

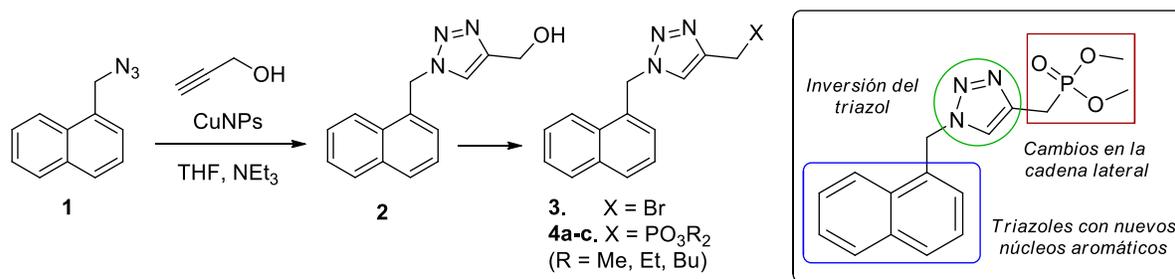
BÚSQUEDA DE NUEVOS POTENCIADORES DE NEUROTRANSMISORES: SÍNTESIS DE TRIAZOLES FUNCIONALIZADOS CON FÓSFORO

Santiago A. Stabile, Eduardo Buxaderas, Cristian Vitale y Gabriel Radivoy.

Instituto de Química del Sur (INQUISUR-CONICET-UNS), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca (8000), Argentina.

Introducción

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por cobre permite obtener, de manera regioespecífica, triazoles 1,4-disustituidos con buenos rendimientos. El empleo de nanopartículas de cobre (CuNPs) soportadas, preparadas acorde a procedimientos desarrollados en nuestro grupo de investigación, presenta grandes ventajas respecto a las fuentes convencionales de cobre¹. Nuestro objetivo es aplicar esta metodología en la síntesis de nuevos potenciadores de neurotransmisores. Si bien existe una amplia variedad de moléculas que presentan este tipo de actividad, se destaca la presencia de heterociclos nitrogenados, incluyendo triazoles.² Como puede verse en el **esquema 1**, en nuestro trabajo previo³ sintetizamos una serie de triazoles con diversa funcionalidad, centrándonos en la obtención de fosfonatos. Los mismos fueron 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. Se encontró que el compuesto **4a** presenta este tipo de actividad, por lo cual decidimos aplicar estrategias SAR (*Structure Activity Relationship*) sobre esta molécula, a fin de sintetizar una nueva serie de potenciadores que incorporen fosfonatos en su estructura.

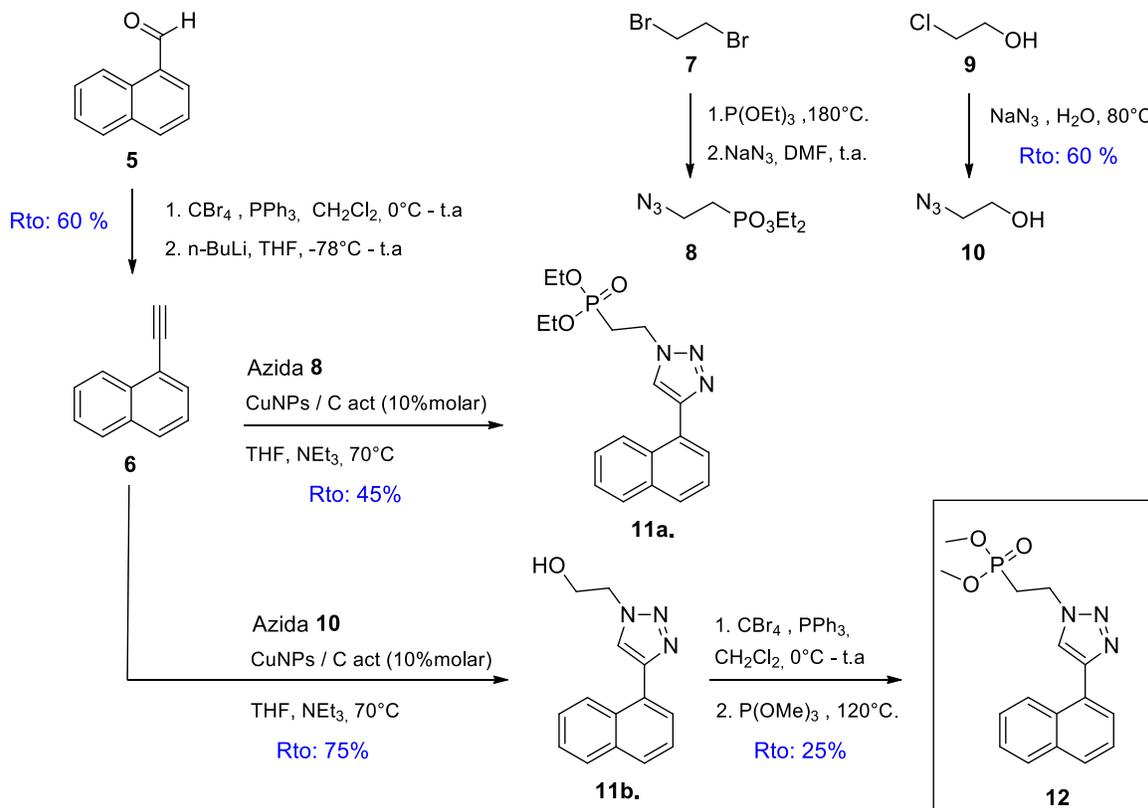


Esquema 1: Síntesis de triazoles empleando CuNPs. Estrategias SAR sobre **4a**.

Resultados y discusión

En primer lugar se fijó como objetivo la obtención del triazol **12**, en el cual el grupo fosfonato se encuentra en posición 1 del triazol. Para ello se aplicó la estrategia de síntesis resumida en el **esquema 2**. Partiendo del aldehído **5** se logró obtener el alquino terminal **6** con muy buen rendimiento a través de la reacción de Corey-Fuchs. El mismo se sometió a la reacción de cicloadición con las azidas **8** y **10**, siguiendo dos aproximaciones sintéticas distintas. La reacción de cicloadición con la azida conteniendo al grupo fosfonato permite obtener el triazol deseado mediante una ruta con mayor convergencia, aumentando así el rendimiento global del proceso. Lamentablemente solo se pudo obtener el fosfonato de etilo **11a** mediante esta vía, dado que la reacción entre trimetil fosfito y el compuesto dibromado **7** no procedió según lo esperado.

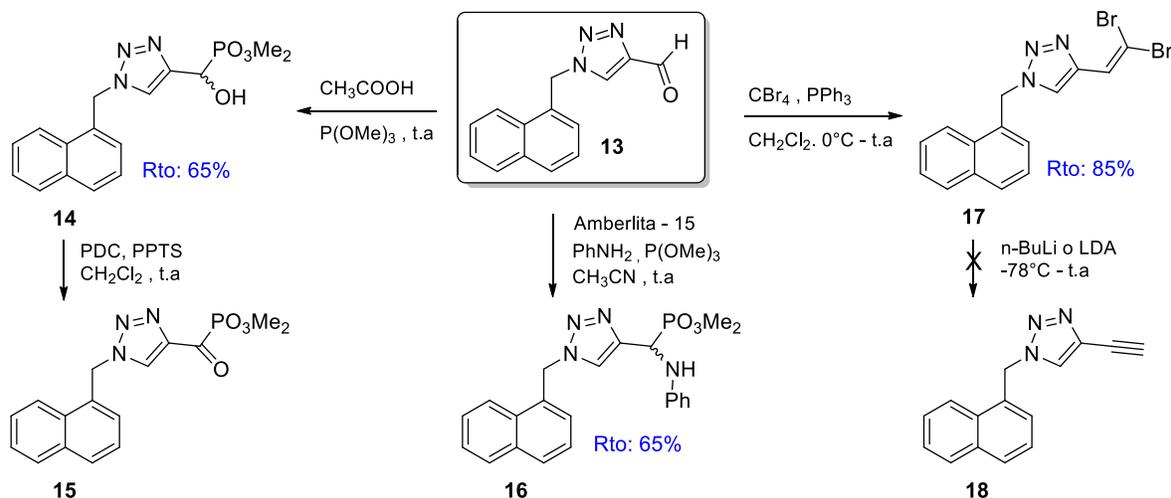
En vistas de esta situación se procedió a preparar la azida **10** partiendo del alcohol **9**, utilizando azida de sodio. Luego, la reacción de cicloadición empleando CuNPs soportadas sobre carbón activado rindió el triazol **11b** con muy buen rendimiento. Finalmente la conversión del alcohol en su correspondiente bromuro, seguida de la reacción de Arbuzov con trimetil fosfito, nos permitió obtener el compuesto deseado.



Esquema 2: Estrategia sintética empleada en la preparación de la molécula objetivo **12**.

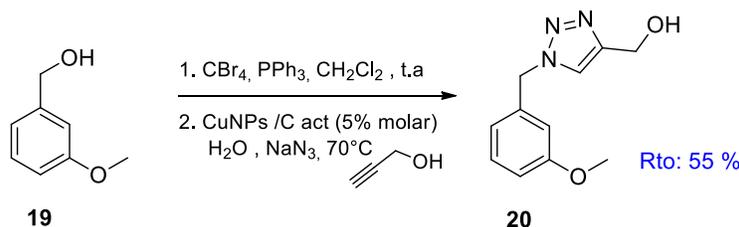
Nuestro siguiente objetivo fue la funcionalización de la cadena lateral. Para ello sintetizamos el aldehído **13** por oxidación suave del triazol **2** con dicromato de piridinio (PDC). El mismo es un excelente sustrato de partida, dada su elevada reactividad. Seleccionamos entonces reacciones que nos permitan añadir grupos funcionales, manteniendo al fosfonato de metilo como función principal. Tal como se muestra en el **esquema 3**, se obtuvo tanto el α -hidroxifosfonato **14** como el α -aminofosfonato **16**, ambos con muy buen rendimiento, siguiendo procedimientos descriptos en bibliografía⁴.

La oxidación del compuesto **14** con PDC dio lugar al α -cetofosfonato **15**, compuesto muy lábil que se descompuso al purificar por cromatografía en columna. Finalmente se sometió al aldehído **13** a la reacción de Corey-Fuchs para obtener el alquino **18**, el cual podría transformarse tanto en un β -cetofosfonato como en un alquínifosfonato mediante procedimientos desarrollados en nuestro grupo de investigación.⁵ Lamentablemente, bajo las condiciones clásicas de reacción empleando bases fuertes, no se obtuvo el compuesto deseado. Una alternativa para este tipo de transformaciones será emplear bases débiles tales como TBAF y Cs_2CO_3 ⁶ sobre el compuesto dibromado **17**.



Esquema 3: Estrategias de funcionalización en la cadena lateral de la posición 4 del triazol.

Finalmente se muestran las reacciones de cicloadición realizadas en agua. En este caso las azidas se generan *in situ* en el medio de reacción⁷. Este método se probó con éxito en la obtención del compuesto **11b** y luego en la síntesis del triazol **20**, el cual posee un nuevo núcleo aromático. Cabe destacar que en este último caso se escaló la reacción al orden de gramos y se empleó una menor cantidad de catalizador.



Conclusiones

Mediante las estrategias propuestas se obtuvieron nuevos triazoles que serán evaluados como potenciadores de neurotransmisores. Además, se logró efectuar su síntesis en agua, logrando un proceso con un menor número de etapas y ambientalmente amigable.

Referencias

1. 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. (a) Tajbakhsh, M., Heydari, A., Alinezhad, H., Ghanei, M., Khaksar, S. **2008**, *Synthesis*, (3), 0352–0354. (b) Darrow, J. W., Drueckhammer, D. G. **1994**, *J. Org. Chem.*, *59*(7), 2976–2985.
5. (a) Gutierrez, V., Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G. **2015**, *RSC Adv*, *5*, 65739–65744. (b) Moglie, Y., Mascaró, E., Gutierrez, V., Alonso, F., Radivoy, G. **2016**, *J. Org. Chem.*, *81*(5), 1813–1818.
6. Liu, S., Chen, X., Hu, Y., Yuan, L., Chen, S., Wu, P; Wei, W; Shilei, Z; Zhang, W. **2015**, *Adv. Synth. Catal.*, *357*(2–3), 553–560.
7. Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G., Yus, M. **2011**. *J. Org. Chem.*, *76*(20), 8394–8405.