







Estudio de ciclación azida-alquino (CuACC) entre L-aminoácidos y el indol Study of azide-alkyne cyclization (CuACC) between L-aminoacids and indole

W.Y. Mejía-Rivera ^c; Y. González Viveros ^b, R.A. Vázquez García ^b, Ma. De los A. Gama Gálvez ^a, Z. Gómez Soto ^b, C. Ángel Jijón ^{a,b,*}.

^a Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica, Tecnológico Nacional de México Campus Acapulco, 39905, Acapulco de Juárez, Guerrero.

^b Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

^c Instituto de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Avenida Universidad Km. 1 S/n Exhacienda Aquetzalapa, 43600, Tulancingo, Hidalgo, México.

Resumen

En esta investigación se estudió la reacción de ciclación azida-alquino entre L-aminoácidos y el indol. Se usó como reacción modelo el triptófano propargilado y el 5-azido indol. Las condiciones de reacción óptimas fueron a 60 °C en una mezcla de terbutanol/metanol/agua (3:1:1) empleando sulfato cúprico pentahidrato. La reacción se exploró con dos aminoácidos más (fenilalanina y tirosina) mostrando rendimientos del 86-92 %. Se logró establecer una ruta de funcionalización de aminoácidos con indol ecológica, logrando así unir estos dos versátiles bloques moleculares.

Palabras Clave: Ciclación, aminoácido, indol, ecológico.

Abstract

In this research, the azide-alkyne cyclization reaction between amino acids and indole was studied. Propargylated tryptophan and 5-azido indole were used as model reactions. The optimal reaction conditions were at 60 °C in a mixture of terbutanol/methanol/water using cupric sulfate pentahydrate. The reaction was explored with two more amino acids (phenylalanine and tyrosine) showing yields between 86-92 %. It's possible to establish a functionalization route of amino acids with indole ecological, thus uniting these two versatile molecular blocks.

Keywords: Cyclization, aminoacid, indole, ecological.

*Autor para la correspondencia: carlos_angel@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: go339811@uaeh.edu.mx (Yadira González-Viveros), rosavg@uaeh.edu.mx (Rosa Ángeles Vázquez-García), gamagalvez2024@gmail.com.mx (María de los Ángeles Gama-Gálvez), me436085@uaeh.edu.mx (Wendy Yesenia Mejía-Rivera), go242872@uaeh.edu.mx (Zianya Gómez-Soto), carlos_angel@uaeh.edu.mx (Carlos Angel-Jijón)

Historial del manuscrito: recibido el 04/11/2024, última versión-revisada recibida el 19/11/2025, aceptado el 14/11/2025, en línea (postprint) desde el 07/01/2026, publicado el DD/MM/AAAA. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v14i27.14148>



1. Introducción

Desde el descubrimiento de la ciclación azida-alquino (Huisgen 1963, Meldal 2002, Sharpless 2002) ha sido empleada para preparar variedad de moléculas (ver figura 1) con aplicaciones en medicina, materiales, sensores, catálisis (Caricato, et al, 2012; Sumerlin, et al, 2009; Rendón Nava, et al, 2019; Garg, et al, 2020).

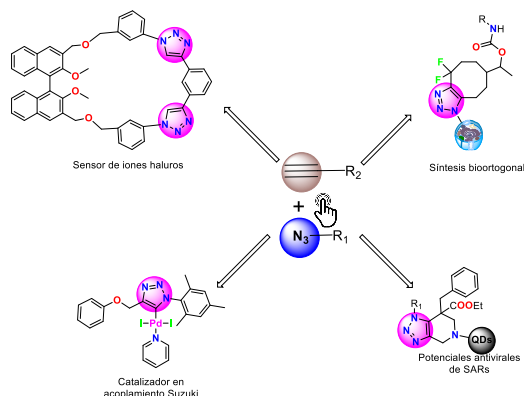


Figura 1. Versatilidad de la ciclación azida-alquino.

La ciclación azida alquino es una importante herramienta sintética, por ello, hizo acreedores al premio nobel de química en el 2022 a Bertozzi, Sharpless y Meldal (Bertozzi, et al, 1997).

Esta ciclación es un concepto que pertenece a la química click. La química click (Sharpless, et al, 2001) busca establecer rutas de síntesis que sean amigables al ambiente, con una gran economía atómica, estereoespecíficas y con alto rendimiento químico.

Hasta ahora se ha empleado la ciclación azida-alquino para funcionalizar aminoácidos, pero se ha hecho agregando el grupo azida en el aminoácido, lo que obliga a hacer uso del triflato de azida (Heshmati P., et al 2001), un precursor que además de ser difícil de preparar es difícil de manipular (ya que es explosivo). Por ello es necesario desarrollar una metodología de funcionalización de aminoácidos donde el aminoácido contenga el grupo alquino y no el grupo azida.

Se ha reportado que los aminoácidos son compuestos biocompatibles (Arkaitz 2021). Debido a esa biocompatibilidad se han obtenido moléculas con aplicaciones diversas que contienen fragmentos aminoácidos (Cheng, Z., Kuru, E., Sachdeva, A. et al, 2020). El núcleo de indol ha tenido una amplia versatilidad en catalizadores, fluoróforos, marcadores moleculares, entre otras (Ángel Jijón C., et al, 2023; Li Q., et al, 2006; Armitage B.A., et al, 2005). Ver figura 2.

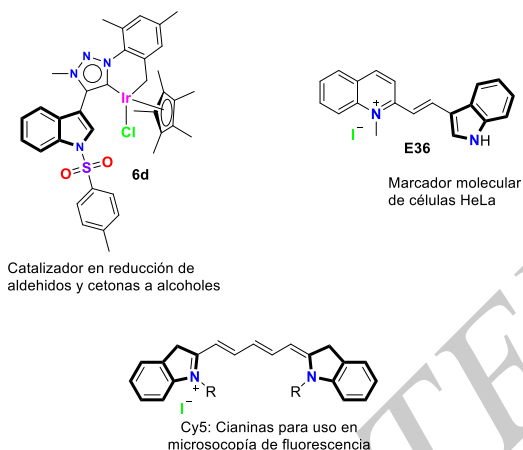


Figura 2. Núcleo de indol con aplicaciones diversas.

Es por ello, que se busca explorar la reacción de ciclación azida-alquino como una metodología de síntesis amigable al ambiente para poder enlazar estos dos versátiles bloques moleculares (indol y aminoácidos).

2. Resultados y discusión

En términos generales, la reacción de cicloadición azida-alquino requiere que uno de los reactivos contenga un grupo alquino y el otro un grupo azida. En este caso, se decidió incorporar el grupo alquino en los aminoácidos y colocar el grupo azida en la posición 5 del anillo de indol.

2.1. Protección del grupo amino de los aminoácidos

Para evitar reacciones no deseadas en los aminoácidos (H. Lei, et al, 1994) es necesario proteger el grupo amino. Se llevó a cabo la protección del grupo aminoácido con el grupo tertbutilcarboxilo.

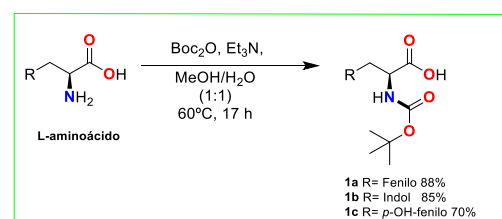


Figura 3. Protección de L-aminoácidos.

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C del compuesto **1b**. Analizando el espectro de RMN de ^1H se observó la señal en 1.32 ppm para los metilos del tertbutilo, también se observaron las señales de los protones diastereotópicos (4.75 y 5.5 ppm) del metileno unido al carbono quiral, además se observaron las señales de los 5 protones aromáticos en 6.66-7.55 ppm, el NH

del indol fue observado en 9.5 ppm, correspondiente su desplazamiento a campos bajos reportados en la literatura (figura 4, superior); y en RMN de ^{13}C se observaron señales en 28 ppm y 78.60 ppm para los carbonos alifáticos y en 155.47 ppm para el carbonilo de amida correspondientes a los carbonos del grupo terbutilcarboxiloxi (ver figura 4, inferior).

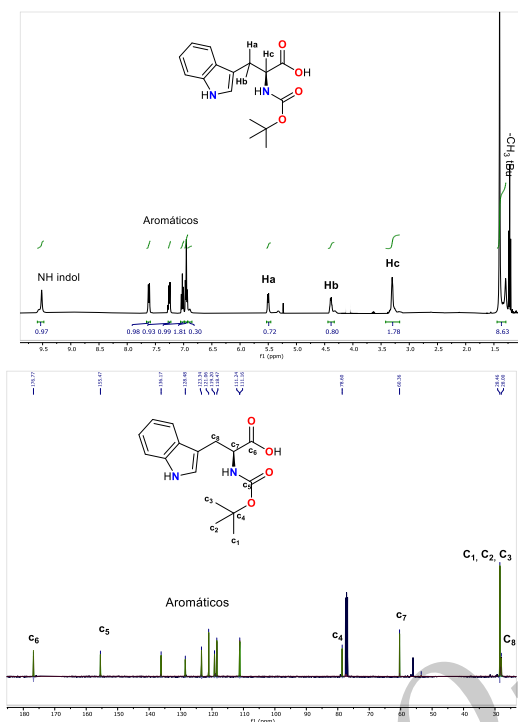


Figura 4. Espectros de RMN de ^1H (arriba) y de ^{13}C (abajo) del compuesto **1b** obtenidos a 400 MHz.

2.2. Propargilación del grupo hidroxilo de los aminoácidos

El grupo alquino se instaló a partir de la propargilación de los aminoácidos con bromuro de propargilo en dimetilformamida (S. Bew, et al, 2010).

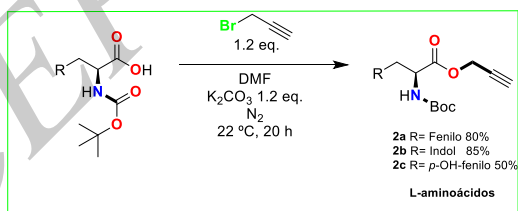


Figura 5. Reacción de propargilación de L-aminoácidos protegidos.

Analizando el espectro de RMN de ^1H del compuesto **2b** (figura 6, superior) se observan las señales del propargilo en 2.5 ppm para el protón del triple enlace y la señal para el metileno que integra para dos protones en 5.2 ppm, también se observa un ligero

desplazamientos químicos más bajos de los protones diastereotópicos a 5.15 ppm y 4.52 ppm (protones Ha y Hb), ya que ahora ya no es un grupo ácido, sino que está esterificado y por lo tanto hay menor atracción electrónica y menor desprotección de esos protones (figura 6, superior). En RMN de ^{13}C (figura 6, inferior) se observa la señal del metileno en 54.24 ppm y los dos carbonos con hibridación sp en 75.41 y 77.20 ppm, respectivamente. Adicionalmente se observan todos los carbonos aromáticos y alifáticos correspondientes al L-triptófano.

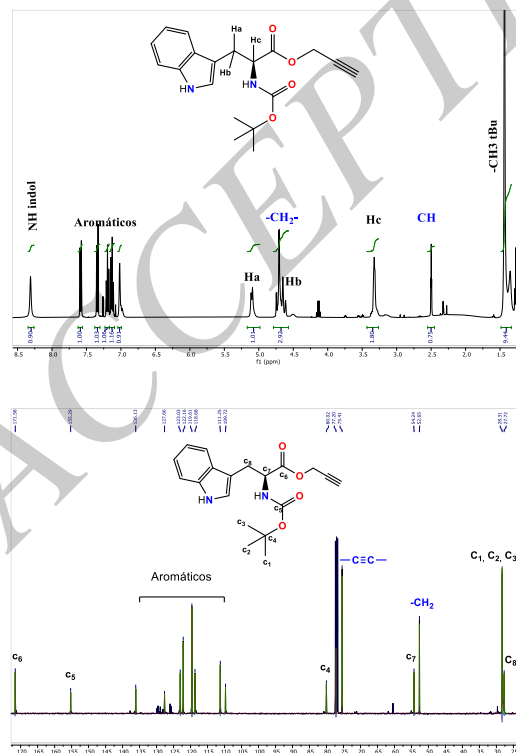


Figura 6. Espectros de RMN de ^1H (arriba) y de ^{13}C (abajo) del compuesto **2b** obtenidos a 400 MHz.

2.3. Síntesis del 5-azido indol

La síntesis del 5-azido indol se efectuó en las condiciones que se muestran en la figura 7. El precursor 5 bromo indol se hizo reaccionar con azida de sodio, L-prolina, ascorbato de sodio, carbonato de sodio y como catalizador el sulfato de cobre pentahidratado (Y. Liu, et al, 2014).

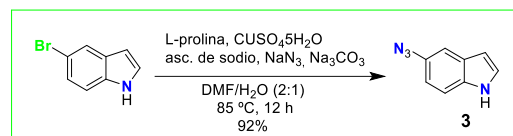


Figura 7. Síntesis del 5-azido indol.

La obtención del 5-azido indol se confirmó mediante técnicas espectroscópicas. En la figura 8 (superior) se observa el espectro de RMN de ^1H , en el cual se identificaron las señales de los

5 protones de anillos aromáticos, así como la señal del NH del indol en 8.15 ppm. En el espectro de infrarrojo (Figura 8, inferior) se muestra claramente la banda del grupo azida en 2102 cm^{-1} . Adicionalmente se observan bandas correspondientes a la tensión del NH del indol (3260 cm^{-1}), tensión del enlace C-H de los anillos aromáticos y a la tensión de los carbonos con hibridación sp^2 de los anillos aromáticos (1700 y 1485 cm^{-1}). Las bandas de la tensión C-N (1265 cm^{-1}) y deformación de los C-H (1020 cm^{-1}) de los anillos son observadas.

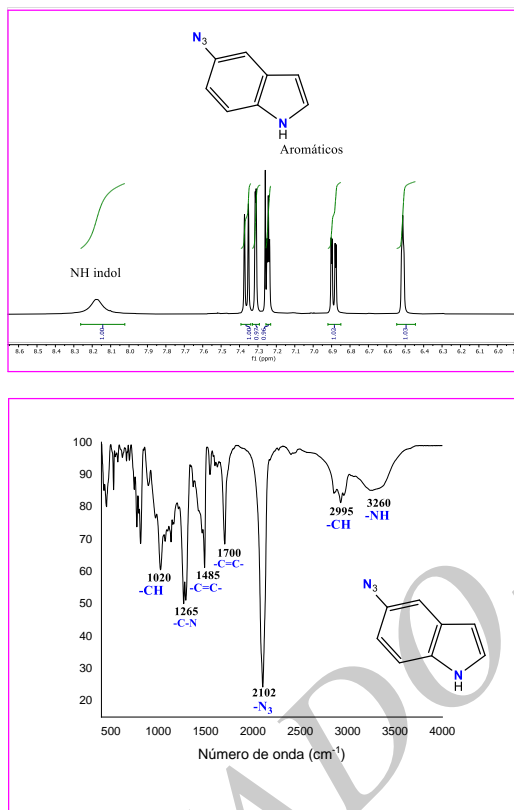


Figura 8. Espectros obtenidos de RMN de ^1H (arriba) y de infrarrojo (abajo) del compuesto **3**.

2.4. Estudio de la ciclación azida-alquino

Como reacción modelo para evaluar distintas condiciones de reacción se llevó a cabo la ciclación azida-alquino entre el L-triptófano propargilado (ver tabla 1) y el 5-azido indol. Se decidió emplear el L-triptófano propargilado ya que este aminoácido mostró mayor solubilidad en disolventes orgánicos (metanol y dimetilformamida) y se obtuvo con mayor rendimiento químico.

Tabla 1. Estudio de la reacción de ciclación azida-alquino.

Corrida	Catalizador	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1 ^a	Cu(OAc) \cdot 7H ₂ O	24	18	60
2 ^a	CuSO $_4$ ·5H ₂ O	24	18	75
3 ^b	Cu(OAc) \cdot 7H ₂ O	6	60	75
4 ^b	CuSO $_4$ ·5H ₂ O	6	60	85
5 ^b	CuSO $_4$ ·5H ₂ O	12	60	87
6 ^b	CuSO $_4$ ·5H ₂ O ^c	6	60	92

^aLa reacción se realizó en MeOH/H₂O

^bLa reacción se realizó en tBuOH/MeOH

H₂O

^cSe empleó 10% molar de catalizador

Se evaluó la reacción (corrida 1) a temperatura ambiente y 24 horas de reacción, empleando 5% molar de acetato cúprico heptahidratado como catalizador, siguiendo algunos reportes en la literatura (H. Johansson, et al, 2012). Bajo estas condiciones el rendimiento fue moderado (ya que aún quedaban precursores sin reaccionar) considerando que se busca que los rendimientos sean mayores. Posterior, se empleó otro catalizador de cobre (corrida 2) obteniéndose un rendimiento un poco mejor que el anterior, probablemente porque el sulfato cúprico pentahidratado mostró mayor solubilidad en la mezcla de reacción que el catalizador cúprico de acetato. Se decidió aumentar la temperatura a 60°C (corridas 3 y 4), ya que Natalia Berdzik et al reportan mejores rendimientos a 60 °C debido a que hay mejor solubilidad de los compuestos sólidos. Los rendimientos fueron ligeramente mayores a sus análogos a temperatura ambiente, permaneciendo mayor rendimiento con el catalizador de sulfato cúprico. Bajo esta premisa, se decidió aumentar el tiempo de reacción a 12 horas (corrida 5), obteniéndose rendimientos similares que a 6 horas. Aumentando la cantidad de catalizador al doble el rendimiento aumentó ligeramente (corrida 6).

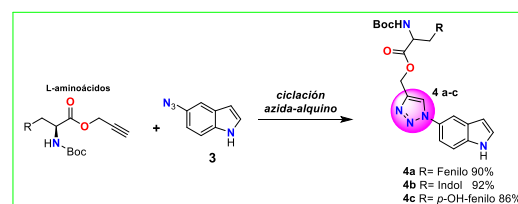


Figura 9. Síntesis de los compuestos **4 a-c**.

Se efectuó la reacción de ciclación azida-alquino para fenilalanina, triptófano y tirosina, Para el compuesto **4a**, en RMN de ^1H (figura 10, superior) se observan las señales de los metilos del terbutilo en 1.48 ppm, la señal del protón alfa del aminoácido en 3.1 ppm, los protones diastereotópicos en la posición beta del

aminoácido son observados en 4.6 y 5.1 ppm, respectivamente. La señal del NH del indol y del protón de la posición 2 también es observada (etiquetada como 1 y 2). La señal características del protón del anillo de triazólico es encontrada en 7.82 ppm. En RMN de ^{13}C ya no se observaron las señales del triple enlace (75.41 y 77.20 ppm), y se observan señales de los carbonos de los metilos del terbutilo en 27 ppm, así como la señal del carbono cuaternario (75 ppm) y del carbonilo del éster (155 ppm). Los carbonos alifáticos también fueron identificados en 54 ppm el carbono adyacente al triazol (etiquetado como 10), en 38 y 58 ppm los carbonos beta y alfa del aminoácido respectivamente (etiquetados como 13 y 12). Así mismo, el carbonilo del aminoácido es observado en 171 ppm. También se identificaron los carbonos aromáticos de la estructura química (ver figura 10, inferior). Para los compuestos **4b** y **4c** también se confirmó su obtención mediante técnicas espectroscópicas.

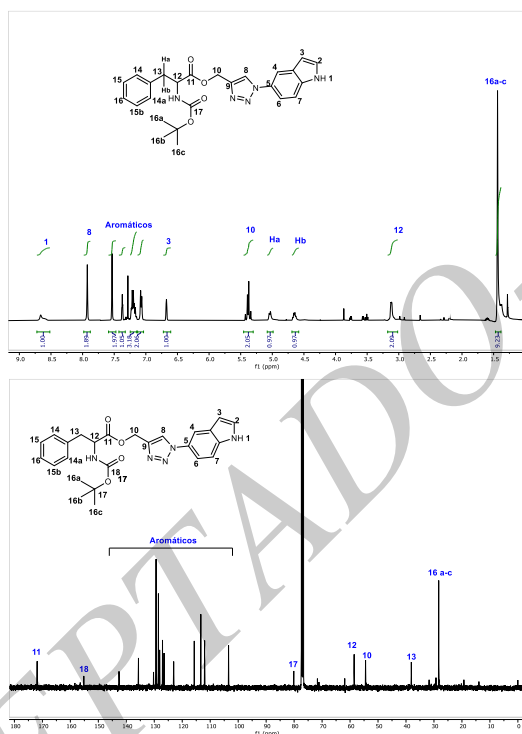


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H (arriba) y de ^{13}C (abajo) del compuesto **4a** obtenidos a 400 MHz.

3. Conclusiones

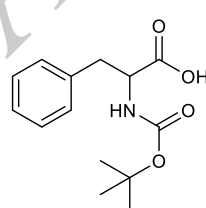
Se estudió la reacción de ciclación azida–alquino entre el 5-azidoindol y aminoácidos propargilados, catalizada por cobre. La reacción modelo, realizada entre el triptófano propargilado y el 5-azidoindol, mostró que las condiciones óptimas de ciclación se alcanzan en una mezcla de tBuOH/MeOH/H₂O (3:1:1) a 60 °C, utilizando sulfato cúprico pentahidratado como catalizador. Este estudio confirmó que la

reacción de ciclación azida–alquino constituye una metodología eficaz para funcionalizar el indol con aminoácidos, abriendo la posibilidad de ampliar esta estrategia sintética, bajo condiciones más ecológicas, hacia otros aminoácidos.

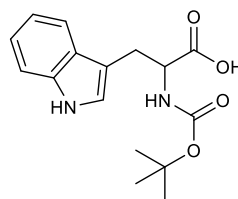
4. Experimental

Síntesis de los compuestos **1 a-c**.

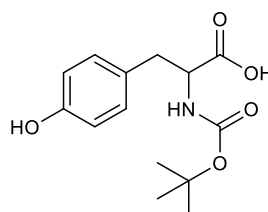
En un matraz de 25 mL provisto de agitador magnético de añadió a temperatura ambiente: L-aminoácido (1 mmol, 1 eq.), diterbutil carbonato (1.6 mmol, 1.6 eq.), trietilamina (2.5 mmol, 2.5 eq.), metanol y agua destilada (2 mL), se calentó a 55 °C y se dejó reaccionar durante 17 horas. Terminado el tiempo de reacción se procedió a evaporar todo el metanol al crudo de reacción en el rotavapor, luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (2 mL), agua (20 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró en un rotavapor y se purificó en sílica gel con hexano/acetato de etilo (6:4) para dar los correspondientes L-minoácidos protegidos.



Sólido blanco, 88% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.24 – 7.09 (m, 6H), 4.14 (dt, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.13 – 2.90 (m, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 172.99, 155.39, 137.52, 129.54, 129.09, 127.01, 79.70, 55.21, 36.90, 28.34.



Sólido café, 85% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.52 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 5.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 176.77, 155.47, 136.17, 128.48, 128.22, 123.34, 121.06, 119.20, 118.47, 111.24, 111.16, 78.60, 60.36, 28.46, 28.00.

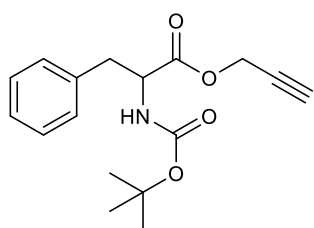


Sólido café, 70% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400

MHz): δ = 7.95 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.59 – 4.20 (m, 1H), 3.02 (td, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 175.79, 155.84, 155.06, 130.49, 127.31, 115.68, 80.72, 54.56, 30.92, 28.30.

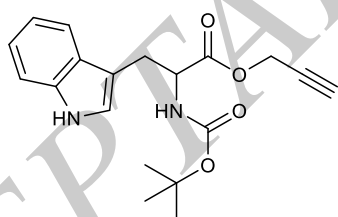
Síntesis de los compuestos 2 a-c.

En un matraz de 25 mL provisto de agitador magnético de añadió a temperatura ambiente: N-Boc-L-aminoácido (1 mmol, 1 eq.), Carbonato de potasio (1.5 mmol, 1.5 eq.), bromuro de propargilo (1.5 mmol, 1.5 eq.), dimetilformmaida anhidra (4 mL) y se dejó reaccionar 20 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Terminado el tiempo de reacción se añadió ácido cítrico (50 mg) al crudo de reacción, luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó la fase orgánica con agua (20 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró en un rotavapor y se purificó en sílica gel con hexano/ acetato de etilo (7:3) para dar los correspondientes L-aminoácidos N-Boc-O-propargilo.

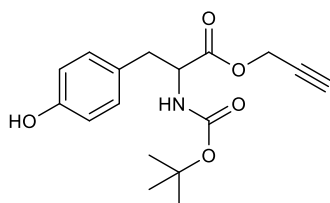


Sólido blanco, 80% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.25 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dq, J = 8.8, 0.9 Hz, 2H), 6.76 – 6.61 (m, 2H), 4.94 – 4.77 (m, 2H), 4.46 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.02 (ddt, J = 14.1, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171.58, 156.35, 155.09, 130.08, 129.67, 115.83, 79.70, 79.16, 76.94, 54.81, 53.97, 37.90, 28.34.

MHz): δ = 171.15, 155.08, 135.75, 129.41, 128.59, 127.11, 80.00, 77.09, 75.51, 54.34, 52.63, 38.08, 28.29.



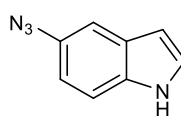
Sólido café, 85% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.31 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 3H), 3.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 2.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171.58, 155.29, 136.13, 127.66, 123.03, 122.16, 119.61, 118.68, 111.25, 109.72, 80.02, 77.20, 75.41, 54.24, 52.65, 28.31, 27.72.



Sólido café, 50% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.18 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dq, J = 8.8, 0.9 Hz, 2H), 6.76 – 6.61 (m, 2H), 4.94 – 4.77 (m, 2H), 4.46 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.02 (ddt, J = 14.1, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171.58, 156.35, 155.09, 130.08, 129.67, 115.83, 79.70, 79.16, 76.94, 54.81, 53.97, 37.90, 28.34.

Síntesis de 5-azido indol.

En un matraz de 25 mL provisto de agitador magnético de añadió a temperatura ambiente: 5-bromo indol (1 mmol, 1 eq.), sulfato de cobre pentahidratado (0.1 mmol, 0.1 eq.), azida de sodio (1.5 mmol, 1.5 eq.), ascorbato de sodio (2 mmol, 2 eq.), L-prolina (0.1 mmol, 0.1 eq.), carbonato de sodio (0.1 mmol, 0.1 eq.), dimetilformmaida (6 mL) y agua destilada (2 mL), se dejó reaccionar 12 horas a 85 °C. Terminado el tiempo de reacción se añadió cloruro de amonio (50 mg) al crudo de reacción, luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó la fase orgánica con agua (20 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró en un rotavapor y se purificó en sílica gel con hexano/ acetato de etilo (8:2) para obtenerse un sólido café.

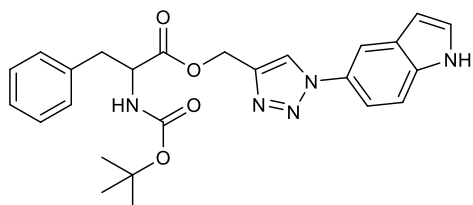


Sólido café, 92% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.18 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 2.7 Hz, 1H); **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 133.54, 132.17, 128.75, 125.77, 114.14, 112.16, 110.24, 102.45.

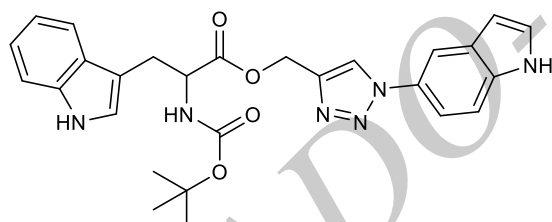
Reacción de ciclación azida-alquino para obtener 4 a-c.

En un matraz de 25 mL provisto de agitador magnético de añadió a temperatura ambiente: 5-amino indol (1 mmol, 1 eq.), azida de sodio (1.5 mmol, 1.5 eq.), nitrito de terbutilo (6 mmol, 16 eq.), terbutanol (2.4 mL) y agua destilada (0.4 mL), se dejó reaccionar 12 horas a 45 °C. Terminado el tiempo de reacción se añadió cloruro de amonio (50 mg) al crudo de reacción, luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó la fase orgánica con agua (20 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró en un rotavapor y se purificó en sílica gel con hexano/

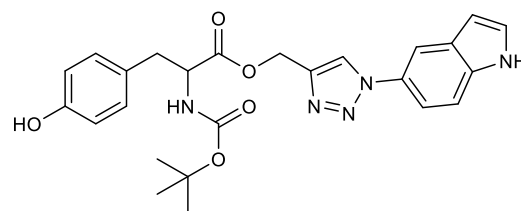
acetato de etilo (8:2) para obtenerse un sólido café.



Sólido amarillo, 90% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 6H), 6.49 (dd, J = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.02 (ddt, J = 14.0, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 172.00, 155.09, 153.72, 138.07, 137.10, 135.94, 129.54, 128.79, 127.38, 127.01, 125.58, 119.20, 114.30, 114.01, 113.66, 109.40, 79.70, 54.71, 51.38, 28.34, 28.30.



Sólido amarillo, 92% de rendimiento; **pf** = ; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.07 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 3.36 – 3.24 (m, 1H), 3.13 (ddd, J = 14.8, 6.9, 0.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171.77, 155.92, 153.72, 138.07, 136.37, 135.94, 128.02, 127.38, 125.58, 124.67, 121.29, 119.61, 119.20, 118.26, 114.30, 114.01, 113.66, 112.00, 110.59, 109.63, 79.70, 53.42, 51.38, 29.88, 28.34.



Sólido amarillo, 86% de rendimiento; **RMN** de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dq, J = 8.8, 0.9 Hz, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 3.02 (ddt, J = 14.1, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 172.00, 156.35, 155.09, 153.72, 138.07, 135.94, 130.08, 129.67, 127.38, 125.58, 119.20, 115.83, 114.30, 114.01, 113.66, 109.63, 79.70, 54.71, 51.38, 37.90, 28.34.

5. Referencias

- Huisgen, R. (1963) 1,3-Dipolar Cycloadditions: Past and Future. *Angewandte Chemie*, 2, 565-598. <https://dx.doi.org/10.1002/anie.196305651>
- 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. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>
- Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- Caricato, M., Olmo, A., Gargiulli, C., Gattuso, G., & Pasini, D. (2012). A ‘clicked’ macrocyclic probe incorporating Binol as the signalling unit for the chiroptical sensing of anions. *Tetrahedron*, 68(38), 7861-7866. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.038>

5. Sumerlin, B. S., & Vogt, A. P. (2009). Macromolecular Engineering through Click Chemistry and Other Efficient Transformations. *Macromolecules*, 43(1), 1-13. <https://doi.org/10.1021/ma901447e>
6. Rendón-Nava, D., Álvarez-Hernández, A., Rheingold, A. L., Suárez-Castillo, O. R., & Mendoza-Espinosa, D. (2019). Hydroxyl-functionalized triazolylidene-based PEPPSI complexes: metallacycle formation effect on the Suzuki coupling reaction. *Dalton Transactions*, 48(10), 3214-3222. <https://doi.org/10.1039/c8dt04432e>
7. Garg, P., Sangam, S., Kochhar, D., Pahari, S., Kar, C., & Mukherjee, M. (2020). Exploring the role of triazole functionalized heteroatom co-doped carbon quantum dots against human coronaviruses. *Nano Today*, 35. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101001>
8. «Premio Nobel de Química para los padres de la 'química click'». abc. 5 de octubre de 2022. Consultado el 20 de octubre de 2024.
9. H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* 40 (11): 2004-2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)
10. Heshmati, P., Whitehurst, J., & Marshall, G. R. (2001). Solid-phase synthesis utilizing azido- α -amino acids: Reduction of azido-protected proline. En *Peptides: The Wave of the Future* (pp. 240–241). Springer Netherlands. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-010-0464-0_108
11. Correa, A. (2021). Metal-Catalyzed C(sp²)-H Functionalization Processes of Phenylalanine- and Tyrosine-Containing Peptides. *European Journal Of Inorganic Chemistry*, 2021(29), 2928-2941. <https://doi.org/10.1002/ejic.202100374>
12. Cheng, Z., Kuru, E., Sachdeva, A. et al. Fluorescent amino acids as versatile building blocks for chemical biology. *Nat Rev Chem* 4, 275–290 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41570-020-0186-z>
13. Angel-Jijón, C., Rendón-Nava, D., Fonseca-Olvera, J. G., Mendoza-Espinosa, D., & Alvarez-Hernández, A. (2023). Synthesis and catalytic applications of metal complexes supported by indole-functionalized mesoionic 1,2,3-triazolyliidenes. *Applied Organometallic Chemistry*, 37(5). <https://doi.org/10.1002/aoc.7069>
14. Li, Q., Kim, Y., Namm, J., Kulkarni, A., Rosania, G. R., Ahn, Y., & Chang, Y. (2006). RNA-Selective, Live Cell Imaging Probes for Studying Nuclear Structure and Function. *Chemistry & Biology*, 13(6), 615-623. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2006.04.007>
15. Armitage, B. A. (2005). Cyanine Dye–DNA Interactions: Intercalation, Groove Binding, and Aggregation. En *Topics in current chemistry* (pp. 55-76). <https://doi.org/10.1007/b100442>
16. Lei, H., Stoakes, M. S., Schwabacher, A. W., Herath, K. P. B., & Lee, J. (1994). Efficient Synthesis of a Phosphinate Bis-Amino Acid and Its Use in the Construction of Amphiphilic Peptides. *The Journal Of Organic Chemistry*, 59(15), 4206-4210. <https://doi.org/10.1021/jo00094a036>
17. Bew, S. P., & Hiatt-Gipson, G. D. (2010). Synthesis of C-Propargylic Esters of N-Protected Amino Acids and Peptides. *The Journal Of Organic Chemistry*, 75(11), 3897-3899. <https://doi.org/10.1021/jo100537q>
18. Liu, Y., Xiao, Q., Liu, Y., Li, Z., Qiu, Y., Zhou, G., Yao, Z., & Jiang, S. (2014). Biological evaluation of new mimetics of annonaceous acetogenins: Alteration of right scaffold by click linkage with aromatic functionalities. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 78, 248-258. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.062>
19. Johansson, H., & Pedersen, D. S. (2012). Azide- and Alkyne-Derivatized α -Amino Acids. *European Journal Of Organic Chemistry*, 2012(23), 4267-4281. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200496>

20. Berdzik, N., Koenig, H., Mrówczyńska, L., Nowak, D., Jasiewicz, B., & Pospieszny, T. (2023). Synthesis and Hemolytic Activity of Bile Acid-Indole Bioconjugates Linked by Triazole. *The Journal of Organic Chemistry*, 88(24), 16719-16734. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00815>

ACEPTADO--ACCEPTED