

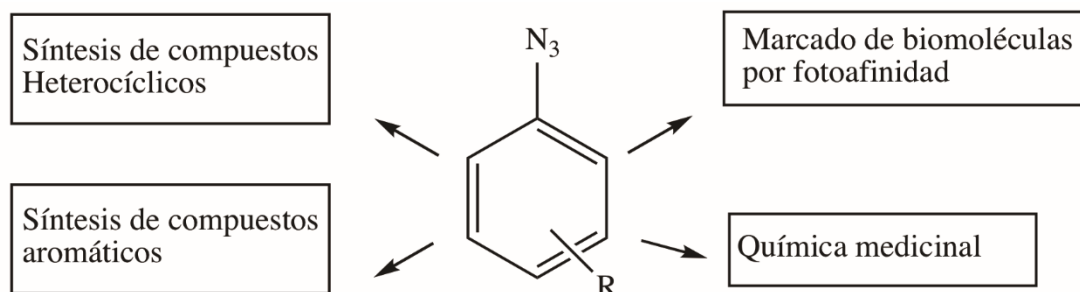
**AZIDAS AROMÁTICAS. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS, REACTIVIDAD Y
APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA, BIOQUÍMICA Y MEDICINA.**

Silvia E. Loredó-Carrillo, Elisa Leyva, Johana Aguilar*, , Saraí Vega-Rodríguez

*Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas. Manuel Nava No. 6,
78210, San Luis Potosí, SLP, México.*

* Johana Aguilar E-mail: johana.aguilar@uaslp.mx

GRAPHICAL ABSTRACT



Azidas aromáticas. Propiedades fisicoquímicas, reactividad y aplicaciones en síntesis orgánica, bioquímica y medicina

Johana Aguilar,* Elisa Leyva, Silvia E. Loredó-Carrillo, Saraí Vega-Rodríguez

ABSTRACT

Aromatic azides are highly reactive and versatile compounds due to their physicochemical characteristics. Depending on the reaction conditions, they form several intermediates that can follow different routes and generate very diverse products. These azides have applications in chemistry, biochemistry, and medicine. They are widely used in the technique of labeling biomolecules by photoaffinity due to their photochemical characteristics and stability. They are precursors in the synthesis of heterocyclic compounds with biological activity such as triazoles, azepines and benzofuroxanes, they are also used in materials chemistry. This review describes the physicochemical, chemical and photochemical properties of aromatic azides, the conditions and substituents that favor the formation of intermediates and insertion products. In addition, some applications in biochemistry and medicine of this type of compound are described.

Keywords: aromatic azides, photochemistry, photoaffinity labeling, heterocycles, medicinal chemistry.

RESUMEN

Las azidas aromáticas son compuestos altamente reactivos y versátiles debido a sus características fisicoquímicas. De acuerdo con las condiciones de reacción forman varios intermediarios que pueden seguir diferentes rutas y generar productos muy diversos. Estas azidas tienen aplicaciones en química, bioquímica y medicina. Son muy utilizadas en la técnica de marcado de biomoléculas por fotoafinidad por sus características fotoquímicas y estabilidad. Son precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad biológica como triazoles, azepinas y benzofuroxanos, también se usan en la química de materiales. En esta revisión se describen las propiedades fisicoquímicas, químicas y fotoquímicas de la azidas aromáticas, las condiciones y sustituyentes que favorecen la formación de intermediarios y productos de inserción. Además, se describen algunas aplicaciones en bioquímica y en medicina de este tipo de compuestos.

Palabras clave: azidas aromáticas, fotoquímica, marcado por fotoafinidad, heterociclos, química medicinal.

INTRODUCCIÓN

Las azidas aromáticas contienen un benceno y un grupo azida (N_3) en su estructura y son intermediarios utilizados en la síntesis de una gran variedad de compuestos. Son especies con un gran contenido de energía y pueden desprender fácilmente nitrógeno al ser calentados o irradiados. Debido a sus propiedades fisicoquímicas y su reactividad, tienen muchas aplicaciones (Figura 1) en síntesis de compuestos aromáticos, bioquímica y medicina.^{1,2} El interés industrial en las azidas aromáticas comenzó con el uso de estas en la síntesis de compuestos heterocíclicos con aplicaciones en farmacia como triazoles y tetrazoles.³

La azida de hidrógeno o ácido hidrazoico (HN_3) y la mayoría de las azidas son altamente explosivas, se descomponen con la liberación de nitrógeno molecular cuando se les aplica la más mínima cantidad de energía externa como presión, impacto o calor. Las azidas de metales pesados se usan en la industria de los explosivos como detonadores. Incluso las azidas orgánicas alquílicas son difíciles de manipular ya que a menudo reaccionan explosivamente, no obstante son intermediarios utilizados en síntesis orgánica.^{2,4}

La base de la gran diversidad química de las azidas se debe a sus propiedades fisicoquímicas, algunas de estas propiedades se explican por los factores polares y estructuras de resonancia (Figura 2). En particular, las azidas aromáticas son más estables por el efecto de resonancia (Figura 3) del grupo azida y el sistema aromático.^{1,5}

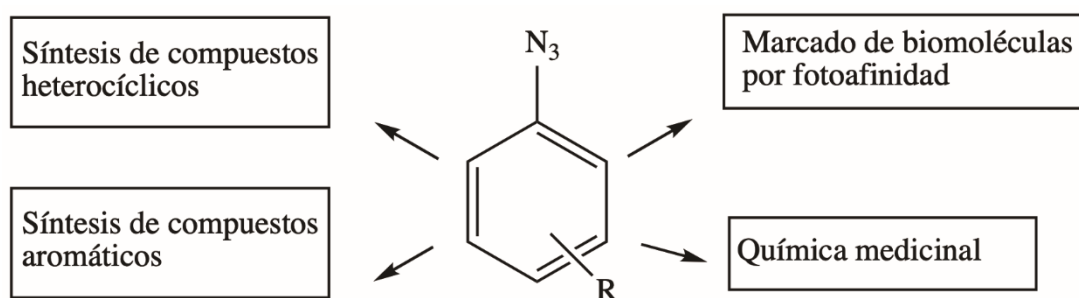


Figura 1. Aplicaciones de las azidas aromáticas

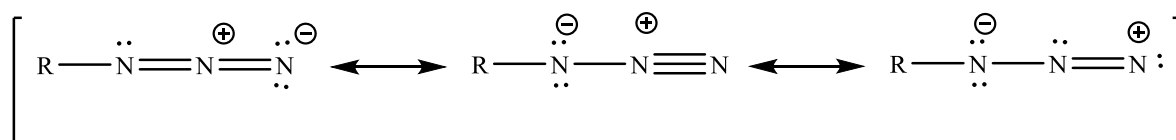


Figura 2. Estructuras de resonancia del grupo funcional azida.

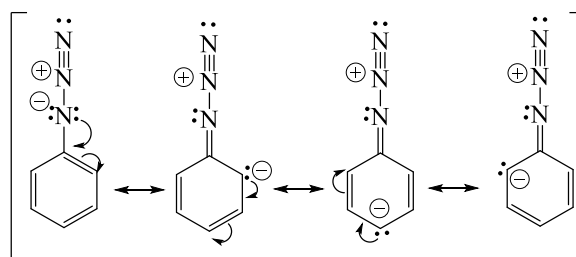


Figura 3. Resonancia del grupo azida con el benceno en azidas aromáticas.

Las azidas aromáticas con sustituyentes como flúor y nitro, por sus características electrónicas y de reactividad, son compuestos que se usan en síntesis orgánica, en la modificación covalente de superficies poliméricas y en el marcado de biomoléculas por fotoafinidad o **PAL** (photoaffinity labeling, por sus siglas en inglés).^{2,6,7}

La técnica **PAL** fue inventada por Singh, Thornton y Westheimer en 1962, en principio usando diazo ésteres y posteriormente azidas aromáticas, desde entonces se han publicado numerosas investigaciones utilizando esta metodología.⁸⁻¹² En bioquímica, **PAL** tiene diversas aplicaciones. Se usa para identificar los fragmentos en los sitios activos de enzimas y representa un nuevo método para unir una molécula radioactiva a diversas biomoléculas, las cuales pueden ser usadas en la caracterización de fragmentos de moléculas orgánicas y en terapias de cáncer.

PAL consiste en añadir a una macromolécula biológica, un ligando que contenga un grupo funcional que reaccione con la luz.^{13,14} Idealmente esta unidad no debe interferir con la unión receptor-ligando y debe absorber luz a una longitud de onda donde la biomolécula no presente absorción o si la presenta, esta sea muy débil. Después de ser irradiado, el ligando modificado debe generar un intermediario de corta duración y altamente reactivo. Este intermediario debe ser capaz de reaccionar de manera indiscriminada con los enlaces C-H y N-H presentes en la macromolécula, con la finalidad de producir un aducto robusto (Figura 4). El primer experimento de **PAL** que se realizó, fue ineficiente (con un rendimiento del 20-30 %) ya que el intermediario generado (carbeno) resultó ser una especie de larga duración, lo que le permitía migrar fuera del sitio de

unión y reaccionar con agua.⁸ Estos resultados experimentales ocasionaron que diversos investigadores en el área de fotoquímica se dedicaran a diseñar, sintetizar y evaluar nuevos reactivos para **PAL**.

En la figura 4 se ilustra el proceso de fotoafinidad (Pr = proteína, L= ligando). Un ligando modificado se une a una biomolécula, pero esta unión es reversible. Sin embargo, si este ligando modificado es sensible a la luz y se irradia, este se une a la biomolécula mediante un enlace covalente, de manera que se pueden estudiar los grupos funcionales presentes en el sitio de unión, empleando técnicas como proteólisis.

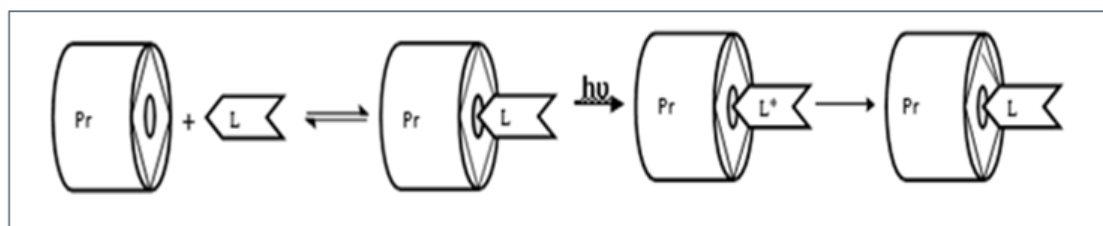


Figura 4. Marcado por fotoafinidad.

El uso de las azidas aromáticas en **PAL** fue introducido por primera vez por Bayley y Knowles en 1977.¹⁵ La fotoquímica de azidas aromáticas puede dar una variedad de productos que se ven fuertemente afectados por la temperatura, disolventes y sustituyentes. Además, las reacciones fotoquímicas de azidas aromáticas rara vez son limpias y van acompañadas de la formación de alquitrán intratable y polímeros. Por ejemplo, la fotólisis de fenil azida en disolventes de tipo hidrocarburo proporciona principalmente alquitrán, pequeñas cantidades de azobenceno y anilina.^{16,17} Sin embargo, en bioquímica, las azidas aromáticas han sido muy utilizadas en el marcado por fotoafinidad, debido a que son relativamente fáciles de sintetizar, manejar y bastante estables a pH fisiológico. Por lo tanto, comprender la fotoquímica de una azida aromática es un requisito indispensable para su uso en **PAL**.

SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS

El método más utilizado para preparar azidas aromáticas consiste en dos reacciones. Primero, se reacciona la correspondiente anilina con nitrito de sodio para producir sales de diazonio. Después, estas sales son reaccionadas con azida de sodio.¹⁸ Sin embargo, este método tiene algunas

desventajas, se requieren bajas temperaturas (entre 0-5 °C) y ácidos fuertes difíciles de manipular (Figura 5, **A**). Por lo que se han desarrollado otros métodos alternativos, por ejemplo, llevando a cabo la reacción con nitrito de sodio e hidrato de hidrazina a temperatura ambiente.¹⁹ También se ha reportado la síntesis de azidas aromáticas a partir de la reacción de azida de *p*-toluenesulfonil con varios compuestos como reactivos de Grignard o de litio y sales de arilamida (Figura 5, **B**).²⁰ Este método es complicado por la alta reactividad de la materia prima. Por otro lado, las aminas aromáticas pueden convertirse en las azidas aromáticas correspondientes mediante la reacción con azida de triflilo o trifluorometanosulfonil azida. La principal desventaja es que este es un reactivo potencialmente explosivo (Figura 5, **C**).²¹

Otra metodología para la síntesis de azidas aromáticas consiste en reaccionar el pentafluorobenceno, sustituido con un grupo electroatractor como ciano, nitro o carbonilo, con una azida de sodio en condiciones de reflujo ocasionando una sustitución selectiva en la posición para al sustituyente (Figura 5, **D**). Este tipo de reacción se conoce como Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr).²² La preparación de algunas azidas aromáticas por esta metodología, también se ha realizado en una solución líquida iónica utilizando como nucleófilo 1-butilo-3 metilimidazolio azida.²³

La mayoría de los procedimientos para preparar azidas aromáticas reportados en la literatura, requieren tiempos de reacción muy largos y condiciones muy agresivas como ácidos o bases fuertes, que en muchos casos no son afines con diversos grupos funcionales. Con el objetivo de mejorar la síntesis de azidas aromáticas, la reacción S_NAr se ha realizado bajo irradiación de microondas (50 W) a 70 °C, utilizando una mezcla de acetona/agua como solvente.²⁴ Por medio de este procedimiento, empleando varios derivados de pentafluorobenceno (Figura 5, **D**) se obtuvieron las azidas aromáticas correspondientes con muy buenos rendimientos a tiempos de reacción bastante cortos (15 min).

La mayoría de las reacciones químicas requieren algún tipo de energía para llevarse a cabo. Tradicionalmente, una mezcla de reactivos es calentada con una fuente de calor externa como un baño caliente de aceite o de agua, y el calor se transfiere por conductancia. Sin embargo, este procedimiento experimental es lento e ineficiente ya que depende de la conductividad de los materiales usados. El principal problema es que la temperatura de la mezcla de reacción no es homogénea, en algunas regiones la temperatura es más elevada y se produce la formación de productos secundarios o descomposición parcial de la materia prima. La aplicación de microondas

como una fuente alterna de energía en reacciones químicas representa una técnica muy útil. En general, el uso de este tipo de energía ocasiona mejores rendimientos, tiempos más cortos y compuestos más puros. Todo esto demuestra las ventajas de usar esta metodología.²⁵

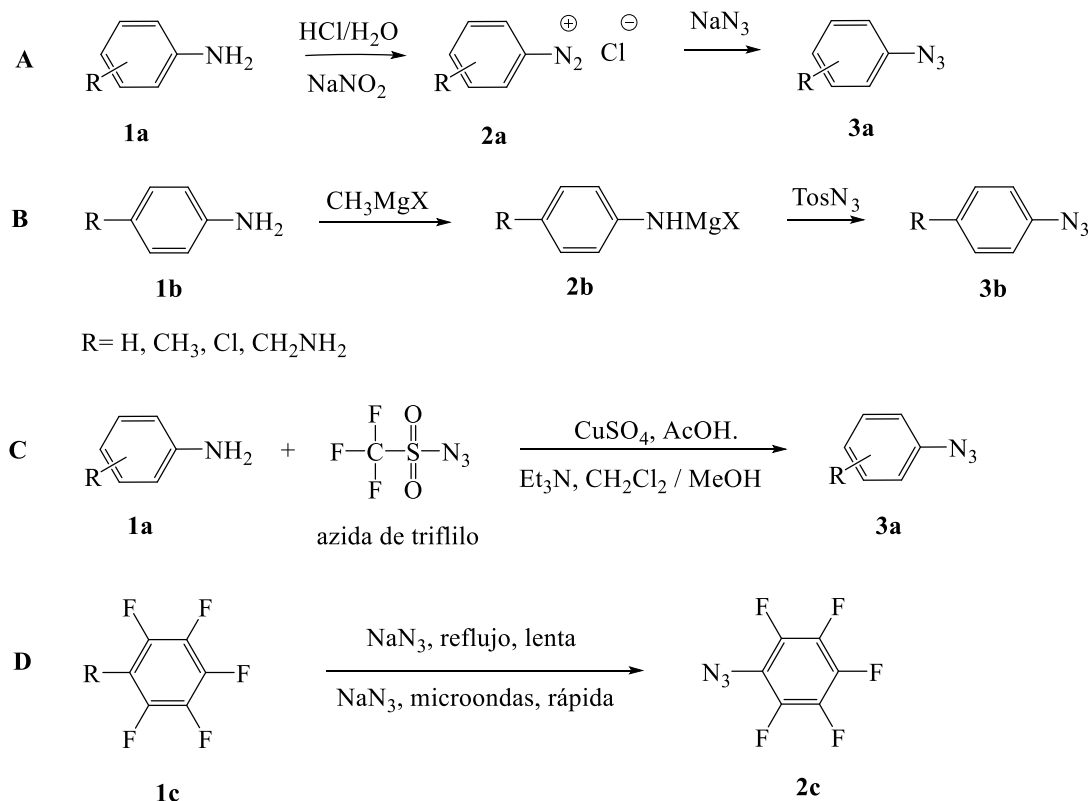


Figura 5. Síntesis de azidas aromáticas por varias metodologías.

FOTOQUÍMICA DE FENIL AZIDA. UN MECANISMO GENERAL

La reacción fotoquímica de fenil azida **PhN₃ 3** es muy compleja, debido a que se forman varios productos.^{16,17} A partir de diferentes investigaciones experimentales y teóricas se ha generado un mecanismo unificado (Figura 6) sobre los intermediarios y las reacciones involucradas en la fotoquímica de esta azida.^{16,17,26-28} Este proceso fotoquímico es iniciado por la eliminación de nitrógeno molecular de fenil azida **3**, para generar un fragmento molecular C₆H₅N. Con este fragmento, se han asociado al menos cuatro diferentes intermediarios reactivos: fenil nitreno singulete **¹PhN 4**, fenil nitreno triplete **³PhN 5**, benzazirina **BA 8** y dehidroazepina **DA 9**. El

nitreno singulete **4** es considerado el primer intermediario formado a partir de la fotólisis de fenil azida **PhN₃ 3**.

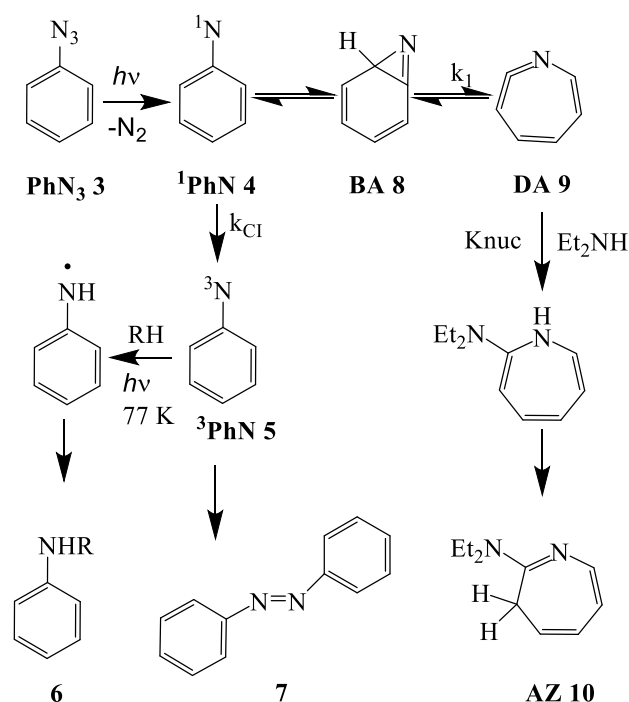


Figura 6. Mecanismo unificado sobre los intermediarios y las reacciones involucradas en la fotoquímica de la fenil azida **PhN₃ 3**.

Los intermediarios y los procesos que se llevan a cabo en la reacción fotoquímica de fenil azida **PhN₃ 3**, se pueden explicar parcialmente con el diagrama de Jablonski (Figura 7). La mayoría de las moléculas orgánicas se encuentran en un estado electrónico basal o fundamental singulete, representado por el símbolo S_0 . Cuando una molécula se expone a una cierta cantidad de energía, un electrón puede ser promovido de su nivel basal a otro de mayor energía manteniendo el mismo spin o carácter singulete (S_1). El electrón pasa del orbital HOMO (orbital molecular de más alta energía ocupado) al orbital LUMO (orbital molecular de más baja energía desocupado). Siendo la diferencia entre estos dos orbitales la cantidad de energía necesaria para excitar al electrón. Una molécula que se encuentra en un estado excitado o inestable (S_1 o S_2), retornará a su estado basal liberando la energía consumida durante el proceso de excitación. Esta energía puede ser liberada de diferentes formas; por transiciones no radiantes como relajamiento vibracional (**RV**) que ocasiona una reducción en la energía de la molécula o por emisión de radiación o fluorescencia.

Cuando se tiene una especie en estado singulete S_1 existe la posibilidad de que ocurra un proceso conocido como cruce intersistémico (CI) en donde cambia el spin del electrón y se genera un triplete T_1 . Este último intermediario puede llevar a cabo relajamiento vibracional o emisión de radiación o fosforescencia.²⁹

El uso de técnicas espectroscópicas de alta resolución como espectroscopía de laser ha permitido la observación directa del nitreno singulete **4**, este es un intermediario muy reactivo y con una vida muy corta a nivel de nanosegundos.¹⁵ En solución (Figura 6), el nitreno singulete **4** utiliza el exceso de energía y se expande sobre una pequeña barrera energética (2-6 kcal/mol) para formar dehidroazepina **DA 9** y finalmente azepina **AZ 10**. Estudios teóricos de Borden y Karney²⁷ indican que la formación de benzazirina cíclica **8** es un proceso bastante lento. A temperaturas criogénicas, el nitreno singulete **4** se relaja preferentemente al estado triplete **5** de menor energía mediante cruce entre sistemas CI. El intermediario triplete **5**, genera anilina **6** mediante un mecanismo de tipo radical o genera azobenceno **7**, mediante un proceso de dimerización.

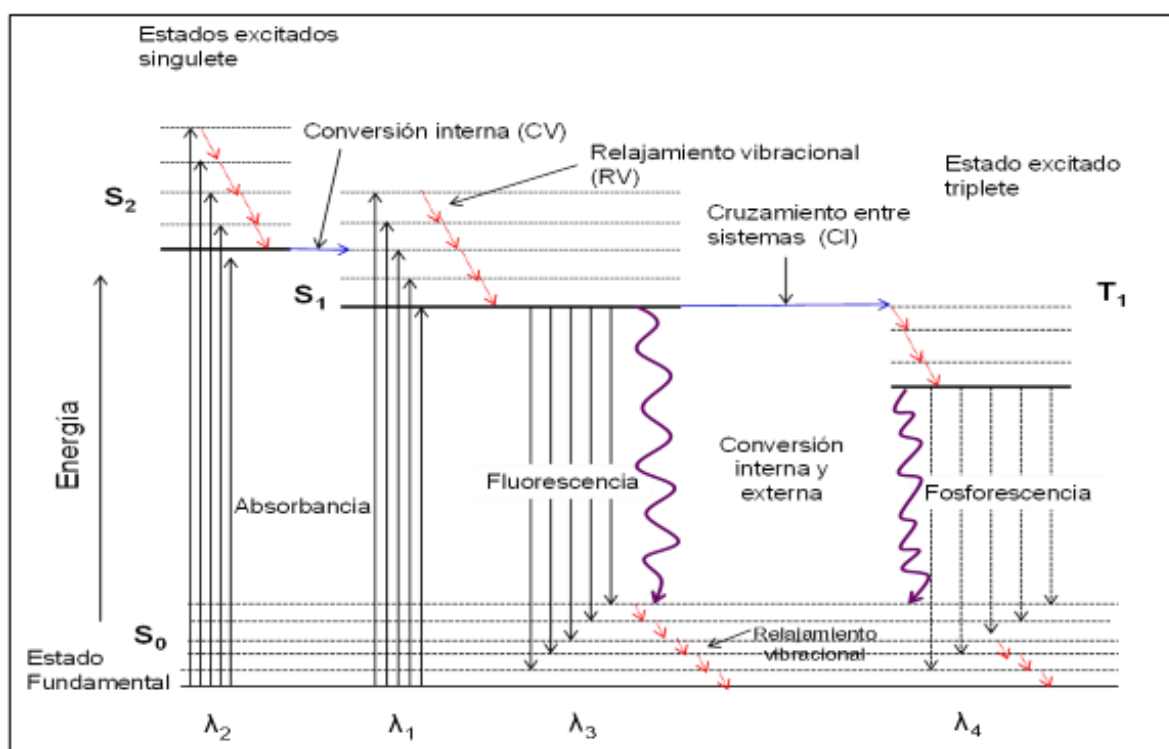


Figura 7. Diagrama de Jablosky

FOTOQUÍMICA DE AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS EN DIFERENTES SOLVENTES

La aplicación de azidas aromáticas en experimentos de marcaje por fotoafinidad **PAL** se ha visto limitada ya que por irradiación generan diferentes intermediarios con reactividad muy variada.^{16,17} En **PAL**, se requiere que el intermediario que se genere lleve a cabo reacciones de inserción, con enlaces covalentes (C-H o C-N) presentes en biomoléculas, de una manera indiscriminada. En el caso de aril nitrenos, provenientes de azidas aromáticas, se espera que la presencia de sustituyentes electroattractores tenga un fuerte efecto sobre su reactividad. Experimentalmente, Reiser y Leyshon observaron que este tipo de sustituyentes mejoran la reactividad de los aril nitrenos inmovilizados en polimetilmetacrilato e inducen reacciones de inserción.³⁰

Banks y col.³¹ estudiaron las reacciones de diversas azidas aromáticas sustituidas con flúor. Por ejemplo, la termólisis de 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoropiridina en ciclohexano generó el producto de inserción (C-H) con un rendimiento del 45%. Además, el tetrafluoropiridil nitreno también reaccionó con alquenos y dimetilsulfóxido, dando buenos rendimientos. Se reportaron resultados similares en la pirólisis (descomposición química, térmica sin oxígeno) de varias azidas aromáticas fluoradas. La pentafluorofenil azida generó productos de inserción con benceno y dimetilsulfóxido. El perfluoroazidotolueno en ciclohexano generó un producto de inserción (C-H) con un rendimiento del 30%.

Posteriormente, Abramovich y col.³² estudiaron la reacción de pentafluorofenil nitreno (C_6F_5N) generado térmica y fotoquímicamente en presencia de benceno y alquenos. En la fotoquímica de pentafluorofenil azida en presencia de un alqueno altamente sustituido como el tetrametiletileno, se obtuvo la correspondiente aziridina cíclica con un rendimiento bastante alto (60%). Por el contrario, en ciclohexeno se obtuvo un aducto de tipo aziridina con un rendimiento del 39% solamente. Este menor rendimiento concuerda con la naturaleza electrofílica de C_6F_5N . Debido a que la reacción con *cis*- y *trans*-2-buteno procedió con completa especificidad estereoquímica, se propuso que el intermediario interceptado era un nitreno singulete. Estos experimentos demostraron que la química de las azidas aromáticas sustituidas con flúor es bastante diferente a la química de fenil azida **3**.

Platz y col.³³ han investigado la fotoquímica de pentafluoro fenil azida **11** en solventes de tipo alcanos, alquenos, aromáticos y aminas a temperatura ambiente (Figura 8), los resultados se

muestran en la Tabla 1. El nitreno singulete **12** genera aductos (**13-18**) con todos los solventes, en rendimientos que van de moderados a buenos. Lo que indica que este intermediario es altamente reactivo. En esta reacción fotoquímica, también se obtiene la pentafluoro anilina y el decafluoro azobenceno, sin embargo, los rendimientos son muy bajos. Cuando la fotólisis se realiza en condiciones que favorecen la formación del triplete, o en condiciones de sensibilización a triplete, se obtiene una distribución de productos bastante diferente, se observan cantidades mayores de pentafluoro anilina y decafluoro azobenceno en comparación con las cantidades de los aductos de inserción.

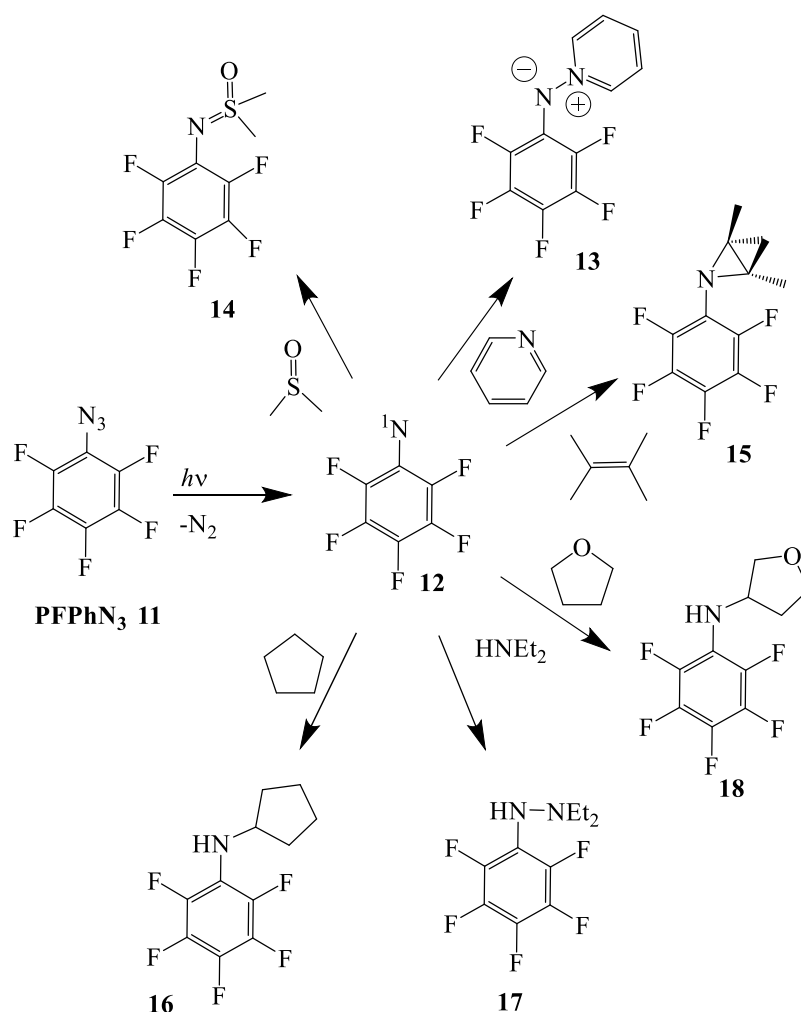


Figura 8. Fotoquímica de pentafluoro fenil azida **PFPhN₃ 11** en diferentes solventes.³³

Tabla 1. Distribución de los productos formados en la fotólisis de pentafluorofenil azida **11** en varios solventes.³³

Solvente	Rendimiento		
	Aducto (%)	Pentafluoro anilina (%)	Decafluoro azobenceno (%)
Ciclopentano	28	0	0
Ciclopentano (sensibilización a triplete)	4	12	5
Tetrametiletileno	49	0	0
Benceno	39	5	0
Benceno (sensibilización a triplete)	0	6	32
Tolueno	51	12	0
Tolueno (sensibilización a triplete)	10	26	6
Tetrahidrofurano	41	3	0
Dimetilsulfóxido	41	0	0
Dietilamina	58	22	0

Mediante la fotólisis de la pentafluorofenil azida **11** en piridina, se obtuvo un producto interesante de tipo iluro **13** (Figura 8).³³ El cual es un compuesto amarillo con $\lambda_{max} = 394$ nm en CH₂Cl₂. Su máximo de absorción varió sólo ligeramente con la polaridad del disolvente, su estructura se determinó mediante cristalografía de rayos X. Debido a su intensa absorción, este iluro constituyó una sonda ideal para estudiar la cinética del pentafluorofenil nitreno singulete **12**. En investigaciones posteriores, Platz y col.³⁴ estudiaron una serie de fluorofenil azidas mediante fotólisis con espectroscopia de laser **LFP** (laser flash photolysis, por sus siglas en inglés) utilizando la sonda molecular de piridina. Se ha propuesto un mecanismo para la fotoquímica de la pentafluorofenil azida **PFPhN₃ 11** (Figura 9) similar al de la fenil azida **PhN₃ 3**, basándose en diversos estudios experimentales y espectroscópicos.^{15,33,34}

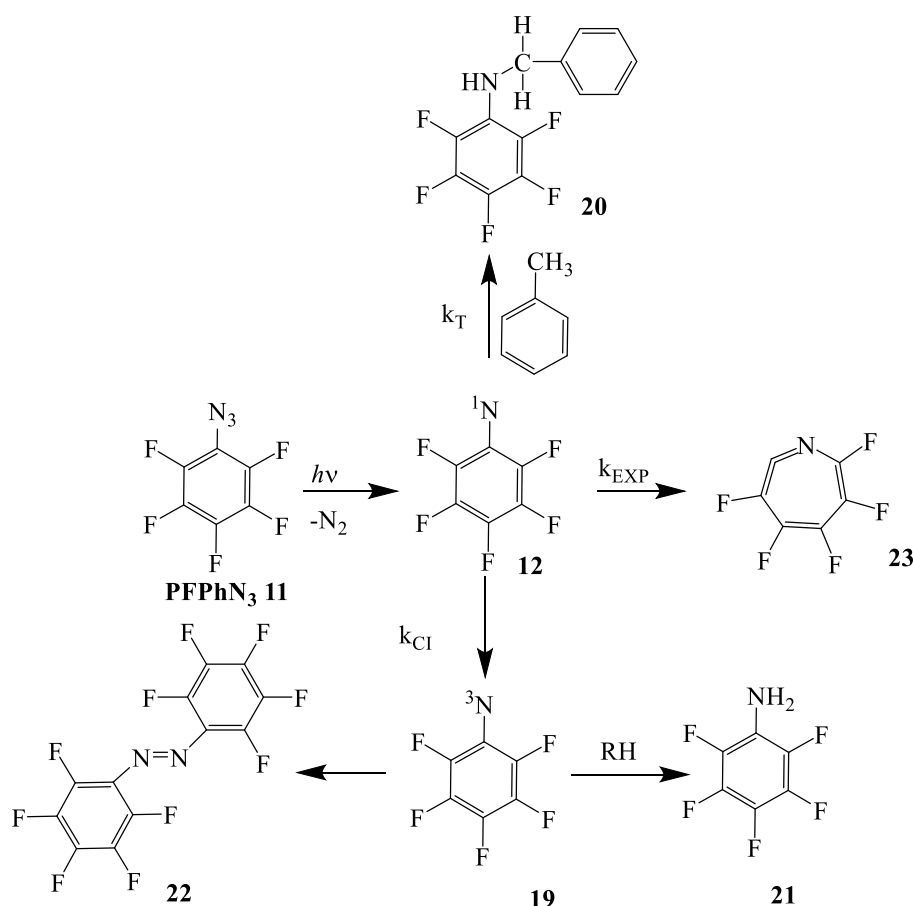


Figura 9. Fotoquímica de la pentafluorofenil azida **PFPhN₃ 11**

Platz y col.^{15,33,34} explicaron que en el caso del pentafluorofenil nitreno singlete **¹PFPhN 12**, la relación de k_T/k_{exp} indica que se favorece la reacción del nitreno, mientras que con el fenil nitreno singlete **¹PhN 4** se favorece la expansión a dehidroazepine **DA 9**, a temperatura ambiente. La presencia del flúor en las posiciones *orto* a la azida aromática ha disminuido la constante de velocidad para la expansión del anillo k_{EXP} y ha aumentado la constante de velocidad de reacción del singlete k_T . Estudios teóricos y experimentales indican que el fenil nitreno singlete **¹PhN 4** en realidad tiene una estructura electrónica de capa abierta (o incompleta) **¹PhN 4b** con una energía 18.5 kcal/mol más arriba que el fenil nitreno triplete **³PhN 5**.³⁵ El intermediario **¹PhN 4b** (Figura 10) tiene entonces un carácter diradical y puede experimentar una reacción escalonada muy lenta con un alqueno para formar una aziridina cíclica como **24**, por lo que experimenta la reacción más rápida, que consiste en la formación de benzazirina **BA 8**. Platz y col.^{33,34} postularon que los sustituyentes de flúor ejercen un efecto electrónico que hace que la configuración π sea más

accesible mediante la retrodonación del enlace π hacia el sistema aromático. Por lo tanto, los sustituyentes de flúor en posición *orto*, hacen que el nitreno **¹PFPhN 12** se comporte como un carbeno con una química bimolecular útil.¹⁶ Los diferentes intermediarios que se observan en la fotoquímica de azidas aromáticas (con y sin flúor) y su reactividad se confirman con diferentes estudios teóricos de reportados en la literatura.³⁵

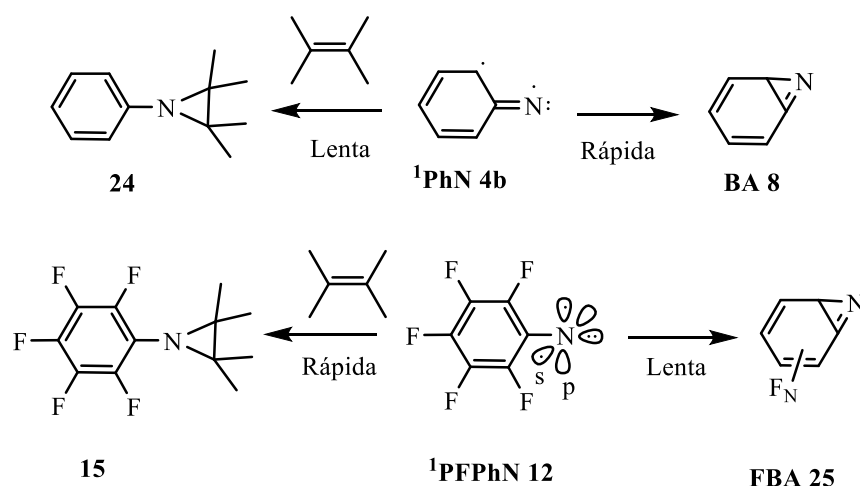


Figura 10. Reacciones de los nitrenos **¹PhN 4b** y **¹PFPhN 12**

PROCESO DE CRUCE ENTRE SISTEMAS (CI) EN AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS.

Platz y col.^{15,33} explicaron varios factores que favorecen el cruce entre sistemas **CI** desde el nitreno singlete hasta el nitreno triplete de energía más baja. En la fotoquímica de la pentafluorofenil azida **PFPhN₃ 11** en tolueno (Figura 9), la adición de pequeñas cantidades de yoduro de etilo redujo el rendimiento del aducto de nitreno singlete **20** y aumentó el rendimiento de pentafluoro anilina **21** y decafluoroazobenceno **22**. Por lo tanto, el yoduro de etilo acelera el **CI** de singlete a triplete por efecto de átomo pesado externo.¹⁶ Ya que físicamente ocasiona la aproximación de los dos intermediarios

La presencia de metanol también tuvo un efecto notable sobre la distribución de los productos obtenidos. El rendimiento del aducto de nitreno singlete **20** disminuyó, mientras que el rendimiento de la pentafluoro anilina **21** se incrementó. Se verificó el efecto del metanol en el proceso **CI** de singlete a triplete por medio de experimentos de espectroscopía de alta resolución.

La fotólisis con espectroscopia de laser **LFP** de perfluorofenil azida **PFPhN₃ 11** en metanol dio un espectro de absorción del intermediario que se parece mucho al espectro obtenido por fotólisis a baja temperatura (77K). Por lo tanto, el metanol tiene un efecto catalítico sobre el **CI** y puede ser explicado en términos de enlaces de hidrógeno que se pueden formar entre los intermediarios y el metanol (Figura 11). Si visualizamos el nitrógeno del nitreno, con una hibridación *sp*; tenemos un orbital *sp* no enlazante doblemente ocupado colineal con el enlace C-N y dos orbitales *p* puros ortogonales. Los orbitales *sp* no enlazantes doblemente ocupados en el nitreno singlete experimentan enlaces de hidrógeno con metanol, que proporcionan modos de flexión de baja frecuencia y por lo tanto catalizan el proceso **CI**. Debido a que el estado triplete podría tener solo un enlace de hidrógeno, el estado singlete con dos enlaces de hidrógeno es más estable. Por lo tanto, ocurre una reducción en la diferencia de energía entre el triplete y el singlete, lo que provoca un incremento en la velocidad del proceso **CI**.³⁶

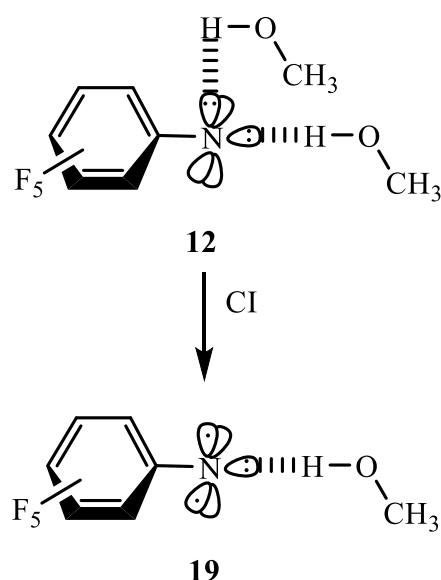


Figura 11. Enlaces de hidrógeno entre el metanol y los intermediarios (el nitreno singlete **12** y el nitreno triplete **19**)

FOTOQUÍMICA DE AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS EN PRESENCIA DE AMINAS

Se ha establecido, que la irradiación a temperatura ambiente de una azida **26** en presencia de un nucleófilo (HNuc) como la dietilamina (Figura 12) genera una variedad de productos, entre ellos anilinas **27** y azepinas **28** con un anillo expandido.^{16,17,37}

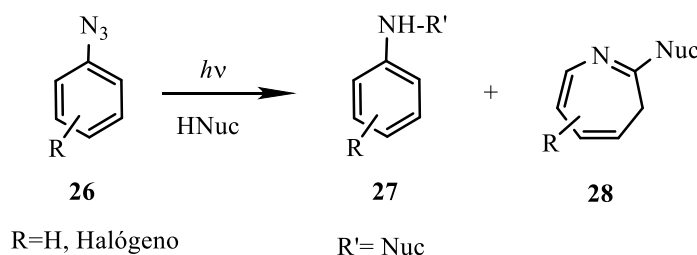


Figura 12. Irradiación a temperatura ambiente de una azida **26** en presencia de un nucleófilo (HNuc).

Esta reacción en particular ha sido estudiada por más de 60 años y se han propuesto una gran variedad de rutas de reacción para explicar los productos formados. Los intermediarios de vida corta, con tiempos de nanosegundos o picosegundos, han sido monitoreados por técnicas espectroscópicas de alta resolución, como la espectroscopia de láser **LFP**.^{15,33,34,38} El nitreno singlete **¹PhN 4** se considera el primer intermediario formado después de la fotoirradiación de fenil azida **PhN₃ 3**.^{16,17,39} Sin embargo, la naturaleza del intermediario involucrado en la expansión del anillo ha sido objeto de debate durante varios años (Figura 13). Varios estudios sobre la fotoquímica de fenil azida **PhN₃ 3** indicaron que el primer intermediario formado a partir del fenil nitreno singlete **¹PhN 4** es la benzazirina **BA 8**.^{16,17,40} Otros estudios realizados por Chapman y Le Roux, sobre la fotoquímica de fenil azida **PhN₃ 3** aislada en una matriz sólida utilizando espectroscopia IR, presentaron evidencia de la formación de un intermediario de tipo dehidroazepina **DA 9**.⁴¹

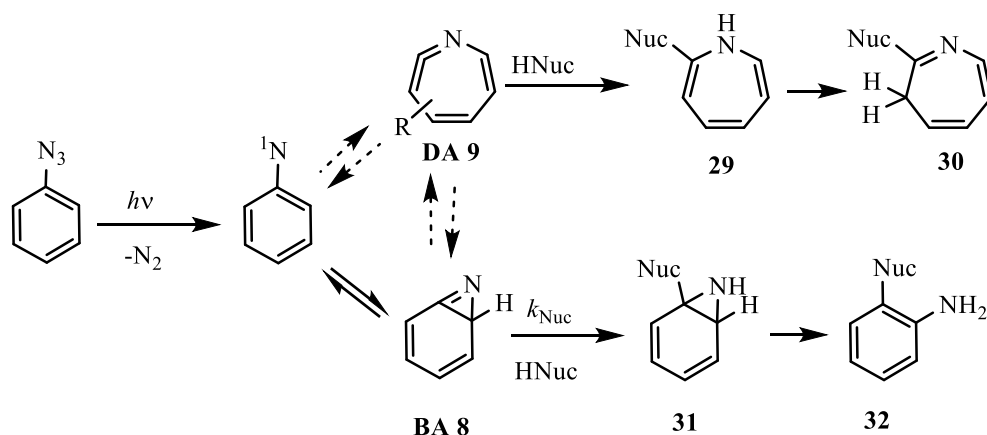


Figura 13. Intermediarios formados durante la fotoquímica de la fenil azida **PhN₃ 3**.

Se ha reportado que la rapidez de expansión del anillo de un nitreno singlete ^1PhN **4** a dehidroazepina **DA 9** depende en gran medida de la temperatura (Figura 13).¹⁷ A temperatura ambiente, el nitreno singlete ^1PhN **4** experimenta una expansión del anillo al intermediario **DA 9** que es atrapado por dietilamina para dar la azepina cíclica correspondiente **AZ 10** (Figura 8). Platz y col.^{15,33,34} estudiaron la fotoquímica de varias fenil azidas fluoradas mediante fotólisis con espectroscopia de láser **LFP** utilizando el método de sonda de iluro de piridina **13**. Se determinó que se requieren dos sustituyentes *orto*-fluoro, con respecto al grupo azida, para retardar la expansión del anillo y permitir la captura bimolecular del nitreno singlete. La fotoquímica de aril azidas fluoradas, que carecen del patrón de sustitución de 2,6-difluoro, conduce a la expansión del anillo a **DA** en lugar de la reacción química del nitreno singlete. Como se menciona anteriormente, este efecto fue explicado en términos de la teoría de los orbitales moleculares.

Leyva y col.⁴² reportaron varios estudios sobre la fotoquímica de azidas aromáticas fluoradas en presencia de aminas. Para investigar más el efecto del flúor sobre la expansión del anillo de nitreno singlete, se estudió la fotoquímica de varias fluorofenil azidas FPhN_3 en dietilamina.^{42a} La fotoirradiación de 2-fluorofenilazida en ciclohexano conteniendo dietilamina produjo 2-(dietilamino)-3-fluoro-3H-azepina **DA 39** con un rendimiento del 25% (Figura 14). En esta reacción se pueden formar dos isómeros de benzazirina (**BA 34** y **BA 35**) partir de una *orto*-fluorofenil azida, pero se obtuvo un solo producto, la 2-(dietilamino)-3-fluoro-3H-azepina **DA 38** (Figura 14). Estos resultados están de acuerdo con estudios anteriores de azidas aromáticas con sustituyentes *orto*-alquilo.⁴³ En estudios previos, Karney y Borden²⁷ demostraron, por medio de

química computacional, que el nitreno **33** de fenil azida de *orto*-fluoro singulete forma preferentemente benzazirina **BA 34** mediante la inserción del nitreno en el enlace C-H del carbono del anillo de benceno lejos del sustituyente flúor. También demostraron que la expansión del anillo de un nitreno singulete ^1PhN **4** a dehidroazepina **DA 9** es un proceso escalonado que involucra un intermediario de benzazirina **BA 8**. Sus resultados coinciden con los estudios de espectroscopia de láser **LFP** de Platz y col.^{15,38}

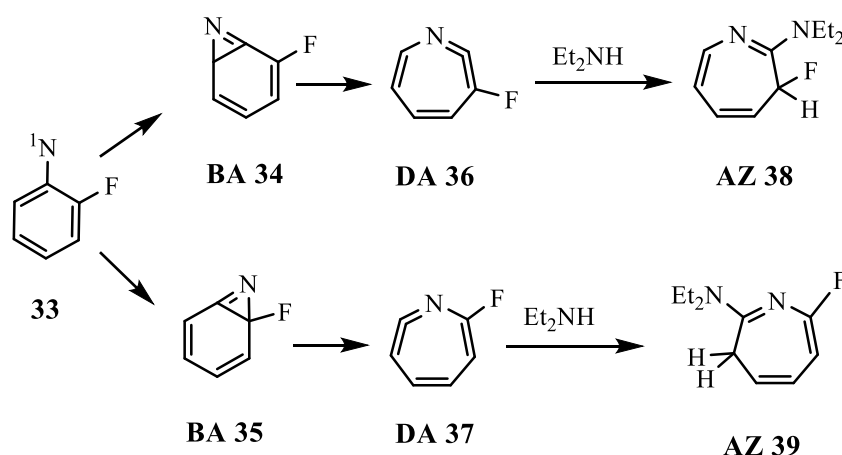


Figura 14. Productos obtenidos en la fotólisis de la 2-fluorofenilazida en ciclohexano conteniendo dietilamina.

La 2,6-difluorofenil azida **40** y la pentafluorofenil azida **PFPPhN₃ 11** en dietilamina generó las correspondientes hidracinas con buenos rendimientos (57% y 46%, respectivamente).^{33,42a} Solamente en aquellas FPhN_3 donde las dos posiciones *orto* están ocupadas por flúor, la expansión del anillo a dehidroazepina **DA** se inhibe suficientemente para permitir la reacción de nitreno singulete **41** con dietilamina (Figura 15). La presencia del flúor en posición *orto* a la azida, eleva drásticamente la barrera para el reordenamiento del nitreno singulete. Este intermediario tiene que superar una barrera de 8.8 kcal/mol para llevar a cabo la ciclación y eventualmente formar dehidroazepina.³⁴ Estos resultados experimentales concuerdan con los estudios teóricos reportados por Karney y Borden.²⁷ En los estados de transición de la ciclación, un sustituyente *orto*-fluoro interactúa de una manera estéricamente repulsiva con el nitrógeno atacante, lo que favorece la ciclación hacia el carbono donde no hay sustituyente. También indicaron que en el caso de sistemas *o*, *o'*-difluorosustituídos, como pentafluorofenil nitreno **12** y 2,6-difluorofenil nitreno **41**, esta repulsión conduce a una barrera considerablemente más alta para la expansión del anillo que en el

fenil nitreno singlete **¹PhN 4**. Además, especificaron que aunque los resultados computacionales indican un efecto estérico sustancial, los efectos electrónicos indudablemente también juegan un papel importante.

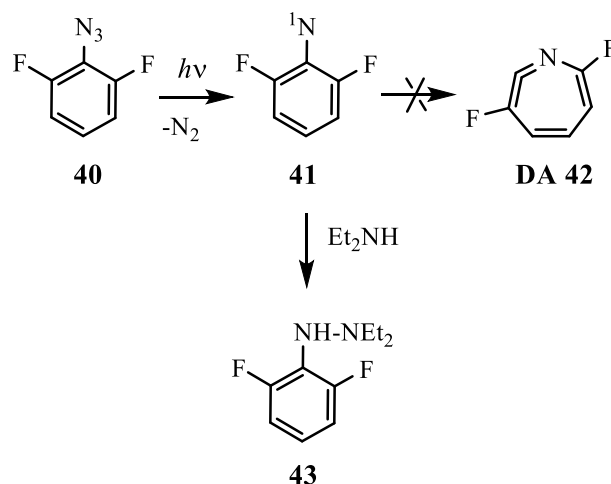


Figura 15. Fotoquímica de 2,6-difluorofenil azida **40** en dietilamina.

Para investigar la reactividad del nitreno generado en la fotólisis de una azida aromática fluorada se estudio la fotoquímica de varias azidas fluoradas en presencia de una amina menos reactiva como anilina.^{42b} La irradiación de 2,6-difluorofenil azida **40** en cloroformo que contenía anilina generó el 2,6-difluoroazobenceno **45** con un rendimiento del 50%. Se obtuvieron resultados similares con pentafluorofenil azida **PFPhN₃ 11**. Solamente en la fotoquímica de 2,6-difluorofenil azida **40** y pentafluorofenil azida **PFPhN₃ 11**, donde las dos posiciones orto están ocupadas por átomos de flúor, se inhibió la expansión del anillo y no se observaron productos derivados de la dehidroazepina **DA 42** (Figura 16). El fenil nitreno singlete **41** fue atrapado de manera eficiente por la anilina para producir una hidracina aromática **44**, que finalmente generó un fluoroazobenceno **45** asimétrico por medio de una oxidación. Se ha reportado la formación de compuestos azo sustituidos con flúor asimétricos en la termólisis de pentafluorofenil azida **PFPhN₃ 11** en anilina,³¹ aunque esta reacción no se observó con la fenil azida **¹PhN 3**. La diferencia de reactividad entre estas dos aril azidas podría atribuirse a la mucho mayor electrofílicidad del pentafluorofenil nitreno singlete **¹PFPhN 12**, que permite que sea atrapado más eficientemente por una amina aromática.³⁹

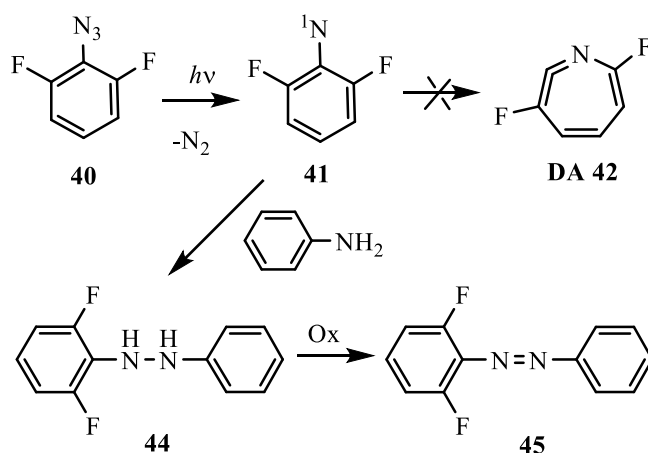


Figura 16. Formación del fluoroazobenceno asimétrico **45** en la fotólisis de la 2,6-difluorofenil azida **40**.

MARCADO DE BIOMOLÉCULAS POR FOTOAFINIDAD

El conocimiento de los mecanismos implicados en las reacciones de inserción fotoquímicamente inducidas por aril nitrenos en enlaces (C-H y N-H) de hidrocarburos y aminas [16], ha llevado a un renovado interés en el desarrollo de nuevas fotosondas sintéticas para el etiquetado por fotoafinidad **PAL**.^{8,12,14,44-47} Las modificaciones de moléculas bioactivas por métodos fotoquímicos tienen diversas aplicaciones en el entrecruzamiento bifuncional de biomoléculas,⁴⁸⁻⁵¹ mapeo topológico de sitios de unión de receptores,⁵² microscopía electrónica,⁵³ modificación de superficies,⁵⁴⁻⁵⁶ y marcaje de macromoléculas.⁵⁴

En un experimento **PAL** clásico, se modifica un ligando natural para incorporar un fragmento sensible a la luz que sirve como precursor de un intermediario altamente reactivo que puede formar un nuevo enlace covalente con una biomolécula.⁵⁷⁻⁶⁰ En este experimento, inclusive una baja eficiencia en la unión fotocovalente puede ser suficiente para identificar algunos sitios de unión de receptores.

El éxito de **PAL** depende de la formación de un enlace covalente fuerte en las proximidades del sitio de unión del receptor. El nuevo enlace formado por **PAL**, debe subsistir a los procedimientos analíticos (proteólisis) necesarios para proporcionar información química sobre los grupos funcionales y estereoquímica en el sitio receptor.^{8,14}

PAL se ha aplicado en algunas áreas de la medicina donde se requieren nuevas fotosondas sintéticas con enlaces covalentes altamente eficientes con biomoléculas. Para realizar estudios diagnósticos y terapéuticos útiles en medicina nuclear, elementos radioactivos (^{99m}Tc, ¹⁰⁹Pd, ¹⁸⁶Re) deben unirse a anticuerpos monoclonales, a menudo denominados "balas mágicas" para monitorear y/o destruir a las células cancerosas.^{12,61,62} En estos experimentos **PAL**, se han preparado fotosondas bifuncionales conteniendo una azida de perfluorofenil en un lado de la molécula y un agente quelante en el otro lado de la molécula. Generalmente, este agente quelante forma complejos estables con diversos elementos radioactivos. La eficacia para formar enlaces covalentes estables con una macromolécula diana es sumamente importante, debido a que los elementos radioactivos suelen tener una vida media corta.¹²

La aplicación de una azida aromática como **PhN₃ 3** en **PAL** se ha visto limitada por la escasa reactividad de los intermediarios de tipo nitreno que se generan en la fragmentación fotoquímica de esta azida aromática simple.^{16,17} A temperatura ambiente, el fenil nitreno singulete ¹PhN **4** experimenta expansión de anillo a dehidroazepina **DA 9** que se polimeriza a alquitrán en ausencia de una molécula nucleofílica. A temperaturas criogénicas, el singulete ¹PhN **4** experimenta **CI** hacia el triplete ³PhN **5**, este último intermediario reacciona como un radical y extrae átomos de hidrógeno de los hidrocarburos para formar pares de radicales que se combinan en las condiciones de matriz sólida.⁶³ Sin embargo, las bajas temperaturas no son condiciones adecuadas para los experimentos **PAL** de la mayoría de las biomoléculas.

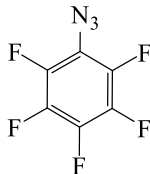
Experimentalmente, se ha observado que las fluorofenil azidas FPhN₃ pueden llevar a cabo reacciones de inserción fotoquímica con varios disolventes. Estos resultados experimentales han ocasionado que muchos grupos de investigación se dediquen a estudiar sistemáticamente las reacciones de este tipo de azidas. Se demostró que dos átomos de flúor adyacentes al grupo azida en fluorofenil azidas inhiben la expansión del anillo y favorecen las reacciones de inserción de nitreno singulete ¹FPhN.^{33,34,42}

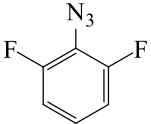
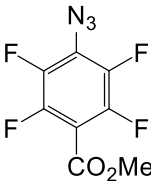
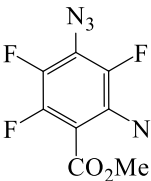
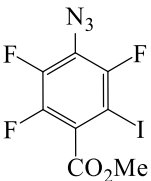
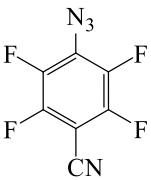
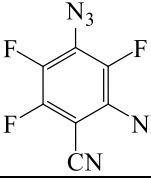
En general, la reacción de inserción (Tabla 2) de un nitreno singulete ¹FPhN derivado de una perfluorofenil azida PFPA, tiene un buen rendimiento (30 a 97%).^{33,63} La sustitución con grupos

electroattractores (nitro, carbonilo y ciano) en posición *para* a la azida, incrementa la inserción C-H, mientras que la presencia de grupos electrodonadores (NH₂, NHMe y NMe₂) la inhibe.⁶⁴ Estos últimos sustituyentes pueden reducir la electrofilia del nitreno singulete y como consecuencia, disminuir su reactividad.

Platz y col.⁶⁵ investigaron los parámetros de activación diferencial para la inserción de nitreno singulete en un enlace C-H de un alcano, en comparación con los parámetros para el **CI** del singulete al nitreno triplete o estado de menor energía. Estas observaciones explicaron el efecto que provocan los diferentes tipos de sustituyentes sobre la reactividad del nitreno singulete. La energía de activación para la inserción a un enlace C-H es 4 a 5 kcal/mol mayor que la de **CI**. Por otro lado, el factor preexponencial de Arrhenius para la inserción C-H es 10³ a 10⁵ veces más grande que para el **CI**. Únicamente un nitreno altamente electrofílico podría superar estas grandes barreras. Las perfluorofenil azidas PFPA sustituidas en la posición *para*, muestran una fuerte absorción alrededor de 260 nm, donde la mayoría de los ácidos nucleicos y proteínas también muestran fuertes absorciones.⁶⁶ A pesar de esta superposición espectral, en los experimentos **PAL** típicos, la fotoquímica de una azida aromática se lleva a cabo antes de que ocurra cualquier daño a las biomoléculas. Esto probablemente es consecuencia de la fuerte labilidad de las azidas aromáticas.⁴³ Keana y col.⁶⁶ obtuvieron 4-azido-2-nitro-3,5,6-trifluorobenzoato de metilo para investigar el efecto del grupo nitro. Para este derivado la absorción aumentó a una longitud de onda más larga ($\lambda_{max} = 350$ nm) y el tiempo de fotólisis disminuyó. El incremento de los rendimientos de la anilina indicó que el grupo nitro favoreció el **CI** y sólo se formaron productos derivados del nitreno triplete. Algunos resultados similares fueron reportados previamente por Platz y col.⁶⁷ sobre la fotoquímica de la 3-nitrofenil azida.

Tabla 2. Rendimientos de inserción C-H y N-H para perfluoroaril azidas.

Compuesto	Solvente	Inserción C-H Rendimiento (%)	Inserción N-H Rendimiento (%)
	Dietilamina Ciclopentano Tolueno, -196°C	28 ³² 97 ⁶²	46 ³²

	Dietilamina Tolueno, -196°C	94 ⁶²	57 ⁴¹
	Dietilamina Ciclohexano	57 ⁶⁵	65 ³²
	Tolueno	8 ⁶⁵	
	Dietilamina Ciclohexano	12 ⁶⁵	24 ⁶⁵
	Dietilamina Ciclohexano	75 ⁷⁰	72 ⁷⁰
	Dietilamina Ciclohexano	10 ⁷⁰	67 ⁷⁰

Keana y col.⁶⁶ también investigaron la fotoquímica de PFPA sustituida con yodo, ya que este halógeno podría ser reemplazado por el análogo radiactivo para experimentos **PAL**. En comparación con la PFPA, se formaron rendimientos relativamente bajos de los productos de inserción C-H y N-H en la fotólisis de derivados de iodo. Este halógeno favorece el **CI** debido al efecto del átomo pesado. Además, cuando el átomo de yodo y el grupo azida se encuentran en el mismo anillo aromático se produce una fotodeiodinación y se obtiene una mezcla compleja de productos.⁶⁸⁻⁷⁰

Otro interesante efecto de los sustituyentes fue investigado Pandurangi y col.⁴⁴ En ciclohexano, la fotólisis de N-alkil perfluorofenil azida dio bajos rendimientos de productos de inserción C-H. En

diciclohexilamina, la inserción de N-H fue muy significativa y esta azida demostró ser bastante útil para el etiquetado por fotoafinidad de proteínas.⁷¹

La relativa reactividad fotoquímica de varios perfluorofenil azidas PFPA sustituidas ha sido investigada con hidrocarburos y aminas. Sin embargo, no se ha investigado la afinidad de estos azidas reactivas con las biomoléculas. Por otro lado, es necesario estudiar las eficiencias de inserción de los nitrenos de perfluorofenilo PFPN con grupos funcionales presentes en biomoléculas para una mejor aplicación de los azidas aromáticas en **PAL**.⁴⁴

Los quelatos metálicos desempeñan un papel importante en la medicina nuclear.⁷² Fijar una sonda molecular etiquetada con un elemento radioactivo a anticuerpos o fragmentos de anticuerpos es una técnica versátil para colocar sondas moleculares en sitios biológicos específicos, ya sea para la toma de imágenes o la terapia del cáncer. Los quelatos metálicos más prometedores como sondas de sistemas biológicos son los que contienen metales de transición como tecnecio, paladio, rodio y renio, ya que estos elementos tienen radioisótopos con propiedades fisicoquímicas muy útiles para estudios diagnósticos y terapéuticos (^{99m}Tc, ¹⁰⁹Pd, ¹⁰⁵Rh y ¹⁸⁸Re).

Un agente quelante bifuncional convencional^{72,73} contiene un grupo quelante de metal y un grupo químicamente reactivo como succinimida o COOH. Este último grupo es activado para formar un enlace covalente con un residuo de aminoácido de una macromolécula en etiquetado por afinidad química. La mayoría de los métodos químicos desarrollados hasta ahora para péptidos y proteínas, se han centrado en la fijación de quelatos bifuncionales en el grupo de aminoácidos N-terminal (en aminoácidos) y grupo carboxilo C-terminal (en ácidos aspárticos y glutámicos). Sin embargo, estos grupos funcionales pueden ser esenciales para la bioactividad y cualquier alteración de estos residuos puede resultar en la pérdida de afinidad del anticuerpo o sus fragmentos para el tejido objetivo. La fijación directa en las cadenas laterales de hidrocarburos de los aminoácidos (valina, leucina) preservaría los grupos funcionales necesarios para unir antígenos.¹²

En los experimentos **PAL**,^{73,74} se utiliza un análogo fotoquímico que contiene una mitad fotoactiva (como una azida aromática) y un agente quelante (para quelar un metal de transición) separados espacial y electrónicamente. En este caso, el enlace covalente resulta de la activación fotoquímica. En principio, el método **PAL** no requiere grupos funcionales específicos en la biomolécula, ya que el etiquetado se puede lograr mediante un intermediario de nitreno singulete que es altamente reactivo, el cual es generado en la fotólisis.¹⁶

Para utilizarse en **PAL**, los agentes quelantes bifuncionales BFCAs (Bifunctional Chelating Agents, por sus siglas en inglés) deben de cumplir con algunas características sumamente importantes. En primer lugar, debe haber una estabilidad *in vivo* de los enlaces de coordinación entre el metal y la parte quelante de la molécula. En segundo lugar, debe haber retención de propiedades de inserción fotoquímica después de varias reacciones químicas como derivatización y formación de quelatos con metales.⁴⁴

Pandurangi y col.⁷⁴ prepararon el primer ejemplo de un compuesto de tipo **BFCA 46**, el cual contiene en la misma molécula un precursor fotoquímico de nitreno para etiquetado (perfluorofenil azida) y una bifuncionalidad para la formación de un complejo con un metal de transición (Figura 17).

En un artículo más reciente, Pandurangi y col.¹² dieron a conocer la preparación de nuevos agentes bifuncionales BFCAs con propiedades mejoradas para lograr un enlace covalente con diversas biomoléculas. El Re quelante **BFCA 47** (Figura 17) fue obtenido y sus propiedades fotoquímicas (inserción a C-H y N-H) fueron probadas con disolventes orgánicos como hexano y dietilamina. Extendieron sus experimentos al etiquetado de fragmentos de albúmina sérica humana y anticuerpos en condiciones acuosas. Se encontró que la eficiencia de inserción de los BFCAs aumentaba cuando el centro metálico estaba conectado lo suficientemente lejos del azida aromática fotolábil evitando así perturbar las propiedades fotoquímicas.

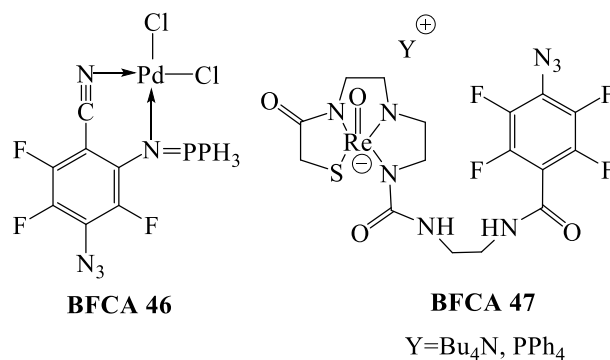


Figura 17. Agentes quelantes bifuncionales BFCAs.

SÍNTESIS DE TRIAZOLES A PARTIR DE AZIDAS AROMÁTICAS

Las azidas aromáticas son muy reactivas y pueden llevar a cabo fácilmente reacciones intra- e intermoleculares.¹⁶ Son ampliamente utilizadas en la síntesis de compuestos heterocíclicos con aplicaciones en química medicinal como triazoles, benzofuroxanos y azepinas.

Los triazoles contienen un anillo de cinco miembros con dos átomos de carbono y tres de nitrógeno. Tienen un amplio espectro de actividad biológica, son farmacóforos eficaces en una gran gama de sistemas ya que actúan como anticancerígenos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antifúngicos, antibacterianos y anti-VIH; además son agentes vasodilatadores y vasorelajantes.⁷⁵⁻⁷⁷ Los triazoles de primera generación (itraconazol, fluconazol) han sido introducidos en medicina y han mostrado ser útiles en la supresión de infecciones fúngicas. Aproximadamente una década más tarde, se desarrollaron los triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol, ravuconazole, albaconazol, isavuconazol y eficonazol).⁷⁸ Particularmente, los 1,2,3-triazoles fluorados tienen propiedades fisicoquímicas muy adecuadas para un fármaco ya que tienen muy buena penetración celular, además pueden formar puentes de hidrógeno e interactuar con diversas biomoléculas.⁷⁸ Por otro lado, los 1,2,3-triazoles también tienen aplicaciones industriales como fotoestabilizadores lubricantes, inhibidores de corrosión agroquímica y en celdas solares.⁸⁰

Los triazoles se pueden sintetizar por cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales. Esta reacción fue originalmente descrita por Huisgen.^{81,82} Sin embargo, en esta reacción se requieren altas temperaturas, el uso de disolventes orgánicos como tolueno o tetracloruro de carbono y largos tiempos de reacción. Utilizando estas condiciones se obtienen dos isómeros 1,4-triazol **48** y 1,5-triazol **49** en cantidades iguales (Figura 18).^{83,84} Los productos obtenidos en las reacciones de la cicloadición 1,3-dipolar pueden ser considerados como el resultado de una cicloadición térmica de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann y la teoría de Fukui sobre los orbitales frontera.

Debido al gran número de aplicaciones, los triazoles resultan de gran importancia, sin embargo, es necesario desarrollar metodologías sencillas, rápidas y mejores para llevar a cabo la síntesis de estos compuestos. El concepto de química "click" fue introducido por el profesor Sharpless y col.⁸⁴ se utilizó por primera vez en el año 2001 para describir métodos prácticos y confiables. Una reacción se considera de tipo "click" si cumple con las siguientes características: es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental, es aplicable a una gran variedad de grupos funcionales, es tolerante al oxígeno y al agua, selectiva, regioespecífica, se puede llevar a cabo en varios tipos

de interfaz (sólido/líquido, líquido/líquido, etc.) y además la purificación del producto final resulta relativamente fácil.

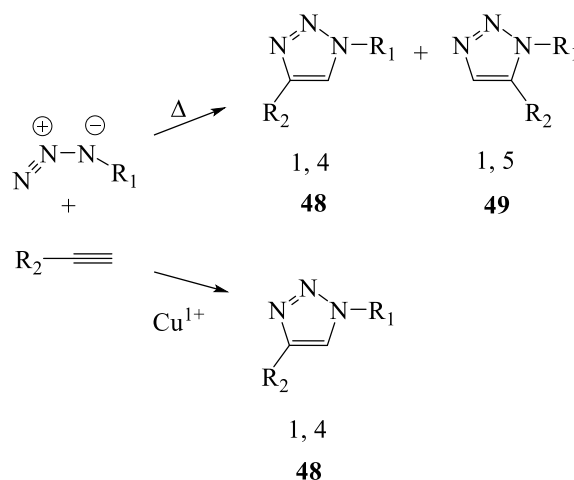


Figura 18. Cicloadición de azidas aromáticas con alquinos en ausencia y en presencia de un catalizador de cobre.

Meldal y col. descubrieron que el cobre (I) cataliza la reacción y hace que sea regioselectiva, obteniéndose únicamente el 1,4-disustituido 1,2,3-triazol **49** (Figura 19). La reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos y próticos como el agua, requiere condiciones blandas y tolera una amplia gama de pHs.^{84,86} El uso de cobre como catalizador aumenta la velocidad de reacción hasta 10^7 veces.^{81,86}

Como se mencionó anteriormente, para la cicloadición dipolar térmica de azidas y alquinos se ha propuesto un mecanismo concertado, la barrera de energía más baja descrita para un proceso de este tipo es de 23.7 kcal / mol. Por el contrario, un proceso de cicloadición por etapas catalizado por Cu (I) reduciría esta barrera de activación en 11 kcal/mol, causando un aumento en la velocidad de reacción.⁸⁷

El principal reto en la síntesis de triazoles, es mantener el cobre en solución como Cu (I) porque (I) es el estado de oxidación menos estable para el cobre que se oxida fácilmente a Cu (II). Hay varias maneras de lograr esto, una de ellas es el uso de sales de cobre como yoduro de cobre o bromuro de cobre en disolventes orgánicos anhidros en los que Cu (I) es relativamente estable.⁸⁸ Otro método para producir Cu (I) es agitando o irradiando (con microondas o ultrasonido) una solución que contiene cobre metálico.⁸⁷

Los complejos de coordinación de Cu son otra alternativa para tener a Cu (I) presente en la mezcla de reacción. Algunos ligandos nuevos, especialmente los que contienen NH en su estructura son muy útiles en el campo de la química orgánica catalítica, ya que proporcionan una gran estabilidad contra la oxidación, tienen baja toxicidad y buenas propiedades σ donantes.⁸⁹ El efecto catalítico de los ligandos que contienen nitrógeno se debe a su basicidad, por lo que desprotona al alquino y facilita la formación de acetiluro de Cu (I). La multidentidad del ligando protege al Cu (I) de la oxidación por O₂, manteniéndolo en ese estado.⁹⁰

La forma más popular es llevar a cabo la reducción *in situ* de sales de cobre, tiene la ventaja de no requerir atmósferas inertes a pesar de la inestabilidad del estado de oxidación (I) del cobre en presencia de oxígeno. Generalmente se utiliza el sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato de sodio como agente reductor.⁹¹⁻⁹³ Usando esta metodología, Fu y col.⁹⁴ diseñaron una serie de ácidos 1,2,3-triazol alquil carboxílicos con actividad *in vitro* contra *C. albicans*. Los materiales iniciales incluían azidas de alquilo y ácido propiólico en una mezcla que contenía etanol y agua. Los productos finales se obtuvieron después de 10 h de reacción a 65 °C, teniendo rendimientos de hasta el 78%.

En general, los triazoles tienen importantes aplicaciones biológicas por lo que se están utilizando diferentes métodos para prepararlos.⁸³ Entre estos la química click a resultado una metodología muy práctica y sencilla.

CONCLUSIONES

Las azidas aromáticas son compuestos muy interesantes y complejos, debido a su capacidad de formar diferentes intermediarios y seguir varias rutas de reacción. Por su diversa reactividad se pueden utilizar en la técnica de marcado de biomoléculas por fotoafinidad (**PAL**); en la química de materiales, en medicina y en síntesis orgánica. Los estudios de las condiciones de reacción y el efecto de los sustituyentes en las reacciones fotoquímicas de azidas aromáticas son muy importantes ya que favorecen o inhiben la formación de un intermediario o ruta de reacción en particular. Las nuevas tecnologías de espectroscopía han permitido identificar claramente a los intermediarios y conocer un poco mejor los mecanismos de reacción en los procesos fotoquímicos de las diferentes azidas aromáticas. Debido a su gran versatilidad, capacidad de reacción, y a sus características fotoquímicas, las azidas aromáticas son compuestos ampliamente estudiados y con un gran potencial para ser utilizados en medicina nuclear en terapia y monitoreo de cáncer.

AGRADECIMIENTOS

La Dra. Elisa Leyva agradece el Premio de Investigadora Consolidada de L'oréal-UNESCO-AMC-CONALMEX (Grant 2022). M.C. Johana Aguilar agradece la beca otorgada por CONACyT para realizar estudios de Doctorado (CVU1007105).

REFERENCES

1. a) Scriven, E. F.; Turnbull, K. Azides: their preparation and synthetic uses. *Chem. Rev.* **1988**, 88(2), 297-368. b) L'abbe, G. Decomposition and addition reactions of organic azides. *Chem. Rev.* **1969**, 69(3), 345-363.
2. a) Griess, J. P. XVIII. On a new series of bodies in which nitrogen substituted for hydrogen. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **1864**, (154), 667-731. b) Bräse, S., Gil, C., Knepper, K., & Zimmermann, V. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44(33), 5188-5240.
3. Lin, T. S., Prusoff, W. H. Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine. *J. Med. Chem.* **1978**, 21(1), 109-112.
4. The Chemistry of the Azido Group. Ed.: S. Patai, Wiley, New York. **1971**
5. Pauling, L.; Brockway, L. O. The adjacent charge rule and the structure of methyl azide, methyl nitrate, and fluorine nitrate. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59(1), 13-20.
6. Schock, M.; Bräse, S. Reactive & efficient: Organic azides as cross-linkers in material sciences. *Molecules.* **2020**, 25(4), 1009.
7. Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones Jr, M. (Eds.). *Reactive Intermediate Chemistry*. John Wiley & Sons. **2004**.
8. Fleming, S. A. Chemical reagents in photoaffinity labeling. *Tetrahedron.* **1995**, 51(46), 12479-12520.
9. Rajagopalan, R.; Kuntz, R.R.U.; Sharma, U.; Volkert, W.A. Pandurangi, R.S. Chemistry of Bifunctional Photoprobes. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6748-6757
10. Platz, M. S. Photoaffinity Labeling Introduction. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65(2), 193-194.

11. Bouchet, M. J.; Goeldner, M. (1997). Photochemical Labeling: Can Photoaffinity Labeling be Differentiated from Site-Directed Photochemical Coupling. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65(2), 195-200.
12. Kowalsky, R.J.; Perry, J.R. *Chemistry of Radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals*. In *Nuclear Medicinal Practice*. S. Baum, Ed. Appleton & Lange, Norwalk. **2004**
13. Bayley, H.; Knowles J.R. Photoaffinity Labeling. Methods. *Methods Enzymol.* **1997**, 46, 69114.
14. Torchilin, V. P. *Handbook of targeted delivery of imaging agents* (Vol. 26). CRC Press. **1995**
15. Leyva, E.; M.S.; Platz, M.S.; Moctezuma, E. Investigation of phenyl azide photochemistry by conventional and time resolved spectroscopy. Elucidation of intermediates and reaction mechanisms. *J. Photochem. Photobiol.* **2022**, 11, 100126.
16. Reviews on aryl azide chemistry: (a) Scriven, E.F.V. *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*. Academic Press, New York, **1984**. (b) Platz, M.S.; Leyva, E.; Haider, K. *Selected Topics in the Matrix Photochemistry of Nitrenes, Carbenes and Excited States in Organic Photochem.* Ed. Padwa, A. Marcel Dekker Inc. New York, **1991**. (c) Borden, W.T.; Gritsan, N.P.; Hadad, C.M.; Karney, W.L.; Kemnitz, C.R.; Platz, M.S. The interplay of Theory and Experiment in the Study of Phenylnitrene. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 765-771, (d) Leyva, E.; de Loera, D.; Leyva, S.; Jiménez Cataño, R. *Fluorinated Aryl Nitrene Precursors in Nitrenes and Nitrenium Ions*. Falvey, D.E.; Gudmundsdottir, A.D. Eds., John Wiley & Sons, New Jersey, **2013**.
17. (a) Leyva, E.; Platz, M.S.; Persy, G.; Wirz, J. Photochemistry of Phenyl Azide: The Role of Singlet and Triplet Phenylnitrene as Transient Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3783-3790. (b) Leyva, E.; Platz, M.S. The Temperature Dependent Photochemistry of Phenyl Azide in Diethylamine. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 21472150.
18. (a) Smith P.A.S.; Brown, B.B. The synthesis of Heterocyclic Compounds from Aryl Azides. I. Bromo and Nitro Carbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 2435-2437. (b) Smith, P.A.S.; Boyer, J.H. The Synthesis of Heterocyclic Compounds from Aryl Azides. II. Carbolines and Thienindole. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2626-2629.
19. Siddiki, A.A.; Takale, B.S.; Telvekar, V.N. One pot synthesis of aromatic azide using sodium nitrite and hydrazine hydrate. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1294-1297.

20. a) Fischer, W.; Anselme, J.P. The Reaction of Amine Anions with *p*-Toluenesulfonyl Azide. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5284-5285.
21. Liu, Q.; Tor, Y. Simple Conversion of Aromatic Amines into Azides. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2571-2572.
22. (a) Keana, J.F.W.; Cai, S.X. New Reagents for Photoaffinity Labeling: Synthesis and Photolysis of Functionalized Perfluorophenyl Azides. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3640-3647. (b) Keana, J.F.W.; Cai, S.X. Functionalized Perfluorophenyl Azides: New Reagents for Photoaffinity Labeling. *J. Fluor. Chem.* **1989**, 43, 151-154. (c) Chehade, K.A.H.; Spielmann, H.P. Facile and Efficient Synthesis of 4-Azidotetrafluoroaniline: A New Photoaffinity Reagent. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4949-4953.
23. (a) D'Anna, F.; Marullo, S.; Noto, R. Ionic Liquids [bmim][N₃] Mixtures: Promising Media for the Synthesis of Aryl Azides by S_NAr. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6224-6228. (b) D'Anna, F.; Marullo, S.; Vitale, P.; Noto, R. Synthesis of aryl azides: A probe reaction to study the synergic action of ultrasounds and ionic liquids. *Ultrason Sonochem.* **2012**, 19, 136-142.
24. (a) Leyva, E.; Leyva, S.; Moctezuma, E.; González-Balderas, R.M.; de Loera, D. Microwave-assisted synthesis of substituted fluorophenyl mono- and diazides by S_NAr. A Fast methodology to prepare photoaffinity labeling and crosslinking reagents. *J. Fluor. Chem.* **2013**, 156, 164-169. (b) Leyva, E.; Aguilar, J.; González-Balderas, R.; Vega-Rodríguez, S.; Loredó-Carrillo, S.E. Synthesis of nitrophenyl and fluorophenyl azides and diazides by S_NAr under phase transfer or microwave irradiation: Fast and mild methodology to prepare photoaffinity labelling, crosslinking and click chemistry reagents. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**, 1-12.
25. (a) Leyva, E.; Loredó-Carrillo, S.E.; López, L.I. *Catalytic, ultrasonic, and microwave-assisted synthesis of Naphthoquinone derivatives by intermolecular and intramolecular N-arylation reactions. Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*. Inamuddin; Boddula, R.; Asiri, A.M. Ed. Elsevier, Cambridge, **2021**. (b) Lew, A.; Krutzik, P. O.; Hart, M. E.; Chamberlin, A. R. Increasing rates of reaction: microwave-assisted organic synthesis for combinatorial chemistry. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4(2), 95-105.
26. (a) Gritsan, N.P.; Yuzawa, T.; Platz, M.S. Direct Observation of Singlet Phenylnitrene and Measurement of Its Rate of Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5059-5060. (b) Born, R.; Burda, C.; Senn, P.; Wirz, J. Transient Absorption Spectra and Reaction Kinetics of Singlet

- Phenyl Nitrene and Its 2,4,6-Tribromo Derivative in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5061-5062.
27. (a) Karney, W.L.; Borden, W.T. *AB Initio* Study of the Ring Expansion of Phenylnitrene and Comparison with The Ring Expansion of Phenylcarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1378-1387. (b) Karney, W.L.; Borden, W.T. Why Does *o*-Fluorine Substitution Raise the Barrier to Ring Expansion of Phenylnitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3347-3350
28. Smolinsky, G.; Wasserman, E.; Yager, W.A. The EPR of Ground State Triplet Nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3220-3221.
29. a) DeKock, R.; Gray, H. *Electronic structures, photoelectron spectroscopy and the frontier-orbital theory reactions of polyatomic molecules. Chemical structure and bonding*. University Science Books, Sausalito, California. **2005i**
30. Reiser, A.; Leyshon, L. Correlation between negative charge on nitrogen and the reactivity of aromatic nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7487-7487.
31. (a) Banks, R.E.; Sparkes, G.R. Studies in azide chemistry. Part V. Synthesis of 4azido-2,3,5,6-tetrafluoro-, 4-azido-3-chloro-2,5,6-trifluoro- and 4-azido-3,5-dichloro2,6-difluoropyridine, and some thermal reactions of the tetrafluoro-compound. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **1972**, 2964-2970. (b) Banks, R.E.; Prakash, A. New reactions of azidopentafluorobenzene: intermolecular insertions into N-H bonds. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 99-102. (c) Banks, R.E.; Prakash, A. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*. **1974**, 1365. (d) Banks, R.E.; Madany, I.M. Studies in azide chemistry. Part 13. Intermolecular insertion of azide-derived polyfluorinated aryl- and heteroaryl-nitrenes into ring C-H bonds of 1,3,5-trimethyl- and 1,3,5-trimethoxy-benzene. *J Fluor. Chem.* **1985**, 30, 211-226.
32. (a) Abramovitch, R.A.; Challand, S.R.; Scriven, E.F.V. Mechanism of intermolecular aromatic substitution by aryl nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1374-1376. (b) Abramovitch, R.A.; Challand, S.R.; Scriven, E.F.V. Intermolecular aromatic substitution by aryl nitrenes. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2705-2710. (c) Abramovitch, R.A., Challand, S.R., Yamada, Y. (1975), Addition of aryl nitrenes to olefins. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1541-1547.
33. (a) Young, M.J.T.; Platz, M.S. Mechanistic analysis of the reactions of (pentafluorophenyl)nitrene in alkanes. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6403-6406. (b) Poe, R.; Grayzar, J.; Young, M.J.T.; Leyva, E., Schnapp, K.A.; Platz, M.S. Remarkable catalysis of intersystem crossing of singlet (pentafluorophenyl)nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3209-

3211. (c) Poe, R.; Schnapp, K.A.; Young, M.J.T.; Grayzar, J.; Platz, M.S. Chemistry and Kinetics of Singlet (pentafluorophenyl)nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5054-5067. (d) Schnapp, K.A.; Poe, R.; Leyva, E.; Soundararajan, N.; Platz, M.S. Exploratory photochemistry of fluorinated aryl azides. Implications for the design of photoaffinity labeling reagents. *Bioconjug. Chem.* **1993**, 4, 172-177.
34. Gritsan, N.P.; Gudmundsdottir, A.D.; Tigelaar, D.; Zhu, Z.; Karney, W.L.; Hadad, C.M.; Platz, M.S. A Laser Flash Photolysis and Quantum Chemical Study of the Fluorinated Derivatives of Singlet Phenyl Nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1951-1962.
35. (a) Kim, S. J., Hamilton, T.P.; Schaefer, H.F. Phenylnitrene: Energetics, Vibrational Frequencies, and Molecular Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5349-5355. (b) Hrovat, D.A.; Waali, E.E.; Borden, W.T. Ab Initio Calculations of the Singlet-Triplet Energy Difference in Phenyl Nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8698-8699. (c) Travers, M.J.; Cowles, DC.; Clifford, E.P.; Ellison G.B. Photoelectron spectroscopy of the phenyl nitrene anion. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8699-8701. (d) Smith, B.A.; Cramer, C.J. How Do Different Fluorine Substitution Patterns Affect the Electronic State Energies of Phenylnitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5490-5491.
36. (a) Sitzmann, E.V.; Langan, J.; Eisenthal, K.B. Intermolecular effects on intersystem crossing studied on the picosecond timescale: the solvent polarity on the rate of singlet-triplet intersystem crossing of diphenylcarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1868-1869. (b) Grasse, P.B.; Brauer, B.E.; Zupancic, J.J.; Kaufmann, K.J.; Schuster, G.B. Chemical and Physical Properties of fluorenylidene: Equilibration of the Singlet and Triplet Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6833-6845
37. (a) Doering, W.E.; Odum, R.A. Decomposition of aromatic azides in ethanethiol. *Tetrahedron*. **1977**, 36, 3175-3178. (b) Smalley, R.K. *Azepines in Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Lowinski Ed. Pergamon Press, Oxford. **1984** (c) DeGraff, B.A.; Gillespie, D.W.; Sundberg, R.J. Phenyl Nitrene. A Flash Photolytic Investigation of the Reaction with Secondary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7491-7496. (d) Sundberg, R.J.; Suter, S.R.; Brenner, M. Photolysis of o-substituted aryl azides in diethylamine. Formation and autoxidation of diethylamino-1H-azepine intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 513-520. (e) (f) Liang, T.Y.; Schuster, G.B. Photochemistry of 3- and 4-Nitrophenyl azides: Detection and Characterization of Reactive Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7803-7810. (f) Li, Y. Z.; Kirby, J.P.; George,

- M.W.; Poliakoff, M.; Schuster, G.B. 1,2-Didehydroazepines from photolysis of substituted aryl azides: analysis of their chemical and physical properties by time-resolved spectroscopic methods. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8092-8098.
38. Gritsan, N.P.; Zhai, H.B.; Yuzawa, T.; Karweik, D.; Brooke, J.; Platz, M.S. Spectroscopy and Kinetics of Singlet Perfluoro-4-biphenylnitrene and Singlet Perfluorophenylnitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 101, 2833-2840.
39. Marcineck, A.; Leyva, E.; Whitt, D.; Platz, M.S. Evidence for Stepwise Nitrogen Extrusion and Ring Expansion upon Photolysis of Phenyl Azide. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8609-8612.
40. Schrock, A.K.; Schuster, G.B. Photochemistry of phenyl azide: chemical properties of the transient intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5228-5234.
41. Chapman, O.L.; Le Roux, J.P. (1978), 1-Aza-1,2,4,6-cycloheptatetraene. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 282-285.
42. (a) Leyva, E.; Sagredo, R. Photochemistry of Fluorophenyl Azides in Diethylamine. Nitrene Reaction Versus Ring Expansion. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7367-7374. (b) Leyva, E.; Sagredo, R.; Moctezuma, E. Photochemistry of fluorophenylazides in aniline. Asymmetric fluoroazobenzenes by N-H singlet nitrene insertion. *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 741-747.
43. Murata, S.; Abe, S.; Tomioka, H. Photochemical Reactions of Mesityl Azide with Tetracyanoethylene: Competitive Trapping of Singlet Nitrene and Didehydroazepine. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3055-3061.
44. Pandurangi, R.S.; Karra, S.R.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A. Recent Trends in the Evaluation of Photochemical Insertion of Heterobifunctional Perfluoroaryl Azide Chelating Agents: Biochemical Implications in Nuclear Medicine. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 208-221.
45. Platz, M.S.; Admasu, A.S.; Kwiatkowski, S.; Crocker, P.J.; Imai, N. Watt, D.S. Photolysis of 3-aryl-3-(trifluoromethyl)diazirines: A caveat Regarding Their Use in Photoaffinity Probes. *Bioconjug. Chem.* **1991**, 2, 337-341
46. Pinney, K.G.; Katzenellenbogen, J.A. Synthesis of tetrafluoro-substituted aryl azides and its protio analogs as photoaffinity labeling reagents for the estrogen receptor. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3125-3133.
47. Pinney, K.G.; Carlson, K.E.; Katzenellenbogen, B.S. Katzenellenbogen, J.A. Efficient and selective photoaffinity labeling of the estrogen receptor using two nonsteroidal ligands that

- p>embody aryl azide or tetrafluoroaryl azide photoreactive functions.
- Biochemistry*
- ,
- 1991**
- , 30, 2421-2431
- 48.- Crocker, P.J.; Imai, N.; Rajagopalan, K.; Boggess, M.A.; Kwiatkowski, S.; Dwyer, L.C.; Vanaman, T.C.; Watt, S.D. Heterobifunctional cross-linking agents incorporating perfluorinated aryl azides. *Bioconjug. Chem.* **1990**, 1, 419-424.
 49. Kamata, M.; Schuster G.B. Synthesis and photolysis of a series of substituted aroyl nitrogen ylides: development of photo-crosslinking and photolabeling reagents. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5325-5328.
 50. Resek, J.F.; Bhattacharya, S.; Khorana, H.G. A new photo-crosslinking reagent for the study of protein-protein interactions. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7598-7601.
 51. Bhan, P.; Miller, P.S. Photo-cross-linking of psoralen derivatized oligonucleoside methylphosphonates to single-stranded DNA. *Bioconjug. Chem.* **1990**, 1, 82-88.
 52. Knowles, J.R. Photogenerated reagents for biological receptor-site labeling. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 155-160.
 53. Cai, S.X.; Keana, J.F.W. Diazo- and azido-functionalized glutaraldehydes as crosslinking reagents and potential fixatives for electron microscopy. *Bioconjug. Chem.* **1991**, 2, 38-430.
 54. Pearson, D.; Downard, A.J.; Muscroft-Taylor, A.; Abell, A.D. Reversible Photoregulation of Binding of α -chymotrypsin to a Gold Surface. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14862-14863.
 55. Rozsnyai, L.F.; Benson, D.R.; Fodor, S.P.A.; Schultz, P.G. Photolithographic Immobilization of Biopolymers on Solid Supports. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 759-761.
 56. Bayan, N.; Thérissod, H. Photoaffinity cross-linking of acyl carrier protein to *Escherichiacoli* membranes. *BBA.* **1992**, 1123, 191-197.
 57. Fedan, J.S.; Hogaboom, G.K., O'Donnell, J.P. Photoaffinity labels as pharmacological tools. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 1167-1180.
 58. Kotzyba-Hibert, F.; Kapfer, I.; Goeldner, M. Recent Trends in Photoaffinity Labeling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1296-1312.
 59. Cavalla, D.; Neff, N.H. Chemical mechanisms for photoaffinity labeling of receptors. *Biochem. Pharmacol.* **1985**, 34, 2821-2826.
 60. Kapfer, I.; Jacques, P.; Toubal, H.; Goeldner, M.P. Comparative Photoaffinity Labeling Study between Azidophenyl, Difluoroazidophenyl and Tetrafluoroazidophenyl Derivatives for the GABA-Gated Chloride Channels. *Bioconjug. Chem.* **1995**, 6, 109-114.

61. (a) Schubiger, P.A.; Alberto, R.; Smith, A. Vehicles, Chelators, and Radionuclides: Crossing the “Building Blocks” of an Effective Therapeutic Radioimmunoconjugate. *Bioconjug. Chem.* **1996**, 7, 165-179. (b) Wilbur, D.S. Radiohalogenation of proteins: An overview of Radionuclides, labeling methods and reagents for conjugate labeling. *Bioconjug. Chem.* **1992**, 3, 433-470. (c) Koppel, G.A. Recent advances with monoclonal antibody drug targeting for the treatment of human cancer. *Bioconjug. Chem.* **1998**, 1, 13-23. (d) Griffiths, G.L.; Goldenberg, D.M.; Jones, A.L.; Hansen, H.J. Radiolabeling of monoclonal antibodies and fragments with technetium and rhenium. *Bioconjug. Chem.* **1992**, 3, 91-99.
62. (a) Skaddan, M.B.; Wust, F.R.; Katzenellenbogen, J.A. Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7 α -Substituted Estradiol Complexes: Models for Brest Cancer Imaging Agents. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8108-8121. (b) Wüst, F.; Skaddan, M.B.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Katzenellenbogen, J.A.; Johannsen, B. Synthesis of novel progestin-rhenium conjugates as potential ligands for the progesterone receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1827.
63. Leyva, E.; Munoz, D.; Platz, M.S. (1989), Photochemistry of Fluorinated Aryl Azides in Toluene Solution and Frozen Polycrystals. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5938-5945.
64. (a) Skaddan, M.B.; Wust, F.R.; Katzenellenbogen, J.A. Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7 α -Substituted Estradiol Complexes: Models for Brest Cancer Imaging Agents. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8108-8121. (b) Wüst, F., Skaddan, M.B., Leibnitz, P., Spies, H., Katzenellenbogen, J.A., Johannsen, B. Synthesis of novel progestin-rhenium conjugates as potential ligands for the progesterone receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1827.
65. Marcinek, A.; Platz, M.S. Deduction of the activation parameters for ring expansion and intersystem crossing in fluorinated singlet phenylnitrenes. *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 12674-12677
66. (a) Cai, S.X.; Keana, J.F.W. 4-Azido-2-iodo-3,5,6-trifluorophenylcarbonyl derivatives. A new class of functionalized and iodinated perfluorophenyl azide photolabels. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5409-5412.
67. Torres, M.J.; Zayas, J.; Platz, M.S. A formal CH insertion reaction of an aryl nitrene into an alkyl C-H bond. Implications for photoaffinity labelling. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 791-794.
68. Cai, S.X.; Gleen, D.J.; Keana, J.F.W. Towards the development of radiolabeled fluorophenyl azides-based photolabeling reagents: synthesis and photolysis of iodinated 4-azidoperfluoro benzoates and 4-azido-3,5,6-trifluorobenzoates. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1299-1304.

69. de Loera, D. *Estudio Experimental de la Fotoquímica de Azidas Aromáticas, en Estado Cristalino y en Solución y Evaluación Computacional de Mecanismos de Reacción*. Doctorate Thesis, University of San Luis Potosí. **2008**.
70. Watt, D.S.; Kawada, K.; Leyva, E.; Platz, M.S. Exploratory photochemistry of iodinated aromatic azides. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 899-902.
71. Pandurangi, R.S.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A. Photolabeling of human serum albumin by azido-2-([¹⁴C]-methyamino) trifluorobenzonitrile. A high-efficiency, long wavelength photolabel. *Appl Radiat Isot.* **1995**, 46, 233-239.
72. (a) Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, W.; Ma, D. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1137-1156. (b) Meares, C.F.; Wensel, T.G. Metal chelates as probes of biological systems. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 202-209. (c) Pillai, M.R.A.; John, C.S., Troutner, D.E. Labeling of human IgG with rhodium-105 using a new pentadentate bifunctional ligand. *Bioconjug. Chem.* **1990**, 1, 191-197.
73. (a) Leyva-Ramos, E.; Leyva-Ramos, S.; Cortés-García C.J. Agentes quelantes bifuncionales utilizados en la síntesis de radiofármacos. *Rev Mex Cienc Farm.* **2013**, 44 (1), 7-23. (b) Cortés-García, C.J. *Síntesis de Agentes Quelantes para el Desarrollo de Nuevos Radiofármacos*. Master Thesis, University of San Luis Potosí. **2009**
74. (a) Pandurangi, R.S.; Katti, K.V.; Stilwell, L.; Barnes, C.L. (1998), Retention of inhibitory Potency of an ACE Inhibitor Conjugated with Rh(III) and Pd(II) (Iminophosphorano) phosphines. Synthesis and X-ray Structural Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11364-11373. (b) Pandurangi, R.S.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A.; Barnes, C.L.; Katti, R.V. Phosphorous hydrazides as building blocks for potential photoaffinity labels. Synthesis and coordination chemistry of perfluoro azide conjugates of phenylphosphonothioic dihydrazide. *J. Am. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 565-569. (c) Pandurangi, R.S.; Karra, S.R.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A. High Efficiency Photolabeling of Human Serum Albumin and Human g-Globulin with [¹⁴C]Methyl 4-azido-2,3,5,6,-tetrafluorobenzoate. *Bioconjug. Chem.* **1995**, 6, 630-634. (d) Pandurangi, R.S.; Katti, K.V.; Volkert, W.A.; Kuntz, R.R. Synthesis and Single Crustal X-ray Investigation of 4-Azido-2-(triphenylphosphinimino)-3,5,6trifluorobenzonitrile: A chromogenic Nitrene Precursor fo Photolabeling. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3716-3718. (e) Pandurangi, R.S.; Lusiak, P., Kuntz, R.R.; Sun, Y.; Weber K.T.; Chemistry of Bifunctional Photoprobes. *Bioorg. Chem.* **1997**, 25, 77-87. (f) Pandurangi, R.S.; Lusiak, P.; Kuntz, R.R.;

- Volkert, W.A.; Rogowski, J.; Platz, M.S. Chemistry of Bifunctional Photoprobes. Correlation between the Efficiency of CH Insertion by Photolabile Chelating Agents and Lifetimes of Singlet Nitrenes by Flash Photolysis: First Example of Photochemical Attachment of ^{99m}Tc -Complex with Human Serum Albumin. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9019-9030.
75. Mani, G.S.; Donthiboina, K.; Shaik, S.P.; Shankaraiah, N. Iodine-mediated C-N and N-N bond formation: a facile one-pot synthetic approach to 1,2,3-triazoles under metal-free and azide-free conditions. *RSC Adv.* **2019**, 9(46), 27021-27031.
76. Sharghi, H.; Ebrahimpourmoghaddam, S.; Doroodmand, M.M.; Purkhosrow, A. Synthesis of Vasorelaxing 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles catalyzed by a 4'-phenyl-2,2':6',2''-terpyridine copper(II) complex immobilized on activated multiwalled carbon nanotubes. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1(4), 377-388.
77. Chavan, P.V.; Pandit, K.S.; Desai, U.V.; Wadgaonkar, P.P.; Nawale, L.; Bhansali, S.; Sarkar, D. Click-chemistry-based multicomponent condensation approach for design and synthesis of spirochromene-tethered 1,2,3-triazoles as potential antitubercular agents. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43(10), 5675-5690.
78. Peyton, L. R.; Gallagher, S.; Hashemzadeh, M. Triazole antifungals: A review. *Drugs Today*. **2015**, 51(12), 705-718.
79. Prachayasittikul, Vet *al.* (2015), Discovery of novel 1,2,3-triazole derivatives as anticancer agents using QSAR and in silico structural modification. *Springerplus*. **2015**, 4(1), 571-593.
80. Swarup, H.A.; Mantelingu, K.K.; Rangappa, K.S. Effective and transitionmetal-free construction of disubstituted, trisubstituted 1,2,3-NH-triazoles and triazolo pyridazine via intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *ChemistrySelect*, **2018**, 3(2), 703-
81. Kategaonkar, A. H. *et al.* Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3- ((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3142-3146.
82. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V.V.; Van der Eycken, E. A microwave-assisted Click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction. *Org. Lett.* **2004**, 6(23), 4223-4225.
83. Suárez, A. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. *An. Quím.* **2012**, 108(4), 306-313.

84. Hajipour, A.R., Karimzadeh, M., Fakhari, F., Karimi, H. CuFeO₂/tetrabutylammonium bromide catalyzes selective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in neat water at room temperature. *Appl Organomet Chem.* **2016**, 30(11), 946-948.
85. Díaz, D.D.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.; Hawker, J. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *An. R. Soc. Esp. Quím.* **2008**, 104(3), 173–180.
86. Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67(9), 3057–3064.
87. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(1), 210-216.
88. Horne, W.S.; Stout, C.D.; Ghadiri, M.R. A heterocyclic peptide nanotube. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(31), 9372-9376.
89. Ye, W.J.; Xiao, X.; Wang, L.; Hou, S.C.; Hu, C. Synthesis of mono and binuclear Cu(II) complexes bearing unsymmetrical bipyridine-pyrazole-amine ligand and their applications in azide-alkyne cycloaddition. *Organometallics*, **2017**, 36(11), 2116-2125.
90. Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Lotfi, M. Use of ligand-assisted Click reactions for the rapid synthesis of novel 1,2,3-triazole pharmacophore-based 1,2,4-triazines and their benzo-fused analogues. *Tetrahedron.* **2017**, 73(40), 5872-5882.
91. Singh, H.; Kumat, V. Copper (I) catalyzed azide-alkyne click reaction: Synthesis and metal-ion binding studies of some 1,2,3-triazole derivatives. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 28, 613–616.
92. Yoo, E. J. *et al.* Copper-catalyzed synthesis of N-sulfonyl-1,2,3-triazoles: Controlling selectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1730–1733.
93. Fu, N.; Wang, S.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Yang, D.; Weng, L.; Zhao, B.; Wang, L. Efficient Click chemistry towards fatty acids containing 1,2,3-triazole: design and synthesis as potential antifungal drugs for *Candida albicans*. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 136, 596-602.