106 a 108 compuestos se consideran, en general, de gran escala. Los avances recientes en métodos computacionales, especialmente el CV basado en estructuras apoyado en algoritmos de AA supervisados o en el análisis de similitud 3D, han permitido gestionar grandes espacios químicos (Corrêa Veríssimo et al., 2025). Además, las búsquedas basadas en núcleos estructurales o en bibliotecas virtuales enumeradas facilitan la generación de colecciones de compuestos personalizadas, adaptadas a objetivos biológicos específicos (Saldívar-González et al., 2020). Por tanto, la elección de una o varias bibliotecas en el CV depende del objetivo del proyecto: explorar nuevas áreas del espacio químico, acceder a compuestos sintetizados o validar candidatos farmacéuticos (Marbán-González et al., 2025).

Mientras que los modelos QSAR permiten identificar patrones cuantitativos entre la estructura molecular y la actividad biológica, su poder predictivo se fortalece al complementarse con enfoques basados en la estructura tridimensional. En este sentido, el acoplamiento molecular ofrece una perspectiva adicional al describir cómo podrían interactuar los compuestos con sus posibles dianas biológicas a nivel molecular. La integración de ambos enfoques permite una evaluación más robusta del potencial bioactivo de nuevas moléculas, al combinar predicciones globales con análisis detallados de afinidad y de reconocimiento molecular.

El acoplamiento molecular se centra en reproducir los potenciales químicos que determinan la estabilidad del complejo formado, la conformación preferida y, en última instancia, la energía libre de unión (Gilson et al., 1997). Uno de los programas más utilizados para el acoplamiento es AutoDock Vina, un software de código abierto popular por su equilibrio entre precisión y velocidad (Sousa et al., 2006). Vina emplea un algoritmo de optimización basado en el gradiente, lo que le permite identificar eficientemente direcciones de mejora energética a partir de una sola evaluación. Gracias a su capacidad de ejecutar procesos en paralelo mediante multithreading, aprovecha múltiples núcleos de CPU para reducir significativamente los tiempos de cálculo. Esto permite priorizar candidatos con mayor probabilidad de éxito antes de avanzar a ensayos experimentales. Si bien existen diferentes enfoques para modelar las interacciones proteína-ligando (Muchmore et al., 2010), persisten ciertas limitaciones al comparar los resultados de simulación con los datos experimentales (Nicholls, 2008). No obstante, el cribado virtual se mantiene como una alternativa altamente rentable, ya que su costo computacional es ínfimo en comparación con el de los ensayos biológicos tradicionales (Dallakyan & Olson, 2015). Esta ventaja lo convierte en una herramienta indispensable para acelerar, de manera eficiente y estratégica, el descubrimiento y la optimización de nuevos compuestos bioactivos.

En este contexto, algunos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, conocidos por su versatilidad sintética y su compatibilidad con diversos grupos funcionales, han demostrado propiedades fungicidas (Dai et al., 2014; Nehra et al., 2021; Poonia et al., 2021).

4.4 Materiales y métodos

4.4.1 QSAR

Desarrollo de Modelos QSAR para Actividad Antifúngica

Se desarrollaron modelos de regresión QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) para predecir la actividad antifúngica de compuestos frente a tres patógenos fúngicos: *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea* y *Candida albicans*. Estos modelos, una vez validados, se utilizaron para predecir la actividad de los

1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos de tipo paclobutrazol (45 moléculas sintetizadas y 18 moléculas teóricas). A continuación, se detalla el proceso de modelado, que incluye la selección del mejor modelo inicial y la optimización de los hiperparámetros para cada patógeno.

Fusarium oxysporum

Se utilizó una base de datos de 580 compuestos. Los modelos de regresión se evaluaron inicialmente utilizando los fingerprints ECFP (Extended-Connectivity Fingerprints) y MACCS. La evaluación inicial de los modelos identificó al Gradient Boosting Regressor (ECFP) como el de mejor desempeño.

Cuadro 8. Modelos de regresión y su desempeño frente a *Fusarium oxysporum*.

Modelo	MSE	R ²
Linear Regression (ECFP)	0.182180	0.565044
Ridge Regression (ECFP)	0.152330	0.636309
Lasso Regression (ECFP)	0.419148	-0.000722
Elastic Net (ECFP)	0.419148	-0.000722
Random Forest (ECFP)	0.152533	0.635826
Gradient Boosting (ECFP)	0.148398	0.645698
Decision Tree (ECFP)	0.211379	0.495330
SVR (ECFP)	0.200753	0.520701
HistGradientBoostingRegressor (ECFP)	0.163706	0.609150
Linear Regression (MACCS)	0.264658	0.368125
Ridge Regression (MACCS)	0.208641	0.501868
Lasso Regression (MACCS)	0.419148	-0.000722
Elastic Net (MACCS)	0.419148	-0.000722
Random Forest (MACCS)	0.182756	0.563667
Gradient Boosting (MACCS)	0.183158	0.562707
Decision Tree (MACCS)	0.213184	0.491019
SVR (MACCS)	0.197658	0.528088
HistGradientBoostingRegressor (MACCS)	0.187672	0.551932

Cuadro 9. Métricas del mejor modelo inicial para *Fusarium oxysporum*.

Métrica del Mejor Modelo Inicial	Resultado
Modelo	Gradient Boosting (ECFP)
Error Cuadrático Medio (MSE)	0.148398
Coeficiente de Determinación R ²	0.645698

Para optimizar el modelo de Gradient Boosting (ECFP), se empleó GridSearchCV para determinar los hiperparámetros óptimos, lo que permitió un ligero pero efectivo aumento del rendimiento.

Hiperparámetros Óptimos: learning_rate: 0.15, max_depth: 3, min_samples_leaf: 2, min_samples_split: 2, n_estimators: 80.

Cuadro 10. Métricas del modelo inicial y del modelo afinado para *Fusarium oxysporum*.

Modelo	MSE	R ²
Inicial (Gradient Boosting (ECFP))	0.1484	0.6457
Afinado (Tuned Model)	0.1446	0.6548

Botrytis cinerea

Debido a la limitada dimensión de la base de datos (149 compuestos), se aplicó una estrategia de reducción de dimensionalidad mediante análisis de componentes principales (PCA) a los *fingerprints* ECFP y MACCS, evaluando combinaciones para evitar el sobreajuste. La estrategia de combinar *fingerprints* y aplicar PCA resultó ser la más efectiva, destacando el modelo K-Neighbors Regressor con características reducidas.

Cuadro 11. Modelos de regresión y su desempeño frente a *Botrytis cinerea*.

Modelo	ECFP (PCA) R ²	MACCS (PCA) R ²	Combinado (PCA) R ²
Linear Regression	-0.6828	-1.0998	-41.8737
Ridge Regression	0.0638	-0.1086	0.4038
Lasso Regression	0.4257	0.3405	0.4085
Random Forest	0.6119	0.4559	0.6269
Gradient Boosting	0.5425	0.3310	0.6077
Support Vector (SVR)	0.4776	0.5144	0.4718
K-Neighbors	0.5942	0.5447	0.6400
MLP Regressor	-0.0174	0.2279	0.4995
HistGradientBoosting	0.4979	0.3497	0.5424

Cuadro 12. Métricas del mejor modelo inicial para *Botrytis cinerea*.

Métrica del Mejor Modelo Inicial	Resultado
Modelo	K-Neighbors Regressor (Combinado PCA)
Error Cuadrático Medio (MSE)	0.3531
Coefficiente de Determinación (R ²)	0.6400

Para optimizar el modelo K-Neighbors Regressor (Combinado PCA), se utilizó RandomizedSearchCV para el ajuste fino de hiperparámetros del modelo K-Neighbors Regressor, explorando 50 combinaciones.

Hiperparámetros Óptimos: weights: 'uniform', p: 1 (distancia de Manhattan), n_neighbors: 3, metric: 'euclidean'.

Cuadro 13. . Métricas del modelo inicial y del modelo afinado para *Botrytis cinerea*.

Modelo	MSE	R ²
Inicial (Combinado PCA)	0.3531	0.6400
Afinado (Tuned Model)	0.3102	0.6838

La optimización redujo el MSE y aumentó el R² a 0.6838, confirmando al K-Neighbors Regressor afinado como el modelo más robusto para este conjunto de datos.

Candida albicans

Se evaluaron los modelos en un conjunto de datos grande de 13,864 compuestos, sin necesidad de reducción de la dimensionalidad inicial. Los modelos basados en árboles de decisión mostraron un rendimiento superior, con el Random Forest Regressor (ECFP) como el más destacado.

Cuadro 14. Modelos de regresión y su desempeño para *Candida albicans*.

Modelo	MSE	R ²
Linear Regression (ECFP)	0.526712	0.558350
Ridge Regression (ECFP)	0.506607	0.575208
Lasso Regression (ECFP)	1.193927	-0.001111
Elastic Net (ECFP)	1.193927	-0.001111
Random Forest (ECFP)	0.320489	0.731269
Gradient Boosting (ECFP)	0.622464	0.478062
Decision Tree (ECFP)	0.576896	0.516271
SVR (ECFP)	0.323777	0.728512
HistGradientBoostingRegressor (ECFP)	0.405332	0.660128
Linear Regression (MACCS)	0.811587	0.319482
Ridge Regression (MACCS)	0.811146	0.319852
Lasso Regression (MACCS)	1.193927	-0.001111
Elastic Net (MACCS)	1.193927	-0.001111
Random Forest (MACCS)	0.344182	0.711402
Gradient Boosting (MACCS)	0.665497	0.441979
Decision Tree (MACCS)	0.625586	0.475445
SVR (MACCS)	0.447729	0.624578
HistGradientBoostingRegressor (MACCS)	0.449689	0.622934

Cuadro 15. Métricas del mejor modelo inicial para *Candida albicans*.

Métrica del Mejor Modelo Inicial	Resultado
Modelo	Random Forest (ECFP)
Error Cuadrático Medio (MSE)	0.320489
Coefficiente de Determinación R ²	0.731269

Para optimizar el modelo Random Forest (ECFP), se aplicó GridSearchCV para refinar los hiperparámetros del Random Forest.

Hiperparámetros óptimos: max_depth: None, max_features: 'sqrt', min_samples_leaf: 1, min_samples_split: 2, n_estimators: 100.

Cuadro 16. Métricas del modelo inicial y del modelo afinado para *Candida albicans*.

Modelo	MSE	R ²
Inicial	0.3204	0.7313
Afinado (Tuned Model)	0.3076	0.7421

El modelo Random Forest (ECFP) afinado alcanzó el R² más alto entre los tres patógenos, 0.7421, convirtiéndose en el modelo de predicción más preciso. Los modelos Gradient Boosting (ECFP) afinado (para *F. oxysporum*), K-Neighbors Regressor (Combinado PCA) afinado (para *B. cinerea*) y Random Forest (ECFP) afinado (para *C. albicans*) se utilizaron como herramientas de CV para predecir la actividad antifúngica de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos de tipo paclobutrazol.

4.4.2 Estudios de acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular se realizó con AutoDock Vina 1.2.7, un software para el análisis de acoplamiento (Trott & Olson, 2010). El objetivo principal de este estudio es explorar las interacciones de unión entre las proteínas involucradas

tanto en la patogenicidad fúngica (5TZ1, 4UYM y AF-A0A0J9VKP2) como en la biosíntesis de fitohormonas (4PSB y AF-Q93ZB2) y un conjunto de ligandos. Este conjunto incluía compuestos comerciales como difenoconazol, paclobutrazol, entre otros, 45 compuestos sintetizados y 6 teóricos (**4A** a **7Q**), con el fin de evaluar su potencial como antifúngicos e inhibidores.

Proteínas diana

Los datos estructurales de las proteínas dianas se obtuvieron del Banco de Datos de Proteínas ([PDB](#)) y las proteínas modeladas con [AlphaFoldPSB](#).

Se seleccionaron cinco proteínas de interés, divididas en dos grupos según su función biológica:

Dianas antifúngicas:

Esterol 14- α -desmetilasa de *Candida albicans* ([5TZ1](#))

Esterol 14- α -desmetilasa de *Aspergillus fumigatus* ([4UYM](#))

Citocromo P450, familia 51 (Esterol 14-desmetilasa), *Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici* ([AF-A0A0J9VKP2](#))

Dianas relacionadas con el crecimiento vegetal:

Proteína fijadora de fitohormonas de *Vigna radiata* ([4PSB](#))

Ent-kaureno oxidasa de *Arabidopsis thaliana* ([AF-Q93ZB2](#))

Para preparar las estructuras de las proteínas, se eliminaron las moléculas de agua, los iones y los ligandos cocrystalizados. Posteriormente, se añadieron átomos de hidrógeno y se asignaron cargas mediante el campo de fuerza Amber todo lo anterior con ambertools 24.8, finalmente fueron preparadas en formato .pdbqt utilizando Open Babel 3.1.0

Preparación de ligandos

Los ligandos utilizados (Cuadro 17) en este estudio incluyeron 21 moléculas de productos comerciales, como difenoconazol y paclobutrazol, entre otros; 45

compuestos sintetizados (**4A** a **7O**); y 6 teóricos (**4O** a **7Q**). Para garantizar una representación precisa, se optimizaron las estructuras de estos ligandos en cuanto a geometría, cargas y se les añadieron hidrógenos

Los ligandos en formato SMILES fueron transformados en estructuras tridimensionales mediante la biblioteca RDKit (versión 2023.09.6) y su geometría fue optimizada mediante el campo de fuerza UFF. Los modelos resultantes se exportaron en archivos .mol. Posteriormente, las estructuras moleculares se convirtieron en formato .pdb y .pdbqt utilizando Open Babel (versión 3.1.0). Esta conversión incluyó la asignación de hidrógenos, cargas parciales de Gasteiger, la identificación de enlaces rotables y, finalmente, la limpieza mediante el comando `grep -E`, de acuerdo con los requerimientos del software de acoplamiento molecular AutoDock Vina. Los archivos .pdbqt generados se utilizaron directamente como entrada en los experimentos de acoplamiento (O'Boyle & Williams, 2011; Trott & Olson, 2010).

Cuadro 17. . Ligandos utilizados para el acoplamiento molecular.

Ligandos Comerciales	Ligandos Sintetizados			Ligandos Teoricos
Clotrimazol	4A	6A	7A	4P
Difenoconazol	4B	6B	7B	4Q
Efinaconazol	4C	6C	7C	6P
Fluconazol	4D	6D	7D	6Q
Flusilazol	4E	6E	7E	7P
Fosfluconazol	4F	6F	7F	7Q
Fosravuconazol	4G	6G	7G	
Isavuconazol	4H	6H	7H	
Itraconazol	4I	6I	7I	
Ketoconazol	4J	6J	7J	
Metconazol	4K	6K	7K	
Miconazol	4L	6L	7L	
Myclobutanil	4M	6M	7M	
Paclobutrazol	4N	6N	7N	
Propiconazol	4O	6O	7O	
Ravuconazol				
Tebuconazol				
Tetraconazol				
Triadimefon				
Uniconazol				
Voriconazol				
Posaconozol				

Configuración del acoplamiento

La cuadrícula de acoplamiento se definió con base en el sitio activo presunto de las proteínas diana, determinado mediante un análisis detallado de la estructura de la proteína y de fuentes bibliográficas relevantes (Chetia et al., 2025). Para permitir la exploración de múltiples conformaciones y asegurar la flexibilidad del ligando durante el proceso de acoplamiento, se establecieron cuidadosamente los parámetros de la cuadrícula, ya que el uso de un ligando flexible mejora la predicción de la afinidad y la orientación en el sitio activo, alineándose mejor con el comportamiento real del sistema en condiciones fisiológicas (Morris & Lim-Wilby, 2008). Las coordenadas centrales se ajustaron específicamente para cada proteína y su correspondiente ligando (Cuadro 18), utilizando un tamaño de caja de búsqueda de 30 × 30 × 30 Å. La exhaustividad y los demás parámetros del motor de búsqueda se mantuvieron en sus valores predeterminados, de acuerdo con las recomendaciones de AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010). Esta configuración permitió una evaluación eficiente y confiable de las posibles interacciones entre los ligandos y el sitio activo de las proteínas, garantizando así una exploración adecuada del espacio conformacional.

Cuadro 18. Coordenadas de los centroides en Å.

x	y	z	Proteína
70.6098	66.2844	4.1774	5TZ1
137.658	249.297	11.708	4UYM
68.426	67.568	2.392	AF-A0A0J9VKP2
11.639	1.107	19.834	4PSB
69.5179	66.9262	3.2847	AF-Q93ZB2

Análisis de acoplamiento

Los ligandos se sometieron a acoplamiento molecular en el sitio activo de las proteínas diana mediante Autodock Vina. Se realizaron múltiples ejecuciones de acoplamiento y las posiciones resultantes se clasificaron sistemáticamente según

sus energías de enlace. Para comprender mejor las interacciones ligando-proteína, incluidas las de hidrógeno y las hidrofóbicas, los resultados del acoplamiento se analizaron meticulosamente con Discovery Studio Visualizer. Este análisis exhaustivo facilitó un examen detallado de las interacciones moleculares en el sitio de unión, proporcionando información valiosa para evaluar la unión del ligando y su posible actividad antifúngica. Paralelamente, se calculó la constante de inhibición (K_i) para las proteínas involucradas en la regulación del crecimiento vegetal, con el fin de estimar la eficacia de los compuestos para inhibir sus blancos biológicos mediante la siguiente fórmula.

$$K_i = \left(e^{\frac{\Delta G}{RT}} \right) * 1000000$$

donde:

- K_i = constante de inhibición en μM
- ΔG = Energía de acoplamiento (kcal/mol)
- R = constante del gas (0.001987 kcal/mol·K)
- T = Temperatura en kelvin (≈ 298 K)

Farmacocinética y validación comparativa

La predicción ADME fue realizada por el servidor web SwissADME (Daina et al., 2017) para los compuestos sintetizados, la Afinidad de unión se obtuvo con Autodock Vina, el QED (Estimación cuantitativa de la similitud con un fármaco) se calculó con los datos que se obtuvieron con SwissADME y se confirmaron con RDKit mediante la extracción automática de propiedades moleculares a partir del SMILES, calculando los descriptores necesarios. Con el objetivo de identificar a los candidatos más prometedores, se construyó un índice de priorización compuesto a partir de múltiples datos obtenidos. Previo a la integración, todas las variables fueron normalizadas mediante escalamiento lineal entre 0 y 1, para evitar sesgos debidos a diferencias de magnitud entre unidades o rangos numéricos. En el caso de parámetros que actúan de manera inversa (por ejemplo, la energía de unión o el número de violaciones a reglas), se aplicó un factor de

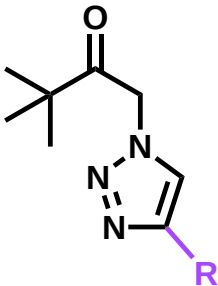
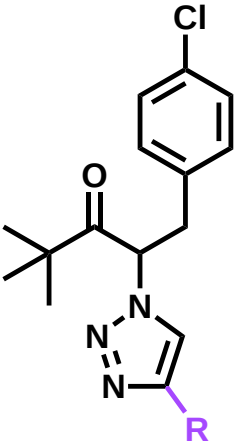
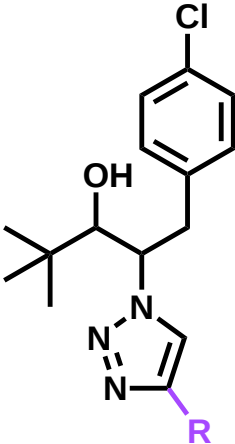
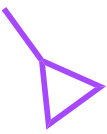
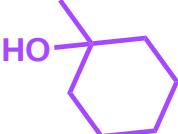
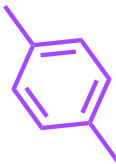
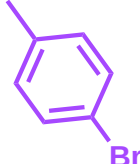
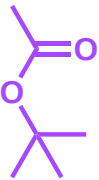
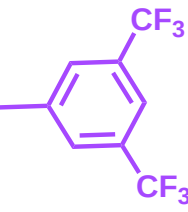
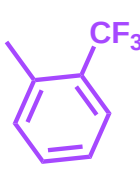
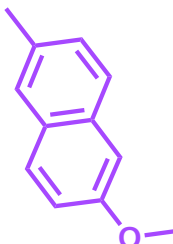
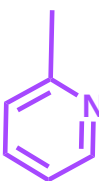
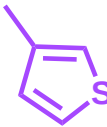
penalización durante la normalización; cuanto más negativo, mejor. Posteriormente, el índice compuesto se graficó para facilitar la visualización comparativa entre los compuestos evaluados, destacando las moléculas con el perfil más favorable. Además, se realizó un análisis de correlación entre los componentes del índice, con el fin de explorar relaciones estructurales o redundancias entre variables, y validar la coherencia interna del modelo de priorización.

4.5 Resultados y discusión

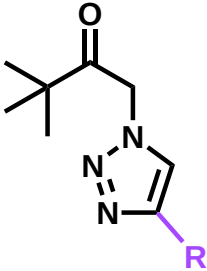
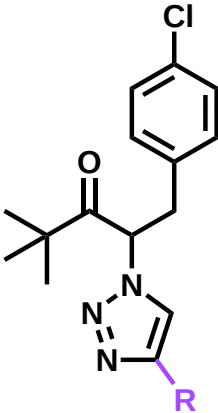
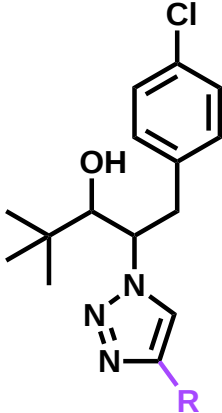
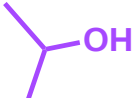
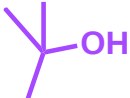
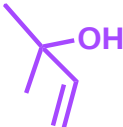
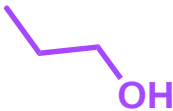
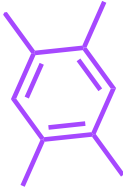
4.5.1 Modelado QSAR

Durante el modelado QSAR, se estimaron los valores de pMIC y MIC como predictores cuantitativos de la actividad antifúngica para 45 moléculas sintetizadas (Cuadro 19) y 18 teóricas (Cuadro 20). Para cada patógeno se contemplaron los 5 mejores resultados de los derivados similares a paclobutrazol de 1,2,3-triazol frente a los tres patógenos fúngicos (Cuadros 21, 22 y 23), lo que indica una menor concentración teórica necesaria para inhibir la actividad biológica y, por tanto, un mayor potencial antifúngico. Las estructuras de los 15 compuestos más activos en los tres patógenos se muestran en el Cuadro 24.

Cuadro 19. Compuestos 4, 6 y 7 sintetizados con distintos sustituyentes R.

Moléculas sintetizadas				
4	6	7		
				
A	B	C	D	E
				
F	G	H	I	J
				
K	L	M	N	O
				

Cuadro 20. Compuestos 4, 6 y 7 teóricos con diferentes sustituyentes R para QSAR.

Moléculas teóricas		
4	6	7
		
R	R	R
S	S	T
		
U	V	W
		

Cuadro 21. Valores predichos de pMIC, MIC y clasificación de actividad de los compuestos frente *Fusarium oxysporum*.

Triazol	pMIC predicho (uM)	Actividad	MIC (uM)
6E	-1.027	Activo	10.663
7E	-1.027	Activo	10.663
6F	-1.072	Activo	11.810
7F	-1.072	Activo	11.810
4F	-1.2	Activo	15.873

Cuadro 22. Valores predichos de pMIC, MIC y clasificación de actividad de los compuestos frente a *Botrytis cinerea*.

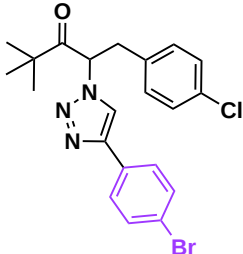
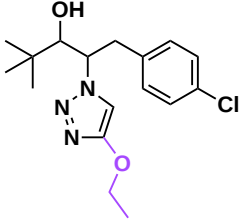
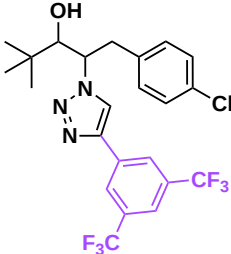
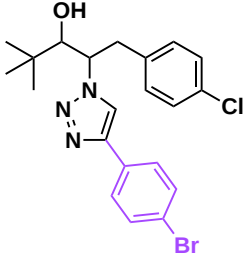
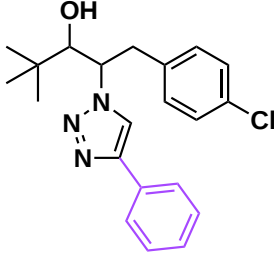
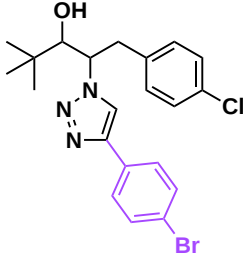
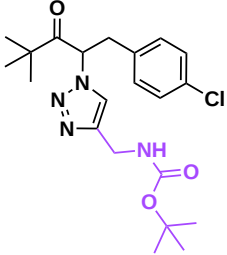
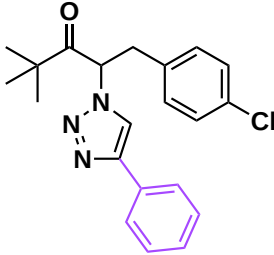
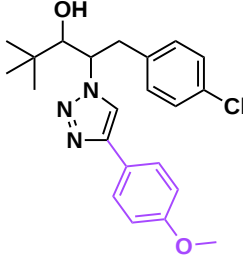
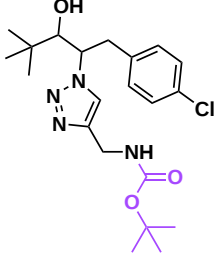
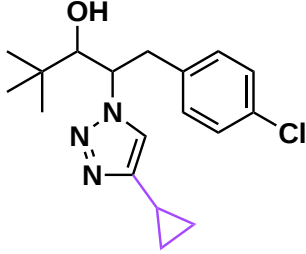
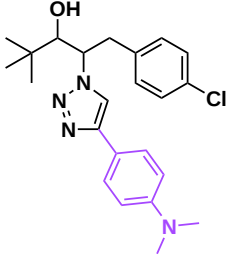
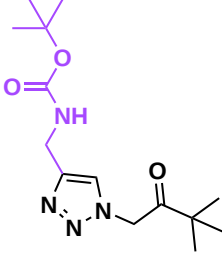
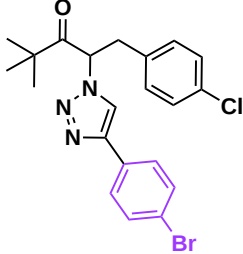
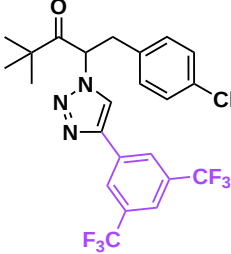
Triazol	pMIC predicho (uM)	Actividad	MIC (μM)
6W	-1.363	Activo	23.108
7A	-1.375	Activo	23.753
6A	-1.375	Activo	23.753
7B	-1.375	Activo	23.753
6E	-1.375	Activo	23.753

Cuadro 23. Valores predichos de pMIC, MIC y clasificación de actividad de los compuestos frente *Candida albicans*.

Triazol	pMIC predicho (uM)	Actividad	MIC (μM)
7I	-1.76	Medio	57.558
7E	-1.789	Medio	61.652
7L	-1.792	Medio	62.004
7M	-1.801	Medio	63.245
6I	-1.819	Medio	65.996

Estos compuestos presentaron los valores más altos de pMIC_uM_pred en el conjunto. Se observó que de las 63 moléculas evaluadas para *Fusarium oxysporum* (Apéndice 1), 6 fueron clasificadas como activas, 55 como de actividad media y solo 2 como inactivas; para *Botrytis cinerea* (Apéndice 2), 39 activas, 17 con actividad media y 7 inactivas; y, finalmente, para *Candida albicans* (Apéndice 3), 49 de actividad media y 14 inactivas. Los valores MIC de las 63 moléculas se presentan en los apéndices 4, 5 y 6, correspondientes a cada patógeno. Lo que demuestra la capacidad discriminante del modelo QSAR y refuerza la viabilidad de los candidatos propuestos.

Cuadro 24. Estructuras moleculares de los compuestos más activos contra los tres hongos patógenos.

<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Botrytis cinérea</i>	<i>Candida albicans</i>
6E 	7W 	7I 
7E 	7A 	7E 
6F 	6A 	7L 
7F 	7B 	7M 
4F 	6E 	6I 

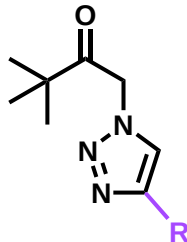
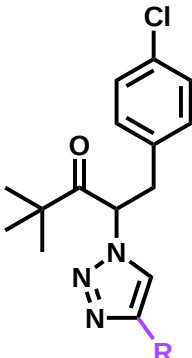
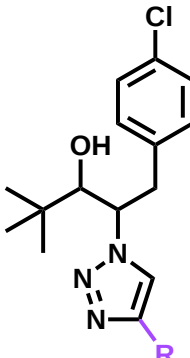
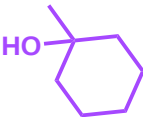
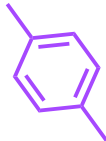
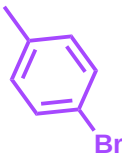
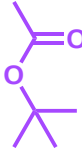
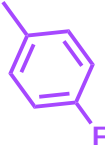
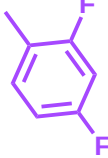
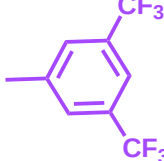
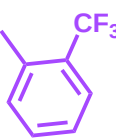
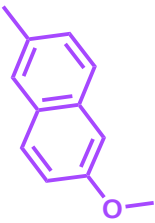
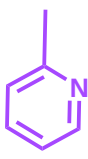
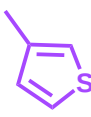
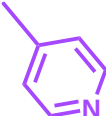
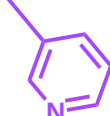
Los resultados predichos indican una mayor sensibilidad de *Fusarium oxysporum* al conjunto de triazoles evaluados, con MIC entre 10 y 16 μM y 6 compuestos clasificados como activos. Para *Botrytis cinerea*, la actividad fue aceptable, ligeramente por debajo de la de *Fusarium*, con un MIC de alrededor de 23 μM ; sin embargo, es el hongo con más moléculas activas (39). Por último, para *Candida albicans*, la actividad es moderada, sin compuestos activos en el modelo con un MIC en el rango de 57 a 66 μM .

En términos globales, los compuestos 6E y 7E destacan como los triazoles más consistentes, mostrando actividad fuerte contra *Fusarium* y ligeramente menor contra *Botrytis*, además de mantener valores moderados frente a *Candida*. Estos resultados respaldan su consideración como leads prioritarios para estudios posteriores de optimización estructural, ensayos biológicos y la correlación con el docking molecular, ya que los productos de cetona y de alcohol parecen ser compuestos activos frente a los tres patógenos fúngicos

4.5.2 Estudios de acoplamiento molecular

Se evaluaron 45 moléculas sintetizadas y 6 teóricas (Cuadro 25)

Cuadro 25. Compuestos 4, 6 y 7 con diferentes sustituyentes R para docking.

4	6	7		
				
R				
Moléculas sintetizadas				
A	B	C	D	E
				
F	G	H	I	J
				
K	L	M	N	O
				
Moléculas teóricas				
P	Q			
				

Antifúngico

Las simulaciones de acoplamiento se realizaron utilizando el software AutoDock Vina v1.2.7 para estudiar las interacciones entre las moléculas comerciales y los ligandos 4A-7Q con cadenas del PDB y de AlphaFold; las proteínas evaluadas incluyeron tres dianas fúngicas: *Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici*. (AF-A0A0J9VKP2), *Candida albicans* (5TZ1), *Aspergillus fumigatus* (4UYM). Los valores de afinidad de unión de los complejos acoplados se enumeran en los cuadros 26, 27, 28 y 29.

Cuadro 26. Resultados del acoplamiento de los ligandos sintetizados **4** con las proteínas.

Ligando	Afinidad (kcal/mol) A0A0J9VKP2	Afinidad (kcal/mol) 5TZ1	Afinidad (kcal/mol) 4UYM
4A	-7.425	-8.292	-7.857
4B	-6.255	-6.707	-6.494
4C	-7.438	-7.346	-7.459
4D	-7.534	-8.028	-7.865
4E	-7.618	-7.969	-7.941
4F	-6.743	-7.165	-7.145
4G	-7.568	-8.382	-7.912
4H	-7.833	-8.535	-8.007
4I	-8.96	-9.304	-9.38
4J	-8.431	-9.458	-8.61
4K	-8.201	-8.993	-8.99
4L	-7.478	-7.681	-7.692
4M	-7.608	-7.74	-7.75
4N	-7.159	-7.88	-7.48
4O	-6.705	-7.008	-6.674
4P	-7.058	-7.746	-7.38
4Q	-7.183	-7.874	-7.389

Cuadro 27. Resultados del acoplamiento de los ligandos sintetizados **6** con las proteínas.

Ligando	Afinidad (kcal/mol) A0A0J9VKP2	Afinidad (kcal/mol) 5TZ1	Afinidad (kcal/mol) 4UYM
6A	-8.653	-9.754	-9.748
6B	-7.981	-9.13	-8.227
6C	-8.558	-9.356	-8.683
6D	-8.685	-10.14	-9.612
6E	-8.904	-9.676	-9.179
6F	-8.138	-8.854	-8.297
6G	-8.764	-10.06	-9.965
6H	-9.01	-10.28	-10.38
6I	-9.573	-8.657	-8.529
6J	-9.26	-9.492	-9.27
6K	-9.362	-10.7	-10.88
6L	-8.653	-9.883	-9.071
6M	-8.407	-9.828	-9.291
6N	-8.816	-9.441	-9.289
6O	-8.122	-8.959	-8.739
6P	-8.645	-9.558	-9.102
6Q	-8.516	-9.503	-9.299

Cuadro 28. Resultados del acoplamiento de los ligandos sintetizados **7** con las proteínas.

Ligando	Afinidad (kcal/mol) A0A0J9VKP2	Afinidad (kcal/mol) 5TZ1	Afinidad (kcal/mol) 4UYM
7A	-8.285	-9.362	-9.624
7B	-7.403	-8.96	-8.152
7C	-8.587	-9.014	-6.961
7D	-8.604	-9.688	-9.175
7E	-8.534	-9.497	-8.699
7F	-7.63	-8.4	-8.057
7G	-8.236	-9.531	-9.846
7H	-8.847	-9.872	-9.804
7I	-7.641	-8.489	-9.333
7J	-9.483	-9.033	-9.41
7K	-9.023	-10.57	-10.2
7L	-8.316	-9.445	-9.282
7M	-8.4	-9.458	-9.481
7N	-8.169	-9.271	-8.714
7O	-7.616	-8.719	-8.489
7P	-8.017	-9.177	-8.667
7Q	-8.348	-9.177	-8.813

Cuadro 29. Resultados del acoplamiento de los ligandos comerciales con las proteínas.

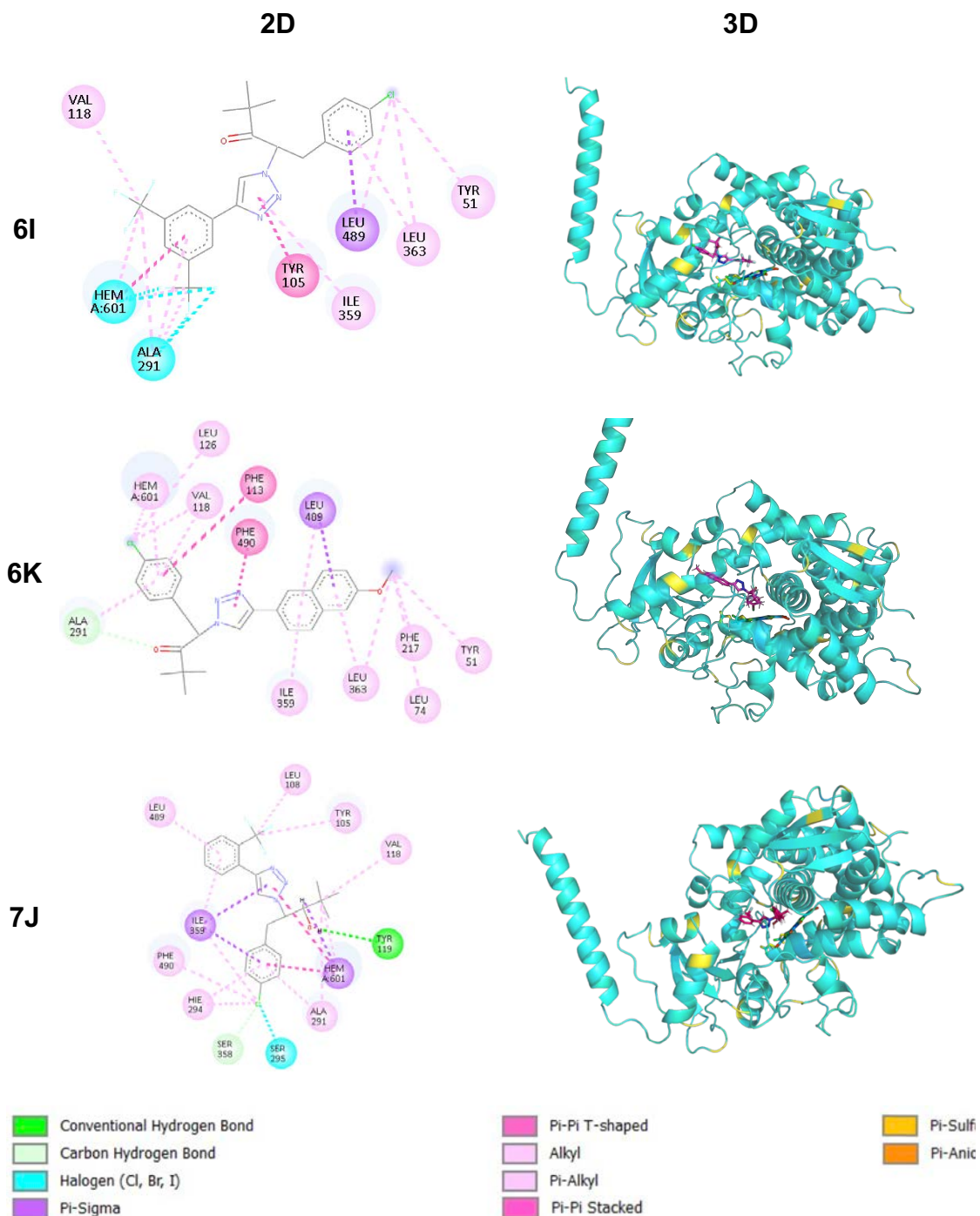
Ligando	Afinidad (kcal/mol) A0A0J9VKP2	Afinidad (kcal/mol) 5TZ1	Afinidad (kcal/mol) 4UYM
Clotrimazole	-8.875	-8.073	-9.773
Difenoconazole	-9.488	-9.945	-9.75
Efinaconazole	-8.864	-9.705	-8.276
Fluconazole	-7.887	-8.45	-7.993
Flusilazole	-8.424	-8.887	-8.281
Fosfluconazole	-8.011	-7.972	-7.551
Fosravuconazole	-9.011	-9.532	-9.01
Isavuconazole	-9.558	-10.38	-10.43
Itraconazole	-8.303	-11.97	-11.79
Ketoconazole	-8.487	-11.3	-9.966
Metconazole	-8.048	-8.466	-9.031
Miconazole	-9.375	-9.452	-9.35
Myclobutanil	-7.602	-7.854	-7.985
Paclobutrazol	-7.505	-8.152	-7.207
Propiconazole	-8.493	-8.65	-8.403
Ravuconazole	-9.575	-10.11	-10.92
Tebuconazole	-7.733	-8.238	-7.766
Tetraconazole	-8.654	-8.451	-8.569
Triadimefon	-7.517	-7.711	-7.627
Uniconazole	-7.544	-7.914	-7.814
Voriconazole	-8.56	-9.087	-8.936

Las proteínas 5TZ1, 4UYM y 4PSB constituyen un objetivo crítico en el desarrollo de antifúngicos debido a su papel esencial en la biosíntesis del ergosterol, un componente fundamental de la membrana celular de los hongos. La inhibición de

estas proteínas, que pertenecen a la familia del citocromo P450, interfiere con la biosíntesis del ergosterol, debilitando la integridad de la membrana y, en consecuencia, comprometiendo la viabilidad del hongo (Rosam et al., 2020). Los antifúngicos como el ketokonazol y el difenconazol históricamente se han dirigido a los hongos, pero la resistencia a los fármacos ha impulsado la búsqueda de nuevos inhibidores (Park et al., 2020; J. Zhang et al., 2019). Las sustancias sintetizadas en este estudio interactúan con los sitios activos de 5TZ1, 4UYM y A0A0J9VKP2.

51 (Esterol 14-desmetilasa), Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici (AF-A0A0J9VKP2)

La proteína esterol 14-desmetilasa de *Fusarium oxysporum* es un objetivo crítico en el diseño de antifúngicos, ya que participa en la biosíntesis del ergosterol. De los 73 ligandos evaluados destaca la afinidad que tienen difeconazol (-9.488 kcal/mol), isavuconazol (-9.558 kcal/mol) y miconazol (-9.375 kcal/mol), compuestos que actualmente se utilizan para tratar enfermedades fungicas, los compuestos 6I (-9.573 kcal/mol), 6K(-9.558 kcal/mol) y 7J (-9.483 kcal/mol), cuyos valores de afinidad fueron los más altos y cercanos entre sí a los de uso comercial, sugiriendo una unión estable y potencialmente eficaz en el sitio activo (Figuras 43 y 44).



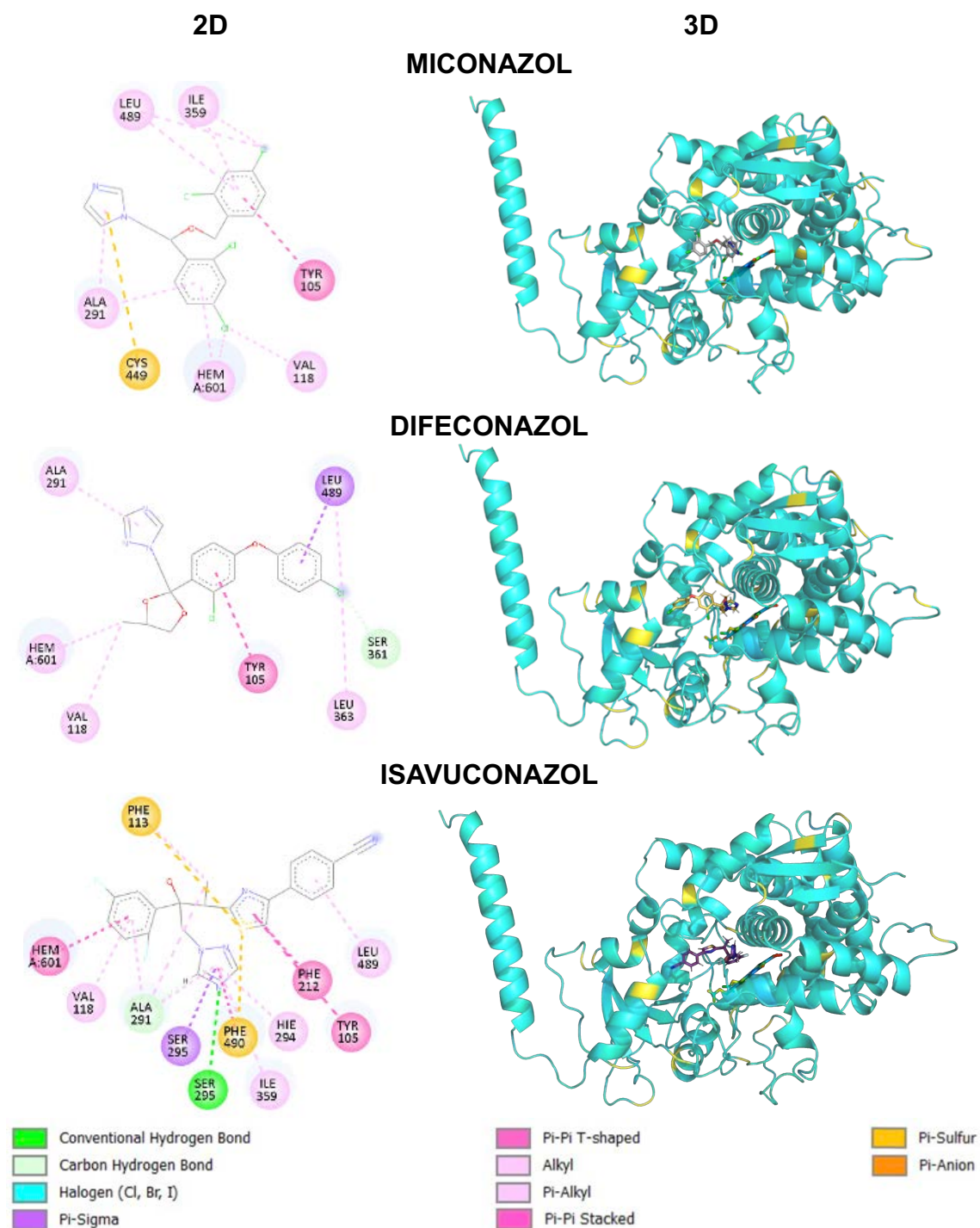


Figura 44. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína estero (14-desmetilasa) de *Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici* (AF-A0A0J9VKP2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

Esterol 14- α -desmetilasa de Candida albicans (5TZ1) y Aspergillus fumigatus (4UYM)

El acoplamiento molecular frente a las proteínas 5TZ1 (Figuras 45 y 46) y 4UYM (Figuras 47 y 48), cruciales en la síntesis de ergosterol y de los compuestos de referencia, mostró afinidades elevadas, destacando particularmente itraconazol con -11.97 kcal/mol y posaconazol con -12.491 kcal/mol en 5TZ1, y en 4UYM -11.79 y -11.38 kcal/mol, respectivamente. Estos valores respaldan la especificidad del sitio activo y sirven como punto de comparación para los ligandos sintetizados. Entre los compuestos diseñados, 6K, 6H y 7K exhibieron afinidades notables en ambas proteínas, con valores de -10.2 a -10.88 kcal/mol, acercándose significativamente al desempeño de los fármacos comerciales como isavuconazol y ketoconazol, con valores de -9.966 a -11.3 kcal/mol. Esta consistencia sugiere un modo de unión favorable frente a 5TZ1 y 4UYM. Las moléculas 6K y 7K, resultaron dentro del top 4 QSAR, las moléculas 6E, 6F, 6I y 7E top 10 en QSAR siendo activas por encima de la media, reforzando entre ambos estudios el potencial como candidatos antifúngicos.

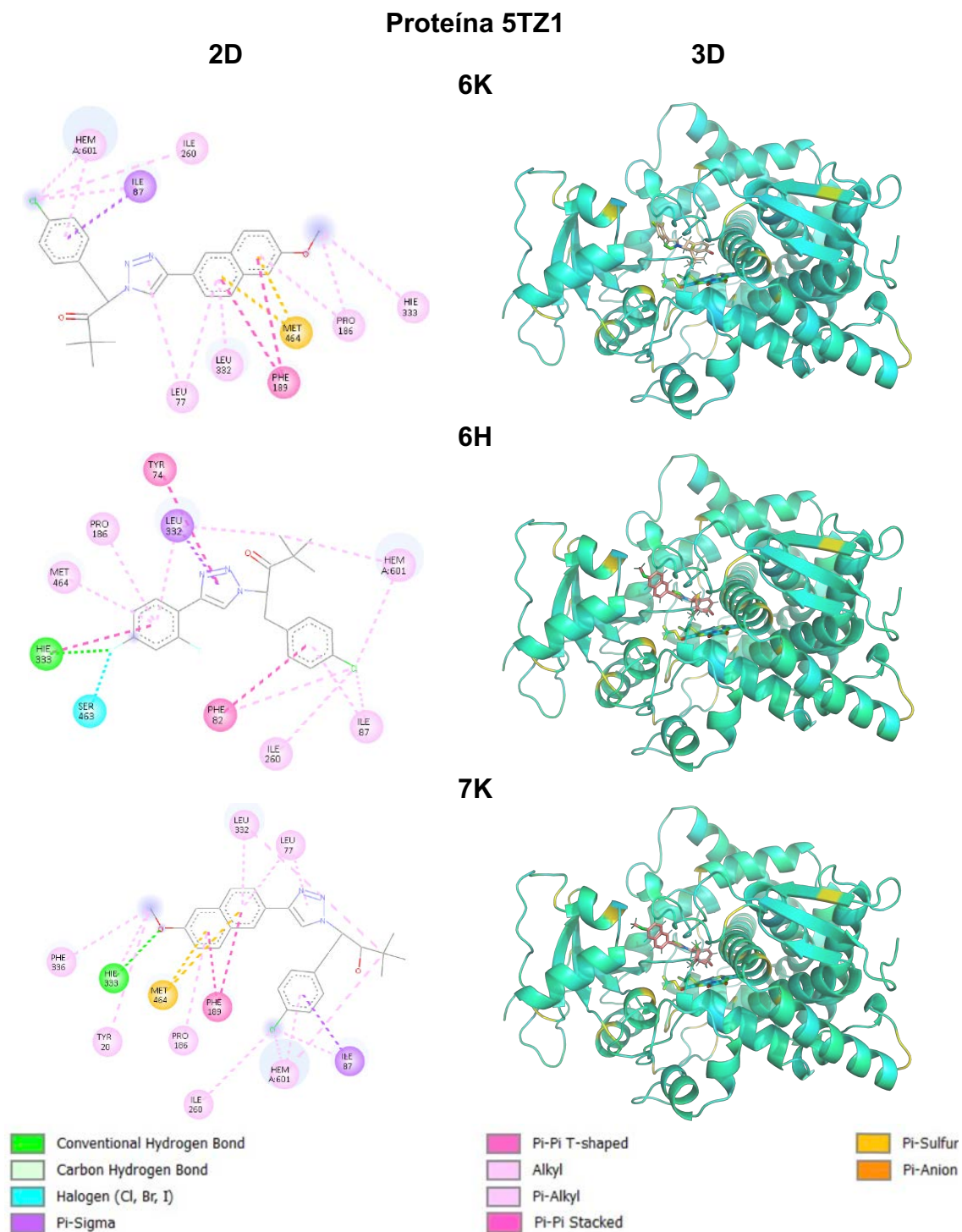


Figura 45. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína estero 14- α -desmetilasa de *Candida albicans* (5TZ1). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

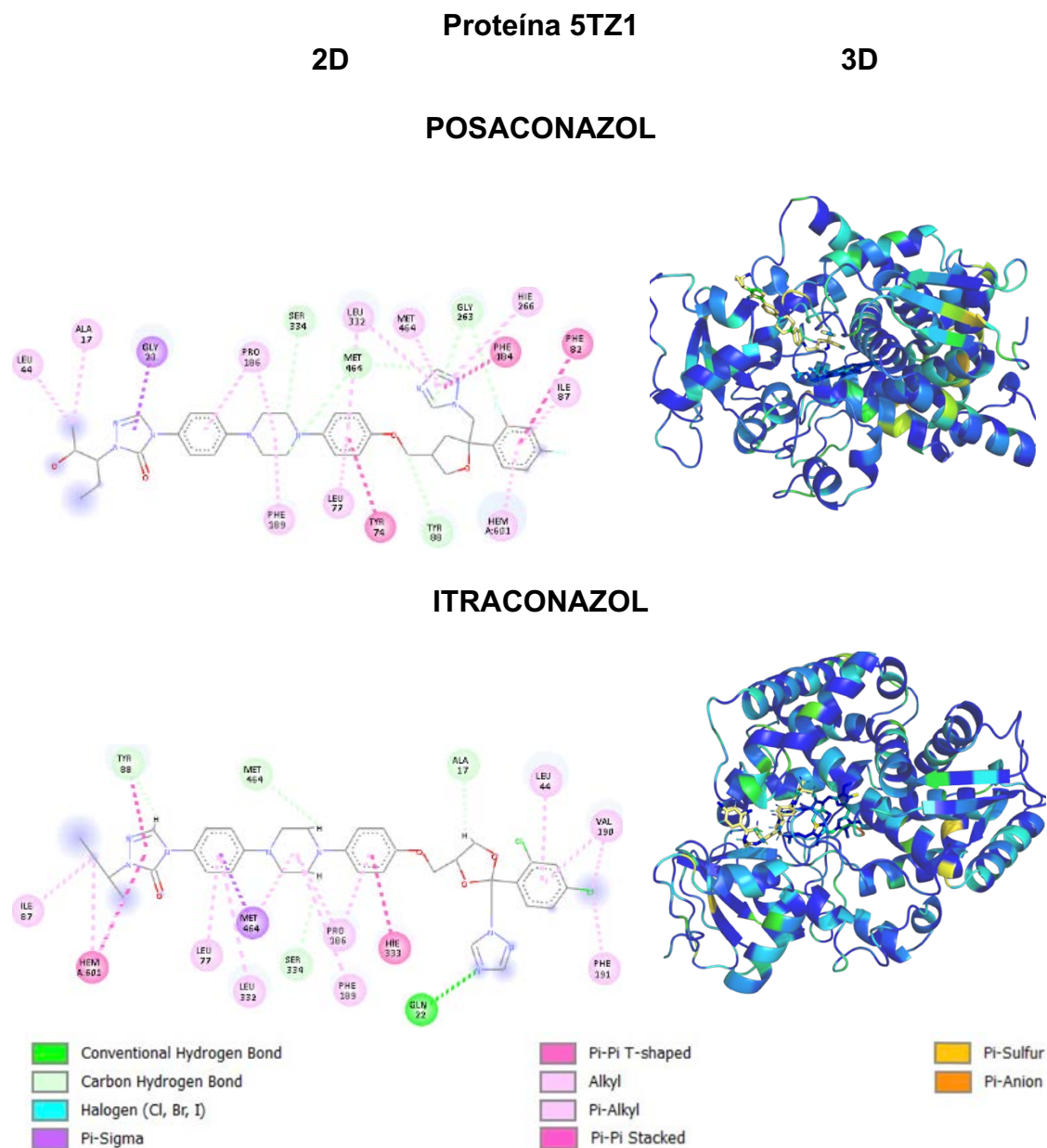


Figura 46. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína estero 14- α -desmetilasa de *Candida albicans* (5TZ1). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

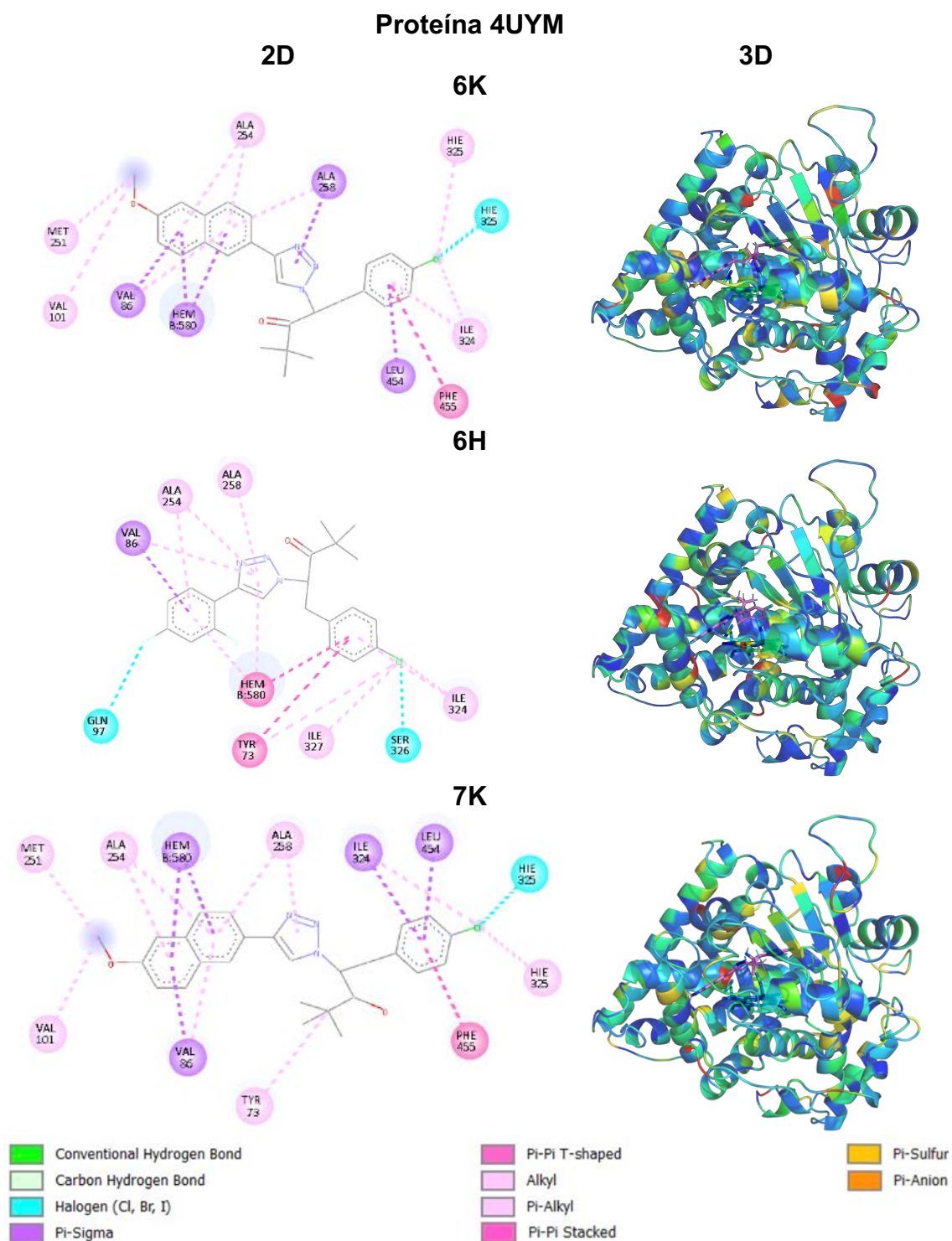


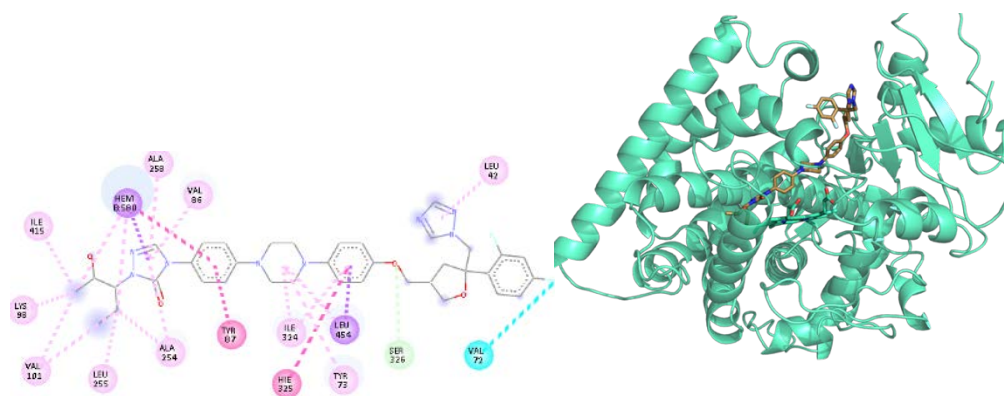
Figura 47. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína estero 14- α -desmetilasa de *Aspergillus fumigatus* (4UYM). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

Proteína 4UYM

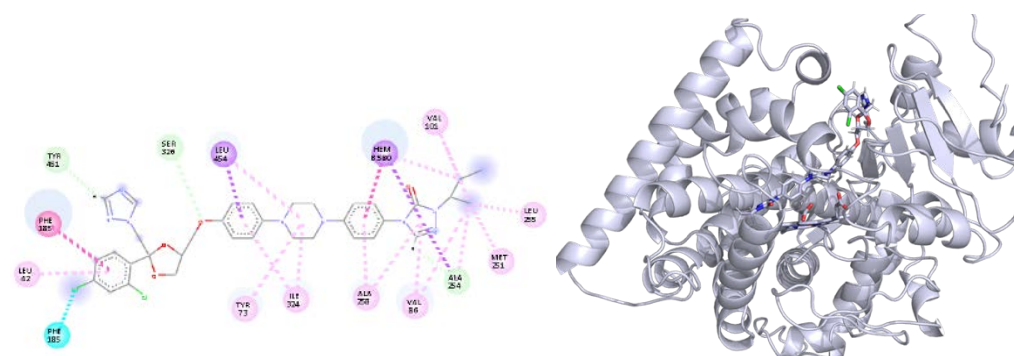
2D

3D

POSACONAZOL



ITRACONAZOL



Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Cl, Br, I)
 Pi-Sigma

Pi-Pi T-shaped
 Alkyl
 Pi-Alkyl
 Pi-Pi Stacked

Pi-Sulfur
 Pi-Anion

Figura 48. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína estero 14- α -desmetilasa de *Aspergillus fumigatus* (4UYM). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π stacking). Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

Reguladores de crecimiento vegetal

4PSB y KO

Las proteínas ent-kaureno oxidasa (AF-Q93ZB2) y 4PSB constituyen blancos moleculares clave para el desarrollo de reguladores del crecimiento vegetal. La ent-kaureno oxidasa (KO), una monooxigenasa dependiente del citocromo P450, cataliza la conversión del ent-kaureno en ácido kaurenoico, un paso crucial en la biosíntesis de las giberelinas, fitohormonas responsables de procesos como la elongación celular, la germinación y la floración (Helliwell et al., 2001). Por tanto, su inhibición puede interrumpir la producción de giberelinas y modular de forma controlada el crecimiento de las plantas (H. Zhang et al., 2020b). 4PSB modula respuestas fisiológicas como el cierre estomático, la maduración y la respuesta al estrés abiótico, por lo que constituye un objetivo atractivo para compuestos que busquen influir en dichos procesos. El acoplamiento molecular con las dianas vegetales ent-kaureno oxidasa (AF-Q93ZB2) y la proteína fijadora de fitohormonas (4PSB), empleando tanto compuestos comerciales como los ligandos sintéticos 4A–7Q, permitió identificar posibles RC. Los valores de afinidad de unión de los complejos formados se resumen en los cuadros correspondientes (Cuadros 30, 31, 32 y 33). Adicionalmente, las afinidades nos permitieron determinar las constantes de inhibición (K_i), lo que facilitó la priorización racional de los compuestos más prometedores en términos de potencia.

Cuadro 30. Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos sintetizados **4** frente a enzimas blanco por docking molecular.

Ligando	Afinidad (kcal/mol) 4PSB	Ki (uM)	Afinidad (kcal/mol) KO	Ki (uM)
4A	-7.081	6.442544	-7.2265	5.044
4B	-5.985	40.97449	-6.192	28.8915
4C	-7.09	6.34541	-7.067	6.613
4D	-7.155	5.686034	-7.182	5.444
4E	-7.029	7.033599	-6.8815	9.1275
4F	-6.636	13.65458	-6.0205	38.617
4G	-7.138	5.851562	-7.477	3.302
4H	-7.576	2.793718	-7.744	2.104
4I	-8.375	0.725189	-8.019	1.3225
4J	-8.083	1.187164	-7.891	1.6425
4K	-7.938	1.516378	-7.852	1.7545
4L	-6.901	8.729953	-6.831	9.832
4M	-6.913	8.5549	-6.901	8.73
4N	-6.534	16.22006	-6.964	7.8795
4O	-6.14	31.54177	-6.4505	18.679
4P	-6.527	16.41285	-6.9315	8.297
4Q	-6.585	14.88214	-6.923	8.505

Cuadro 31. . Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos sintetizados 6 frente a enzimas blanco por docking molecular.

Ligando	Afinidad (kcal/mol)	Ki (uM)	Afinidad	Ki (uM)
	4PSB		(kcal/mol) KO	
6A	-8.763	0.376718	-8.8495	0.3255
6B	-7.932	1.531814	-8.151	1.059
6C	-9.094	0.21546	-8.836	0.3345
6D	-9.11	0.209719	-9.149	0.1975
6E	-8.933	0.282743	-8.7385	0.3935
6F	-7.867	1.709449	-7.61	2.6415
6G	-9.141	0.199027	-8.848	0.3265
6H	-9.544	0.100805	-8.9705	0.2655
6I	-9.65	0.08429	-9.4095	0.1265
6J	-9.007	0.249542	-9.0075	0.25
6K	-9.104	0.211854	-9.344	0.1415
6L	-8.527	0.561078	-8.4375	0.655
6M	-8.251	0.894033	-7.937	1.7505
6N	-8.692	0.424683	-8.574	0.5185
6O	-8.309	0.810652	-8.2165	0.948
6P	-8.481	0.60638	-8.441	0.6645
6A	-8.763	0.376718	-8.8495	0.3255

Cuadro 32. . Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos sintetizados 7 frente a enzimas blanco por docking molecular.

Ligando	Afinidad (kcal/mol)	Ki (uM)	Afinidad	Ki (uM)
	4PSB		(kcal/mol) KO	
7A	-8.231	0.92473	-8.606	0.4925
7B	-7.384	3.863083	-7.8985	1.6345
7C	-8.977	0.262505	-8.7	0.419
7D	-9.001	0.252083	-8.9305	0.2855
7E	-8.531	0.557302	-8.5125	0.586
7F	-7.864	1.718128	-7.483	3.2695
7G	-8.759	0.37927	-8.759	0.3815
7H	-9.171	0.189199	-9.271	0.1595
7I	-9.447	0.118738	-9.428	0.1225
7J	-8.885	0.306606	-8.9675	0.267
7K	-8.711	0.411279	-9.1925	0.184
7L	-7.976	1.422166	-7.9325	1.5325
7M	-7.971	1.43422	-7.978	1.4175
7N	-8.648	0.457426	-8.5885	0.508
7O	-7.787	1.956603	-7.8325	1.946
7P	-8.234	0.920059	-8.5245	0.565
7Q	-8.26	0.880553	-8.707	0.4145

Cuadro 33. Afinidades de unión y predicción del potencial de inhibición de los ligandos comerciales frente a enzimas blanco por docking molecular.

Ligando	Afinidad (kcal/mol) 4PSB	Ki (uM)	Afinidad (kcal/mol) KO	Ki (uM)
Clotrimazole	-8.609	0.488552	-8.078	1.197
Difenoconazole	-8.3	0.823062	-8.5115	0.576
Efinaconazole	-8.26	0.880553	-7.7035	2.2525
Fluconazole	-8.002	1.361101	-7.1935	5.354
Flusilazole	-8.009	1.345113	-7.857	1.7385
Fosfluconazole	-8.134	1.08924	-6.3845	20.8785
Fosravuconazole	-9.601	0.091558	-8.094	1.188
Isavuconazole	-8.615	0.483629	-8.3735	0.727
Itraconazole	-9.654	0.083722	-10.24	0.0315
Ketoconazole	-9.501	0.108393	-9.03	0.2405
Metconazole	-8.342	0.766731	-7.6945	2.2885
Miconazole	-8.6	0.49603	-8.502	0.617
Myclobutanil	-7.379	3.895825	-6.9845	7.595
Paclobutrazol	-7.183	5.423545	-6.9915	7.493
Posaconazol	-10.08	0.04079	-10.53	0.025131
Propiconazole	-7.938	1.516378	-7.6145	2.9505
Ravuconazole	-9.37	0.135219	-8.975	0.2635
Tebuconazole	-7.197	5.296879	-6.855	9.4355
Tetraconazole	-7.52	3.070684	-8.0565	1.2905
Triadimefon	-7.031	7.009894	-7.1785	5.467
Uniconazole	-7.056	6.720235	-7.334	4.2045
Voriconazole	-8.557	0.533373	-7.582	2.766

Entre los compuestos comerciales, el acoplamiento molecular para la proteína KO (Figura 49) mostró que el ketokonazol y el posaconazol resultaron ser los

más activos (-9.03 kcal/mol, $K_i = 0.2405$ μ M y -10.53 kcal/mol, $K_i = 0.025$ μ M), seguidos por el ketoconazol (-9.03 kcal/mol, $K_i = 0.1084$ μ M). En el caso del acoplamiento con la proteína 4PSB (Figura 50), el itraconazol y el posaconazol mostraron la mayor afinidad (-9.654 kcal/mol, $K_i = 0.027$ μ M y -10.08 kcal/mol, $K_i = 0.040$ μ M), seguidos del ketoconazol (-9.501 kcal/mol, $K_i = 0.234$ μ M) y del fosravuconazol (-9.601 kcal/mol, $K_i = 0.261$ μ M).

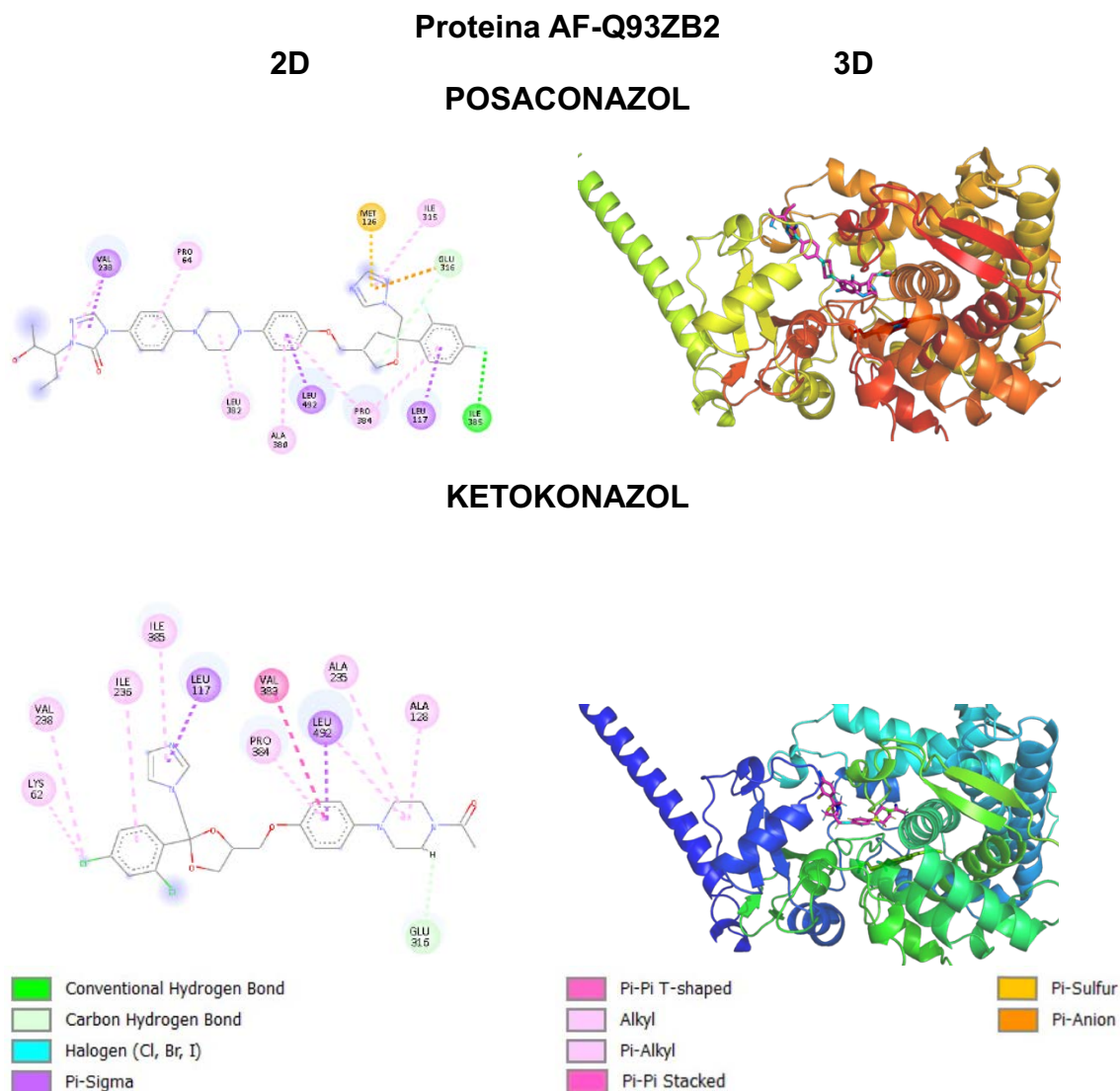


Figura 49. Interacción entre los ligandos comerciales de mayor afinidad y la proteína Ent-kaureno oxidasa de *Arabidopsis thaliana* (AF-Q93ZB2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

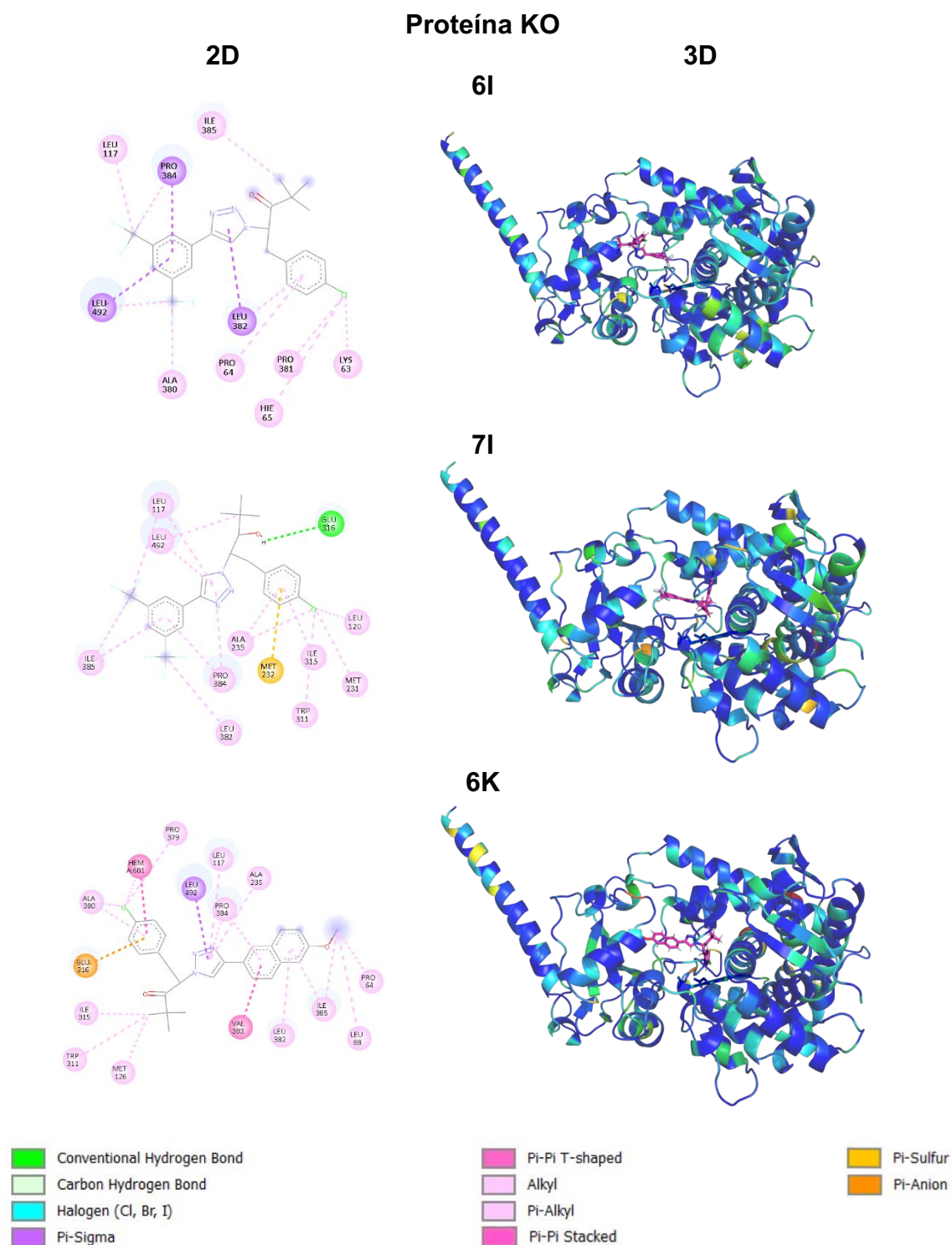


Figura 51. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína Ent-kaureno oxidasa de *Arabidopsis thaliana* (AF-Q93ZB2). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

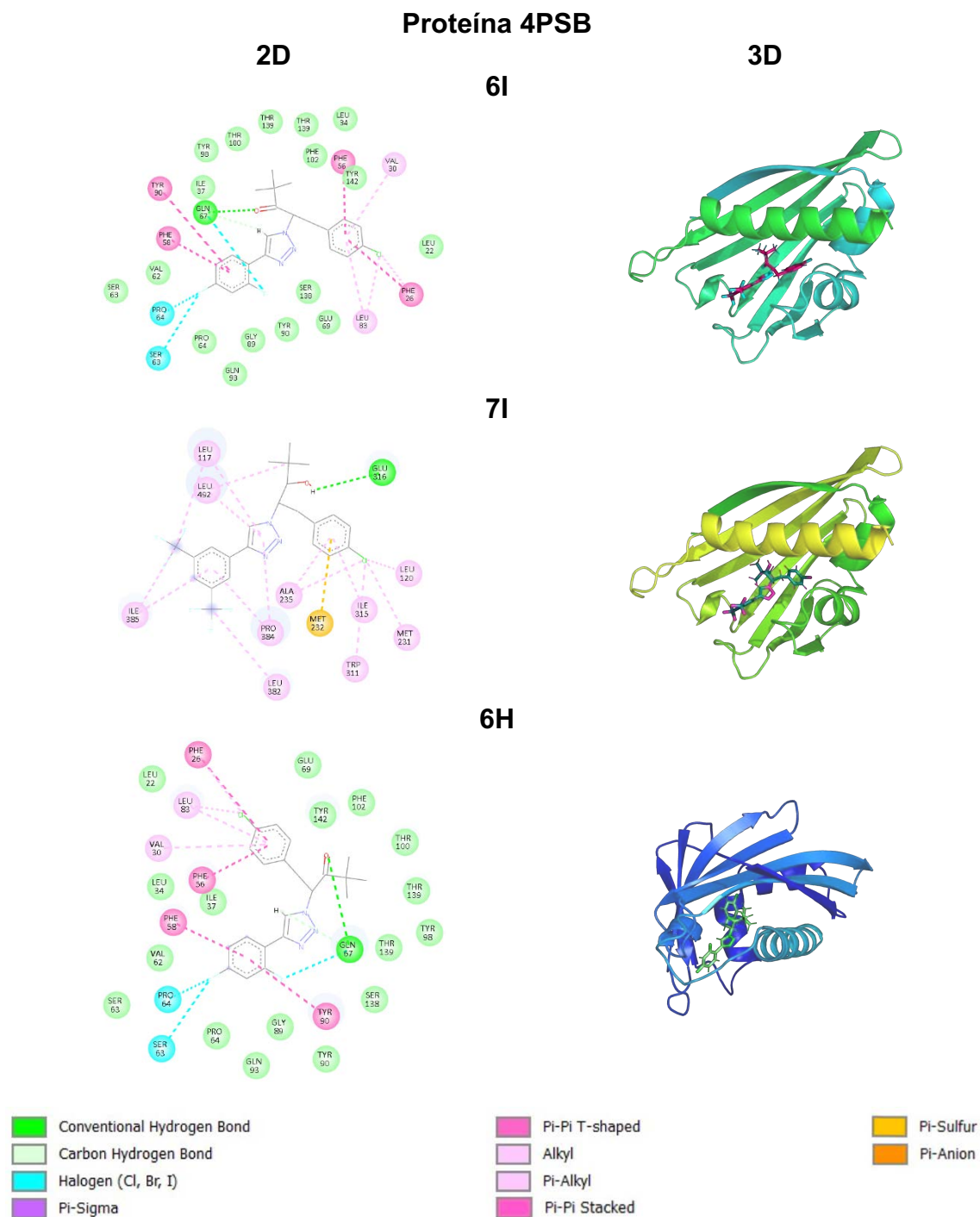
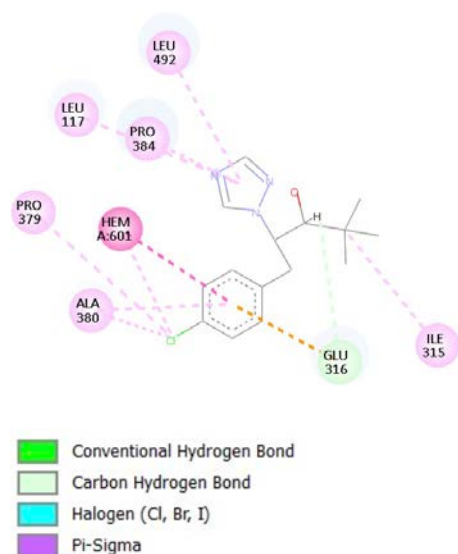


Figura 52. Interacción entre los ligandos sintetizados de mayor afinidad y la proteína fijadora de fitohormonas de *Vigna radiata* (4PSB). Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho: representación 3D del sitio activo.

Como punto de comparación relevante, el paclobutrazol, uno de los inhibidores del crecimiento vegetal más utilizados a nivel mundial para bloquear la KO, mostró una afinidad de -6.99 kcal/mol, equivalente a un K_i de 7.512 μ M. En contraste, varios de nuestros compuestos presentan afinidades significativamente más altas (ΔG más negativas) y constantes de inhibición más bajas, lo que indica una mayor potencia. Además, algunos de estos triazoles presentan interacciones con los mismos residuos clave del sitio activo que el paclobutrazol (Figura 11), lo que refuerza su potencial como inhibidores competitivos más eficaces de la ent-kaureno oxidasa.

2D



3D

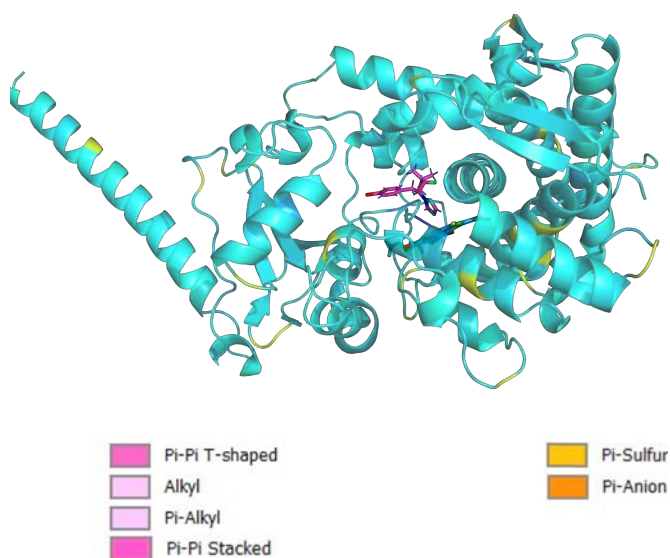


Figura 53. Interacción de paclobutrazol y AF-Q93ZB2. Lado izquierdo: representación 2D de las interacciones del compuesto; se muestran los residuos del sitio activo y los tipos de interacción relevantes. Lado derecho representación 3D del sitio activo

Priorización integrada

Con el objetivo de jerarquizar los compuestos sintetizados y propuestos según su potencial bioactivo global, se elaboró un índice compuesto de priorización. Este índice integró parámetros estructurales, fisicoquímicos, farmacocinéticos y de afinidad de unión, provenientes de las etapas anteriores del estudio. Las variables incluidas en el índice compuesto fueron seleccionadas con base en su

relevancia para el perfil biofarmacéutico y para la interacción ligando-proteína. Las propiedades consideradas fueron las siguientes:

Afinidad de unión (kcal/mol)

QED (quantitative estimate of drug-likeness), como medida integral de adecuación a perfiles biofarmacéuticos

Peso molecular (MW)

Fracción de carbonos sp^3 (Fraction C sp^3)

Número de enlaces rotables (#Rotatable bonds)

Número de aceptores de hidrógeno (#H-bond acceptors)

Número de donadores de hidrógeno (#H-bond donors)

Refracción molar (MR)

Superficie polar accesible (TPSA)

LogP de consenso (Consensus LogP) lipofilicidad

Solubilidad estimada (ESOL Log S)

Coeficiente de permeabilidad cutánea (log K_p, cm/s)

Número de violaciones a las reglas de Lipinski (Lipinski #violations)

Puntaje de biodisponibilidad oral (Bioavailability Score)

Índice de accesibilidad sintética (Synthetic Accessibility)

Todas las variables numéricas se normalizaron entre 0 y 1 mediante escalamiento lineal (MinMaxScaler). Para aquellas propiedades en las que un menor valor implica un mejor desempeño (por ejemplo, energía de unión, log K_p o número de violaciones), se invirtió la escala para conservar la lógica de que “valores más cercanos a 1 representan mejor desempeño”. Posteriormente, se calculó el índice compuesto como la suma ponderada de las variables normalizadas, asignando, por defecto, el mismo peso a cada variable. El índice permitió generar un ranking

visual de todos los compuestos evaluados, lo que facilitó la identificación de aquellos con el perfil integral más favorable. En la Figura 54 se presenta una gráfica de puntos con los compuestos posicionados según el índice, destacando en el top 10 los triazoles isavuconazol, ravuconazol, 4I y 6C.

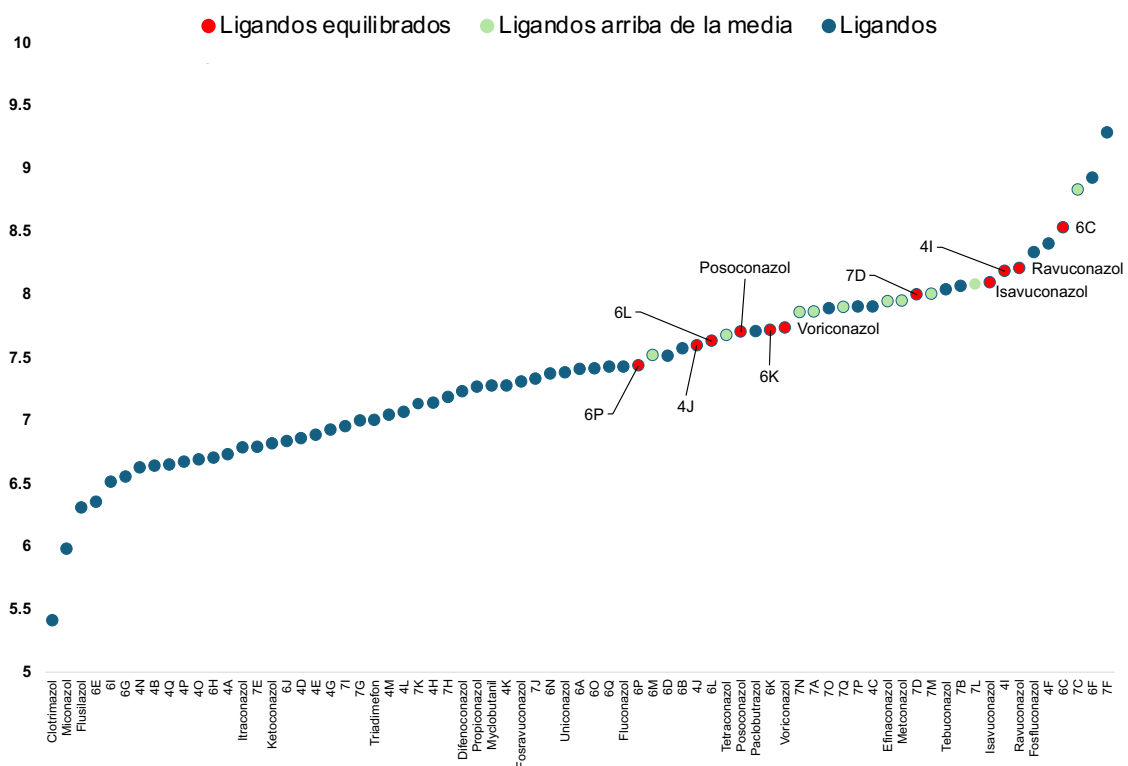


Figura 54. Índice compuesto

El resto de los puntos rojos presenta un equilibrio entre afinidad, parámetros ADME y buena “drug-likeness”; los compuestos sintetizados con alta afinidad en el acoplamiento molecular están por encima de la media. Adicionalmente, se analizó la correlación entre las diversas propiedades moleculares (Figura 55), lo que reveló asociaciones significativas que permiten comprender mejor la relación entre las características estructurales y su potencial. En el peso Molecular (MW) y la Refractividad Molar (MR): se observó una correlación positiva muy alta ($r = 0.93$), lo cual es esperable dado que ambas propiedades están influenciadas por el tamaño y la polarizabilidad de la molécula. Log P (Consensus Log P) y solubilidad acuosa (ESOL Log S): se encontró una correlación negativa muy

fuerte ($r = -0.96$), lo que respalda la relación inversa entre la lipofilidad y la solubilidad en agua.

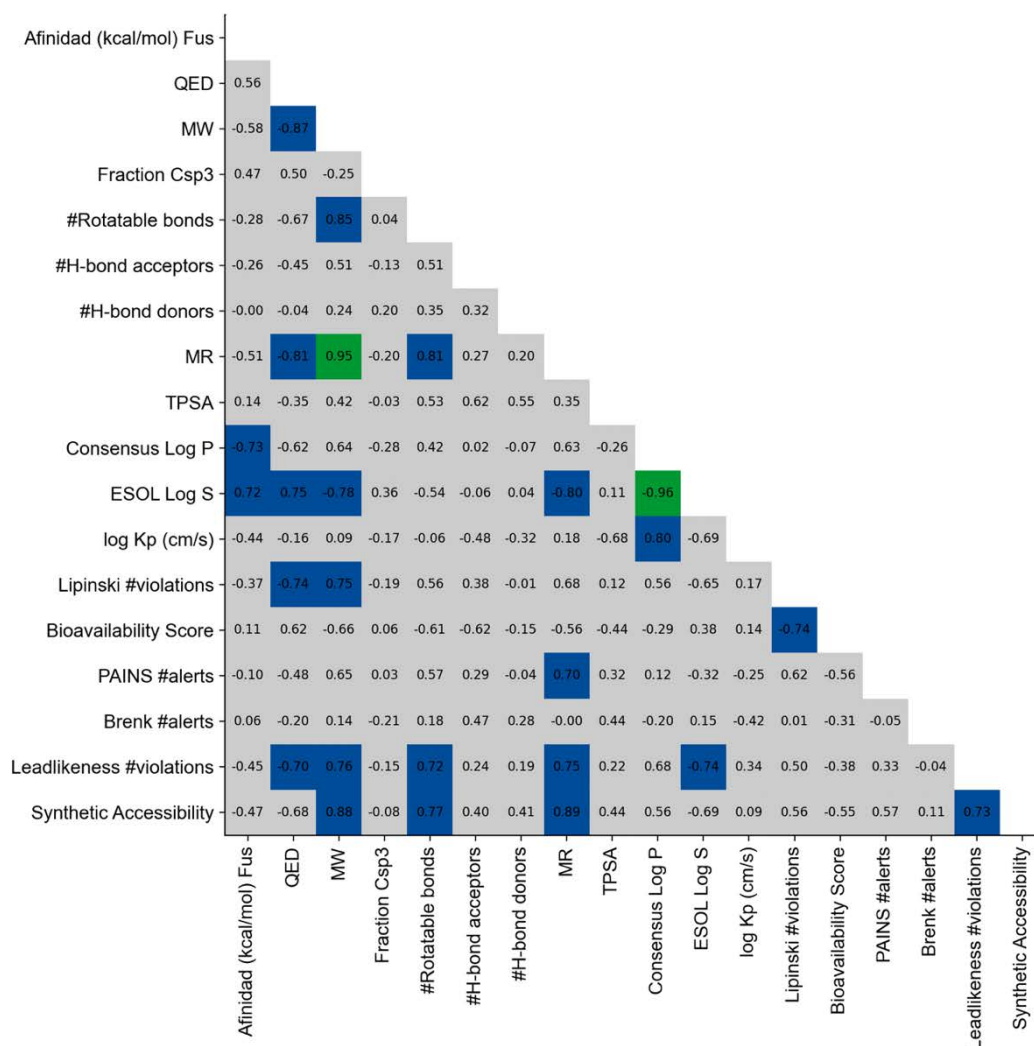


Figura 55. . Analisis de correlación

MR y ESOL Log S: también se encontró una alta correlación negativa ($r = -0.82$), lo que indica que las moléculas más refractivas tienden a tener menor solubilidad, posiblemente debido a su mayor tamaño y menor capacidad de interacción con el solvente polar. Log Kp (permeabilidad dérmica) y Log P: la correlación positiva ($r = 0.84$) sugiere que los compuestos más lipofílicos tienden a presentar una mayor permeabilidad a través de membranas lipídicas, como la piel, lo cual podría ser relevante para formulaciones tópicas o transdérmicas. Finalmente , realizó un

análisis estadístico de las afinidades promedio obtenidas del acoplamiento molecular. Los resultados mostraron que ambos grupos presentan valores similares de energía de unión: ligandos comerciales: media de -8.503 kcal/mol y desviación estándar de 0.979 kcal/mol. Ligandos sintetizados: media de -8.340 kcal/mol y desviación estándar de 0.842 kcal/mol. La aplicación de una prueba t de Welch, adecuada para grupos con posibles varianzas desiguales, arrojó un p-valor de 0.5020 , lo que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$). De forma complementaria, se compararon las afinidades por proteína. En todas las dianas evaluadas (4PSB, KO, *F. oxysporum*, 5TZ1 y 4UYM), los compuestos sintetizados mostraron valores de afinidad cercanos a los de los comerciales, sin diferencias significativas (todos los p-valores > 0.05).

La integración de múltiples análisis permitió una evaluación más robusta que la basada únicamente en la energía de acoplamiento. Por ejemplo, algunos compuestos con muy buena afinidad (como 6K, ravuconazol o posaconazol) fueron penalizados por parámetros desfavorables, como la baja solubilidad o múltiples violaciones, lo que evitó falsos positivos. 7I, 7J, 7K, difeconazol, itraconazol y ketoconazol, permanecieron en la media. En cambio, compuestos como 6H y 6I destacaron por mantener un equilibrio entre potencia, propiedades farmacocinéticas y viabilidad sintética, convirtiéndose en candidatos prioritarios para futuras evaluaciones in vitro e in vivo.

En conjunto, estos datos respaldan la hipótesis de que los compuestos diseñados y sintetizados constituyen alternativas prometedoras a las moléculas de referencia ya utilizadas en el control de hongos fitopatógenos y en la modulación de las rutas hormonales vegetales.

4.6 Conclusiones

Los modelos QSAR demostraron que, en *Fusarium*, es el hongo donde se predicen los niveles de actividad más altos: seis compuestos (6E, 7E, 6F, 7F, 4F y 4E: (Cuadro 19) se clasifican como “active”, requiriendo menos cantidad de inhibición que los demás, lo que los posiciona como los principales “hits” frente a *Fusarium*. En *Candida*, en cambio, ningún compuesto alcanza la categoría “active”: todo el panel se clasifica como “medium” o “inactive”, lo que sugiere

una menor sensibilidad de Candida al núcleo triazólico evaluado. Aun así, muchos compuestos se mantienen en el rango “medium” (

Apéndice 3), con MIC de 57.558 a 80.602 μM , lo que indica una actividad moderada pero no óptima. Para Botrytis, el panorama es casi opuesto al de Candida: una fracción muy amplia de los compuestos de las series 6 y 7 (Cuadro 19) se clasifica como “active” (pMIC alrededor de -1.36 a -1.38), mientras que la mayoría de los derivados de la serie 4 se clasifica como “medium” o “inactive”.

Si se consideran simultáneamente los tres patógenos, los compuestos 6E y 7E (Cuadro 19) destacan como candidatos con un espectro relativamente amplio: son activos frente a Fusarium y a Botrytis, manteniendo actividad de grado medio frente a Candida, por lo que pueden considerarse líderes prioritarios. En general, los datos del modelo indican que los triazoles de las series 6 y 7 son los más prometedores, con una alta actividad prevista contra Fusarium y Botrytis. Sin embargo, la actividad contra Candida es más limitada, lo que sugiere que sería necesario realizar optimizaciones estructurales adicionales para mejorar su perfil antifúngico.

Los estudios de acoplamiento revelaron que múltiples triazoles sintetizados presentan una afinidad de unión comparable o incluso superior a la de compuestos comerciales en proteínas involucradas tanto en la biosíntesis del ergosterol fúngico como en la biosíntesis de hormonas vegetales. El análisis visual de las interacciones permitió confirmar el anclaje de varios ligandos en sitios activos definidos, incluido el residuo HEM cuando correspondía. La incorporación de parámetros ADME y descriptores moleculares permitió construir un índice compuesto de priorización que facilitó la identificación de los compuestos con el mejor equilibrio entre potencia, viabilidad farmacocinética y accesibilidad sintética. Esta estrategia integradora permitió filtrar con mayor precisión a los candidatos más prometedores para futuras validaciones experimentales.

La validez predictiva de los modelos QSAR se vio reforzada por la coincidencia de varios compuestos con afinidades de unión estructuralmente activos en el QSAR con afinidades de unión destacadas en el docking molecular, entre los que destacaron los CF_3 (**6I** y **7I**) seguidos de **6H**, **6K**, **7J** y **7K**.

Las estrategias QSAR-ligando y DOCKING (QSAR-receptor) se emplean para optimizar *leads* o *hits* moleculares, especialmente cuando se cuenta tanto con ligandos activos como con la diana biológica conocida

En conjunto, los resultados obtenidos evidencian el potencial de los triazoles diseñados como nuevas entidades bioactivas con doble propósito: posible aplicación como antifúngicos agrícolas y como inhibidores del crecimiento vegetal. El enfoque racional empleado constituye una base sólida para continuar el proyecto en fases experimentales, así como para la futura optimización estructural de esta familia de compuestos

4.7 Literatura citada

- Barba-Ostria, C., Carrera-Pacheco, S. E., Gonzalez-Pastor, R., Heredia-Moya, J., Mayorga-Ramos, A., Rodríguez-Pólit, C., Zúñiga-Miranda, J., Arias-Almeida, B., & Guamán, L. P. (2022). Evaluation of Biological Activity of Natural Compounds: Current Trends and Methods. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 4490, 27(14), 4490. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27144490>
- Bateman, A., Martin, M. J., Orchard, S., Magrane, M., Adesina, A., Ahmad, S., Bowler-Barnett, E. H., Bye-A-Jee, H., Carpentier, D., Denny, P., Fan, J., Garmiri, P., da Costa Gonzales, L. J., Hussein, A., Ignatchenko, A., Insana, G., Ishtiaq, R., Joshi, V., Jyothi, D., ... Zhang, J. (2025). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D609–D617. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAE1010>
- Chetia, B., Shakya, A., Ghosh, S. K., Vinayagam, S., Patgiri, S. J., Bhowmick, I. P., Singh, U. P., & Bhat, H. R. (2025). Molecular docking, toxicity study and in vitro antimalarial evaluation of pyrazole substituted 1,3,5-triazine derivatives. *Experimental Parasitology*, 273. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2025.108945>
- Corrêa Veríssimo, G., Salgado Ferreira, R., & Gonçalves Maltarollo, V. (2025). Ultra-Large Virtual Screening: Definition, Recent Advances, and Challenges in Drug Design. *Molecular Informatics*, 44(1). <https://doi.org/10.1002/MINF.202400305>
- Dai, Z. C., Chen, Y. F., Zhang, M., Li, S. K., Yang, T. T., Shen, L., Wang, J. X., Qian, S. S., Zhu, H. L., & Ye, Y. H. (2014). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole phenylhydrazone derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(2), 477–486. <https://doi.org/10.1039/C4OB01758G>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry

- friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- de Azevedo, D. Q., Castilho, R. O., Gómez-García, A., & Medina-Franco, J. L. (2024). Molecular Databases. In V. G. Maltarollo (Ed.), *Computer-Aided and Machine Learning-Driven Drug Design: From Theory to Applications* (pp. 15–43). Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-76718-0_2
- Hargrove, T. Y., Friggeri, L., Wawrzak, Z., Qi, A., Hoekstra, W. J., Schotzinger, R. J., York, J. D., Peter Guengerich, F., & Lepesheva, G. I. (2017). Structural analyses of *Candida albicans* sterol 14 α -demethylase complexed with azole drugs address the molecular basis of azole-mediated inhibition of fungal sterol biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 292(16), 6728–6743. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.778308>
- Hargrove, T. Y., Wawrzak, Z., Lamb, D. C., Guengerich, F. P., & Lepesheva, G. I. (2015). Structure-functional characterization of cytochrome P450 Sterol 14 α -Demethylase (CYP51B) from *aspergillus fumigatus* and molecular basis for the development of antifungal drugs. *Journal of Biological Chemistry*, 290(39), 23916–23934. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.677310>
- Maltarollo, V. G. (Ed.). (2024). *Computer-Aided and Machine Learning-Driven Drug Design* (Vol. 3). Cham: Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-76718-0>
- Marbán-González, A., Ramírez-Cid, V., Cristóbal-Ramírez, A., & Medina-Franco, J. L. (2025). Exploiting PubChem and other public databases for virtual screening in 2025: what are the latest trends? *Expert Opinion on Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1080/17460441.2025.2558161>;SUBPAGE:STRING:FULL
- Martinez-Mayorga, K., Gonzalez-Ponce, K., Martinez-Mayorga, K., Neme, A., Rosas-Jiménez, J. G., López-López, E., López-López, E., & Medina-Franco, J. L. (2024). The pursuit of accurate predictive models of the bioactivity of small molecules. *Chemical Science*, 15(6), 1938–1952. <https://doi.org/10.1039/D3SC05534E>
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular Docking. *Methods in Molecular Biology*, 443, 365–382. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Nehra, N., Tittal, R. K., Ghule Vikas, D., Naveen, & Lal, K. (2021). Synthesis, antifungal studies, molecular docking, ADME and DNA interaction studies of 4-hydroxyphenyl benzothiazole linked 1,2,3-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1245, 131013. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2021.131013>
- Nicola, G., Liu, T., & Gilson, M. K. (2012). Public Domain Databases for Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(16), 6987–7002. <https://doi.org/10.1021/JM300501T>

- O'Boyle, E. H., & Williams, L. J. (2011). Decomposing Model Fit: Measurement vs. Theory in Organizational Research Using Latent Variables. *Journal of Applied Psychology*, 96(1), 1–12. <https://doi.org/10.1037/a0020539>
- Park, M., Cho, Y. J., Lee, Y. W., & Jung, W. H. (2020). Genomic Multiplication and Drug Efflux Influence Ketoconazole Resistance in *Malassezia restricta*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 526654. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.00191/BIBTEX>
- Poonia, N., Lal, K., & Kumar, A. (2021). Design, synthesis, antimicrobial evaluation and in silico studies of symmetrical bis (urea-1,2,3-triazole) hybrids. *Research on Chemical Intermediates*, 47(3), 1087–1103. <https://doi.org/10.1007/S11164-020-04318-1/METRICS>
- Reymond, J. L. (2025). Chemical space as a unifying theme for chemistry. *Journal of Cheminformatics* 2025 17:1, 17(1), 6-. <https://doi.org/10.1186/S13321-025-00954-0>
- Rosam, K., Monk, B. C., & Lackner, M. (2020). Sterol 14 α -Demethylase Ligand-Binding Pocket-Mediated Acquired and Intrinsic Azole Resistance in Fungal Pathogens. *Journal of Fungi* 2021, Vol. 7, Page 1, 7(1), 1. <https://doi.org/10.3390/JOF7010001>
- Ruszkowski, M., Sliwiak, J., Ciesielska, A., Barciszewski, J., Sikorski, M., & Jaskolski, M. (2014). Specific binding of gibberellic acid by Cytokinin-Specific Binding Proteins: a new aspect of plant hormone-binding proteins with the PR-10 fold. *Urn:Issn:1399-0047*, 70(7), 2032–2041. <https://doi.org/10.1107/S1399004714010578>
- Saldívar-González, F. I., Huerta-García, C. S., & Medina-Franco, J. L. (2020). Chemoinformatics-based enumeration of chemical libraries: a tutorial. *Journal of Cheminformatics* 2020 12:1, 12(1), 64-. <https://doi.org/10.1186/S13321-020-00466-Z>
- Tropsha, A., Isayev, O., Varnek, A., Schneider, G., & Cherkasov, A. (2023). Integrating QSAR modelling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023 23:2, 23(2), 141–155. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00832-0>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/JCC.21334>
- Yang, J., Wang, D., Jia, C., Wang, M., Hao, G., & Yang, G. (2018). Freely Accessible Chemical Database Resources of Compounds for In Silico Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 26(42), 7581–7597. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180508100436/CITE/REFWORKS>
- Zhang, H., Li, M., He, D., Wang, K., & Yang, P. (2020). Mutations on ent-kaurene oxidase 1 encoding gene attenuate its enzyme activity of catalyzing the

reaction from ent-kaurene to ent-kaurenoic acid and lead to delayed germination in rice. *PLoS Genetics*, 16(1), e1008562. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1008562>

Zhang, J., Li, L., Lv, Q., Yan, L., Wang, Y., & Jiang, Y. (2019). The Fungal CYP51s: Their Functions, Structures, Related Drug Resistance, and Inhibitors. *Frontiers in Microbiology*, 10, 691. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.00691>

5 CONCLUSIONES GENERALES

Este estudio presenta un enfoque aplicable para la síntesis de 1,2,3-triazoles análogos al paclobutrazol, utilizando un método eficiente y escalable. El proceso se desarrolla en cuatro etapas fundamentales: la primera consiste en la síntesis de azidopinacolona a través de una reacción SN2 en un medio polar aprótico. La segunda etapa involucra una cicloadición CuAAC asistida por microondas, que permite la obtención de un núcleo tricíclico 1,4-disustituido. En la tercera etapa, se lleva a cabo la funcionalización bencílica mediante una sustitución nucleofílica en condiciones bifásicas, utilizando TBAI como catalizador. Finalmente, en la cuarta etapa, se realiza una reducción selectiva de cetona a alcohol con NaBH₄. Cada uno de estos pasos ha sido optimizado para alcanzar altos rendimientos que oscilan entre el 75% y el 99%, minimizando la formación de subproductos y facilitando la posterior purificación a través de cromatografía flash y cristalización. Se han empleado diversas técnicas analíticas, tales como RMN de ¹H, ¹³C y FTIR, para confirmar la estructura de los productos obtenidos, lo que ha permitido la creación de una biblioteca de 45 nuevos compuestos con potencial bioactivo.

Los modelos de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) han revelado que, en el caso de Fusarium, seis compuestos (6E, 7E, 6F, 7F, 4F) son considerados "activos", mostrando una menor necesidad de inhibición en comparación con otros compuestos. Sin embargo, en pruebas contra Candida, ningún compuesto logró alcanzar la categoría de "activo", lo que sugiere una menor sensibilidad de este hongo. A pesar de ello, algunos compuestos mostraron una actividad moderada. En el caso de Botrytis, se observó que muchos compuestos de las series 6 y 7 fueron clasificados como "activos", lo que indica que las modificaciones estructurales realizadas favorecen la interacción con el blanco biológico de este hongo.

Entre los compuestos, 6E y 7E se destacan como candidatos prometedores, ya que muestran actividad en *Fusarium* y *Botrytis*, mientras que su rendimiento en *Candida* es medio, lo cual sugiere su potencial como líderes para futuras optimizaciones. En términos generales, se concluye que los triazoles de las series 6 y 7 son los más prometedores en cuanto a actividad antifúngica, aunque se requiere realizar optimizaciones adicionales para mejorar su efectividad contra *Candida*.

Los estudios de acoplamiento molecular han demostrado que varios de estos triazoles presentan afinidades de unión comparables o superiores a las de compuestos comerciales en proteínas clave. La integración de parámetros de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) junto con descriptores moleculares ha facilitado la identificación de compuestos que logran un buen equilibrio entre potencia y viabilidad farmacocinética. Además, la concordancia entre los modelos QSAR y los resultados de acoplamiento refuerza la validez predictiva del enfoque computacional utilizado. En conclusión, los triazoles diseñados se perfilan como nuevas entidades bioactivas con un gran potencial como antifúngicos y reguladores del crecimiento vegetal, sentando así una base sólida para futuras investigaciones y optimizaciones estructurales en esta área. a una relación directa entre la composición fitoquímica y la actividad biológica.

6 APENDICES

Apéndice 1. Valores predichos de pMIC (μM) y clasificación de actividad de las 63 moléculas frente *Fusarium oxysporum*

name	pMIC_uM_pred	activity	name	pMIC_uM_pred	activity
6E	-1.027886624	active	6C	-1.820063678	medium
7E	-1.027886624	active	6J	-1.828395297	medium
6F	-1.072245954	active	7J	-1.828395297	medium
7F	-1.072245954	active	4K	-1.833740405	medium
4F	-1.200661973	active	4V	-1.839900387	medium
4E	-1.221094449	active	4I	-1.839900387	medium
6K	-1.659082048	medium	4S	-1.839992025	medium
7K	-1.659082048	medium	4T	-1.839992025	medium
6V	-1.665242031	medium	7G	-1.854040039	medium
6I	-1.665242031	medium	6G	-1.854040039	medium
7I	-1.665242031	medium	6B	-1.85457824	medium
7V	-1.665242031	medium	7B	-1.85457824	medium
6T	-1.74015123	medium	6R	-1.879080914	medium
7S	-1.74015123	medium	6U	-1.879080914	medium
6S	-1.74015123	medium	7R	-1.879080914	medium
7T	-1.74015123	medium	7W	-1.879080914	medium
6L	-1.747909893	medium	6W	-1.879080914	medium
7L	-1.747909893	medium	7U	-1.879080914	medium
7N	-1.754069875	medium	4C	-1.919904473	medium
6O	-1.754069875	medium	4H	-1.939870551	medium
7O	-1.754069875	medium	4B	-1.954419035	medium
6M	-1.754069875	medium	4L	-1.972761727	medium
7M	-1.754069875	medium	4D	-1.978921709	medium
6N	-1.754069875	medium	4N	-1.978921709	medium
6D	-1.754069875	medium	4O	-1.978921709	medium
7A	-1.754069875	medium	4A	-1.978921709	medium
6A	-1.754069875	medium	4M	-1.978921709	medium
7D	-1.754069875	medium	4U	-1.978921709	medium
7H	-1.765212195	medium	4W	-1.978921709	medium
6H	-1.765212195	medium	4G	-2.078891873	inactive
4R	-1.792287688	medium	4J	-2.122950032	inactive
7C	-1.820063678	medium			

Apéndice 2. Valores predichos de pMIC (μM) y clasificación de actividad de las 63 moléculas frente a *Botrytis cinerea*

name	pMIC_uM_pred	activity	name	pMIC_uM_pred	activity
6W	-1.363759304	active	6T	-1.375715841	active
7A	-1.375715841	active	7S	-1.375715841	active
6A	-1.375715841	active	6N	-1.375715841	active
7B	-1.375715841	active	7C	-1.382513096	active
6E	-1.375715841	active	4G	-1.394379735	active
6D	-1.375715841	active	4H	-1.394379735	active
6B	-1.375715841	active	4J	-1.405593078	active
7E	-1.375715841	active	4C	-1.515588122	medium
7D	-1.375715841	active	6M	-1.582977263	medium
7I	-1.375715841	active	7F	-1.645560311	medium
6J	-1.375715841	active	6F	-1.645560311	medium
7J	-1.375715841	active	6R	-1.665202603	medium
6G	-1.375715841	active	7R	-1.665202603	medium
6H	-1.375715841	active	7W	-1.671416252	medium
6C	-1.375715841	active	4D	-1.745976855	medium
6I	-1.375715841	active	4V	-1.745976855	medium
7H	-1.375715841	active	4B	-1.849174644	medium
7T	-1.375715841	active	4I	-1.849174644	medium
6S	-1.375715841	active	4E	-1.987063034	medium
7U	-1.375715841	active	4W	-1.994113477	medium
6V	-1.375715841	active	4N	-2.00033211	medium
6U	-1.375715841	active	4A	-2.00033211	medium
6O	-1.375715841	active	4M	-2.067361907	medium
7L	-1.375715841	active	4F	-2.119019113	medium
7N	-1.375715841	active	4K	-2.199243266	inactive
7O	-1.375715841	active	4L	-2.407670964	inactive
7M	-1.375715841	active	4O	-2.443864594	inactive
7K	-1.375715841	active	4R	-2.443864594	inactive
6L	-1.375715841	active	4U	-2.443864594	inactive
6K	-1.375715841	active	4S	-2.443864594	inactive
7G	-1.375715841	active	4T	-2.443864594	inactive
7V	-1.375715841	active			

Apéndice 3. Valores predichos de pMIC (μM) y clasificación de actividad de las 63 moléculas frente *Candida albicans*

name	pMIC_uM_pred	activity	name	pMIC_uM_pred	activity
7I	-1.760107048	medium	7U	-1.969291921	medium
7E	-1.789946019	medium	4E	-1.969573882	medium
7L	-1.792422789	medium	6F	-1.971951899	medium
7M	-1.801029372	medium	6G	-1.977736973	medium
6I	-1.819519073	medium	6J	-1.982194186	medium
7H	-1.826084624	medium	4H	-1.988193878	medium
7A	-1.836411587	medium	7F	-1.991131606	medium
7J	-1.836733047	medium	4F	-1.995310125	medium
7G	-1.842458907	medium	4M	-1.996528628	medium
7K	-1.844485839	medium	4C	-1.997791344	medium
7N	-1.850559343	medium	7S	-1.998191609	medium
7D	-1.875884162	medium	6A	-2.00004029	medium
7R	-1.882287532	medium	4B	-2.00410308	medium
7O	-1.889513727	medium	6C	-2.004912128	medium
6L	-1.895193825	medium	4D	-2.005944534	medium
6H	-1.906347747	medium	4R	-2.02133872	medium
4O	-1.913599528	medium	4K	-2.021857151	medium
4L	-1.917731161	medium	4N	-2.044019434	inactive
7W	-1.925108923	medium	6V	-2.048233225	inactive
6W	-1.926705138	medium	6U	-2.049892029	inactive
4I	-1.926996723	medium	6T	-2.052157692	inactive
6M	-1.938375316	medium	4J	-2.058291734	inactive
6O	-1.94117996	medium	7B	-2.059951435	inactive
6R	-1.947361759	medium	7T	-2.063019529	inactive
4W	-1.949128259	medium	6S	-2.066539196	inactive
6D	-1.950091203	medium	4G	-2.077114692	inactive
6K	-1.950371229	medium	4V	-2.081982172	inactive
6E	-1.956702294	medium	4S	-2.088622752	inactive
6N	-1.95911946	medium	4T	-2.094935159	inactive
4A	-1.963262781	medium	6B	-2.103436137	inactive
7C	-1.964141685	medium	4U	-2.128072547	inactive
7V	-1.967790754	medium			

Apéndice 4. Valores predichos de MIC en μM de las 63 moléculas frente *Fusarium oxysporum*

Nombre	MIC (μM)	Nombre	MIC (μM)
6E	10.663	6C	66.079
7E	10.663	6J	67.359
6F	11.810	7J	67.359
7F	11.810	4K	68.193
4F	15.873	4V	69.167
4E	16.638	4I	69.167
6K	45.612	4S	69.182
7K	45.612	4T	69.182
6V	46.264	7G	71.456
6I	46.264	6G	71.456
7I	46.264	6B	71.545
7V	46.264	7B	71.545
6T	54.973	6R	75.697
7S	54.973	6U	75.697
6S	54.973	7R	75.697
7T	54.973	7W	75.697
6L	55.964	6W	75.697
7L	55.964	7U	75.697
7N	56.764	4C	83.158
6O	56.764	4H	87.070
7O	56.764	4B	90.037
6M	56.764	4L	93.921
7M	56.764	4D	95.262
6N	56.764	4N	95.262
6D	56.764	4O	95.262
7A	56.764	4A	95.262
6A	56.764	4M	95.262
7D	56.764	4U	95.262
7H	58.239	4W	95.262
6H	58.239	4G	119.920
4R	61.985	4J	132.724
7C	66.079		

Apéndice 5. Valores predichos de MIC en μM de las 63 moléculas frente *Candida albicans*

Nombre	MIC (μM)	Nombre	MIC (μM)
7I	57.558	7U	93.173
7E	61.652	4E	93.234
7L	62.004	6F	93.746
7M	63.245	6G	95.003
6I	65.996	6J	95.983
7H	67.002	4H	97.318
7A	68.614	7F	97.979
7J	68.665	4F	98.926
7G	69.576	4M	99.204
7K	69.901	4C	99.493
7N	70.886	7S	99.584
7D	75.142	6A	100.009
7R	76.258	4B	100.949
7O	77.538	6C	101.137
6L	78.559	4D	101.378
6H	80.602	4R	105.036
4O	81.960	4K	105.162
4L	82.743	4N	110.667
7W	84.161	6V	111.746
6W	84.471	6U	112.174
4I	84.527	6T	112.761
6M	86.771	4J	114.365
6O	87.333	7B	114.803
6R	88.585	7T	115.616
4W	88.946	6S	116.557
6D	89.144	4G	119.430
6K	89.201	4V	120.776
6E	90.511	4S	122.637
6N	91.016	4T	124.433
4A	91.889	6B	126.893
7C	92.075	4U	134.299
7V	92.852		

Apéndice 6. Valores predichos de MIC en μM de las 63 moléculas frente *Botrytis cinerea*

Nombre	MIC (μM)	Nombre	MIC (μM)
6W	23.108	6T	23.753
7A	23.753	7S	23.753
6A	23.753	6N	23.753
7B	23.753	7C	24.128
6E	23.753	4G	24.796
6D	23.753	4H	24.796
6B	23.753	4J	25.444
7E	23.753	4C	32.778
7D	23.753	6M	38.280
7I	23.753	7F	44.214
6J	23.753	6F	44.214
7J	23.753	6R	46.260
6G	23.753	7R	46.260
6H	23.753	7W	46.926
6C	23.753	4D	55.716
6I	23.753	4V	55.716
7H	23.753	4B	70.660
7T	23.753	4I	70.660
6S	23.753	4E	97.065
7U	23.753	4W	98.654
6V	23.753	4N	100.077
6U	23.753	4A	100.077
6O	23.753	4M	116.778
7L	23.753	4F	131.528
7N	23.753	4K	158.213
7O	23.753	4L	255.665
7M	23.753	4O	277.885
7K	23.753	4R	277.885
6L	23.753	4U	277.885
6K	23.753	4S	277.885
7G	23.753	4T	277.885
7V	23.753		