

# SÍNTESIS DE TRIAZOLES FUNCIONALIZADOS CON FÓSFORO Y SU EVALUACIÓN COMO POTENCIADORES DE NEUROTRANSMISORES.

Tesista: **Stabile, Santiago A. Área II.**

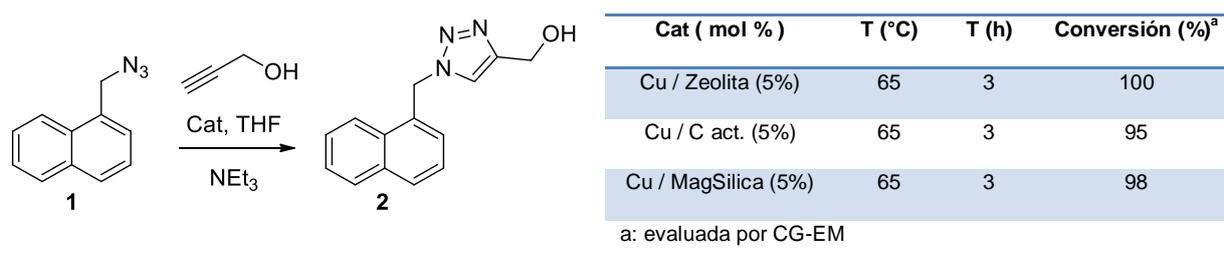
Director: **Vitale, Cristian A. Área II. Depto. de Química. Universidad Nacional del Sur.**

## Introducción

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, catalizada por Cu, permite obtener regioespecíficamente triazoles 1,4-disustituídos. Dicha reacción fue objeto de estudio de nuestro grupo de investigación, culminando con el desarrollo de catalizadores heterogéneos basados en nanopartículas de cobre (NPsCu) soportadas.<sup>1</sup> El objetivo del presente trabajo es aplicar esta metodología en la síntesis de triazoles con diversa funcionalización, los cuales serán evaluados como potenciadores de neurotransmisores en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB), gracias a la colaboración con el grupo de investigación liderado por la Dra. Cecilia Bouzat. Resulta de interés la síntesis de estos compuestos dado que una gran variedad de moléculas que contienen heterociclos aromáticos en su estructura presentan este tipo de actividad, incluyendo triazoles.<sup>2</sup>

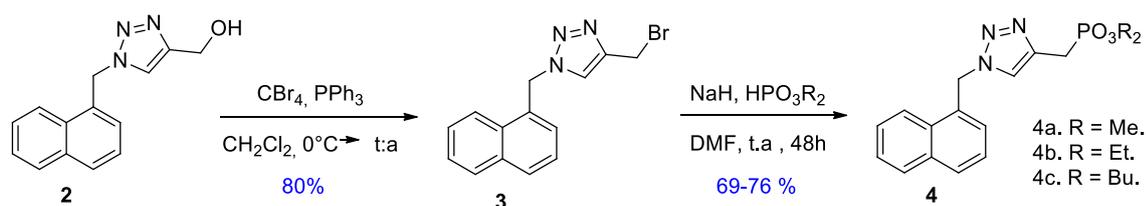
## Resultados y discusión

En primer lugar se evaluaron 8 catalizadores, bajo distintas condiciones de reacción, en la cicloadición entre la azida **1** y alcohol propargílico, obteniéndose el triazol **2**. Los resultados destacados se muestran en el **esquema 1**.



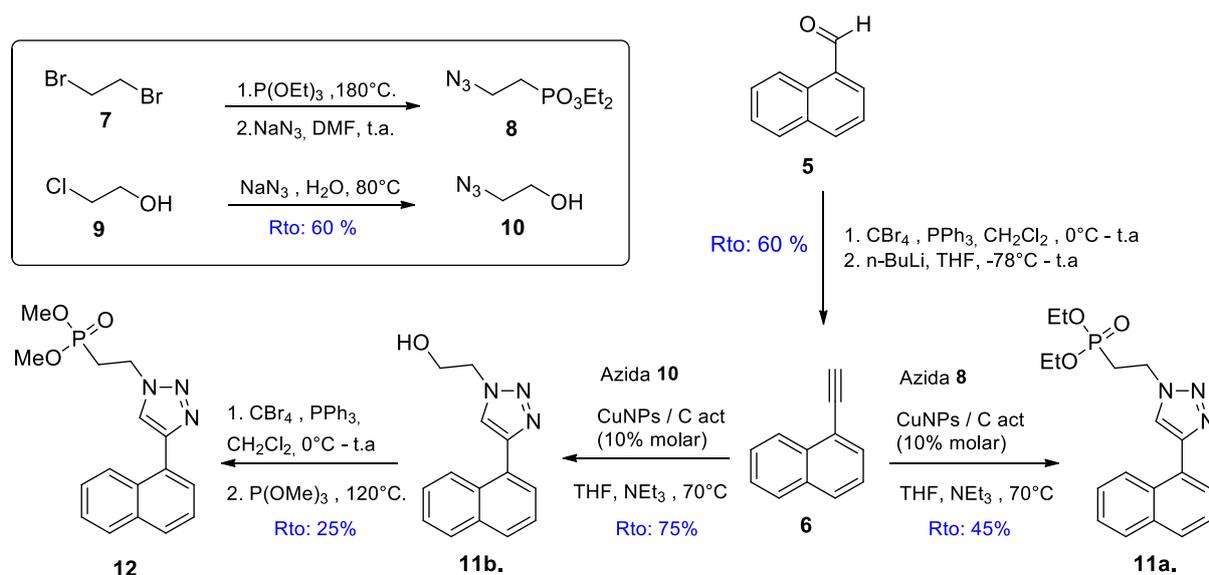
Esquema 1: Resultados de los catalizadores empleados en la cicloadición.

A continuación se sintetizaron derivados este triazol, véase **esquema 2**, a fin de analizar el impacto de distintos grupos funcionales sobre la actividad biológica propuesta.



Esquema 2: modificaciones estructurales efectuadas sobre el triazol **2**.

Como puede observarse, se hizo hincapié en la obtención de una serie de fosfonatos que difieren únicamente en la longitud de sus sustituyentes alquílicos (metilo, etilo, butilo).<sup>3</sup> Los resultados de la evaluación biológica de esta serie de compuestos arrojaron que el fosfonato de metilo **4a** presenta la actividad deseada. En consecuencia, se aplicaron estrategias SAR (*Structure Activity Relationship*) sobre esta molécula para obtener una nueva serie de potenciadores que incorporen fosfonatos en su estructura. En principio se realizó la homologación de la cadena e inversión del triazol (**esquema 3**).



Esquema 3: ruta sintética empleada en la obtención de los fosfonatos **11a** y **12**.

Otras modificaciones realizadas abarcaron la funcionalización de los fosfonatos correspondientes para la obtención de  $\alpha$ -hidroxi y  $\alpha$ -amino fosfonatos, como así también modificaciones en el anillo aromático unido al triazol (**figura 1**).<sup>4</sup>

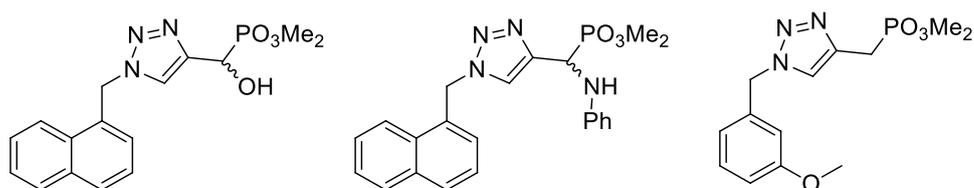


Figura 1: segunda serie de triazoles a ser evaluados como potenciadores de neurotransmisores.

## Referencias

1. (a) F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, **2009**, *Tetrahedron Lett.*, *50*, 2358-2362. (b) Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G. **2015**, *Acc. Chem. Res.*, *48* (9), 2516–2528.
2. (a) Williams, D. K., Wang, J., Papke, R. L. **2011**, *Biochem. Pharmacol.*, *82*(8), 915–930. (b) Chatzidaki, A., D’Oyley, J. M., Gill-Thind, J. K., Sheppard, T. D., Millar, N. S. **2015**, *Neuropharmacology*, *97*, 75–85.
3. XX Simposio Nacional de Química Orgánica. Stabile S.A., Vitale C., Moglie Y., Buxaderas E., Radivoy G. p.419 (Libro de resúmenes). ISSN: 2346-9862.
4. XXI Congreso Argentino de Química. Santiago A. Stabile, Eduardo Buxaderas, Cristian Vitale y Gabriel Radivoy. *J. Argent. Chem. Soc.*, Vol. 103 (1-2) January-December 2016. ISSN: 1852-1207.