

SÍNTESIS DE TRIAZOLES FUNCIONALIZADOS CON FÓSFORO Y SU EVALUACIÓN COMO POTENCIADORES DE RECEPTORES NICOTINICOS.

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

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

Introducción

Durante el desarrollo de la presente tesis doctoral se sintetizó una nueva serie de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos derivados de 1-azidometilnaftaleno y alcohol propargílico a través de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, catalizada por nanopartículas de cobre (NPsCU) soportadas desarrolladas en nuestro grupo de investigación.¹ Dichos compuestos, mostrados en la figura 1, fueron evaluados como potenciadores del receptor nicotínico $\alpha 7$ 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 aquellos triazoles funcionalizados con grupos dimetil y dietil fosfonato actúan como moduladores alostéricos positivos (PAMs) de dicho receptor. Es por ello que decidimos sintetizar nuevos derivados que incorporen a estos grupos funcionales, desarrollando así un estudio de relación estructura-actividad (SAR).

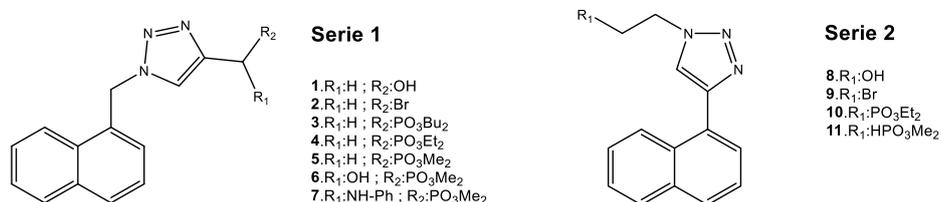
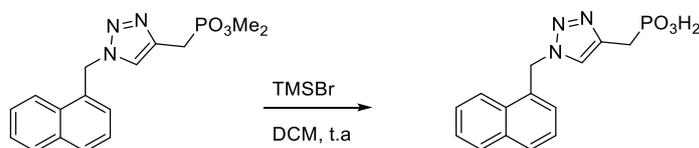


Figura 1. 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos sintetizados anteriormente.

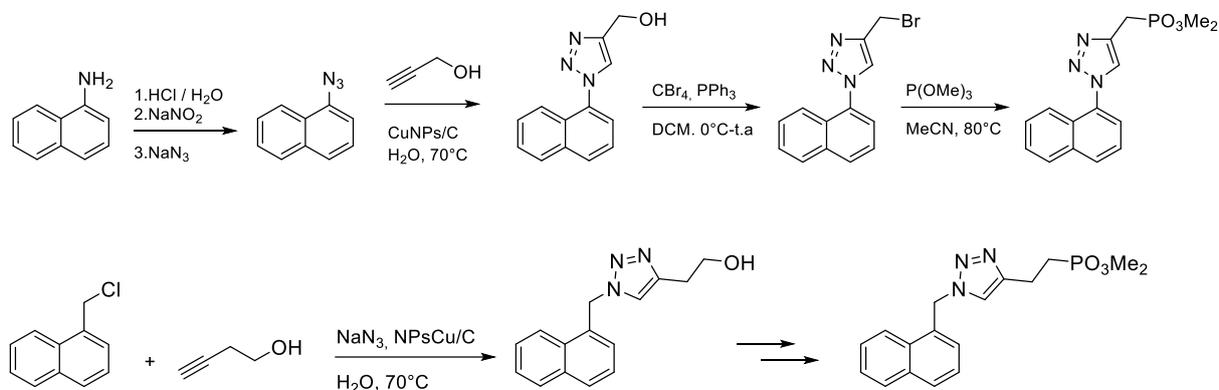
Resultados y discusión

Continuando nuestros estudios SAR se efectuaron las siguientes transformaciones.

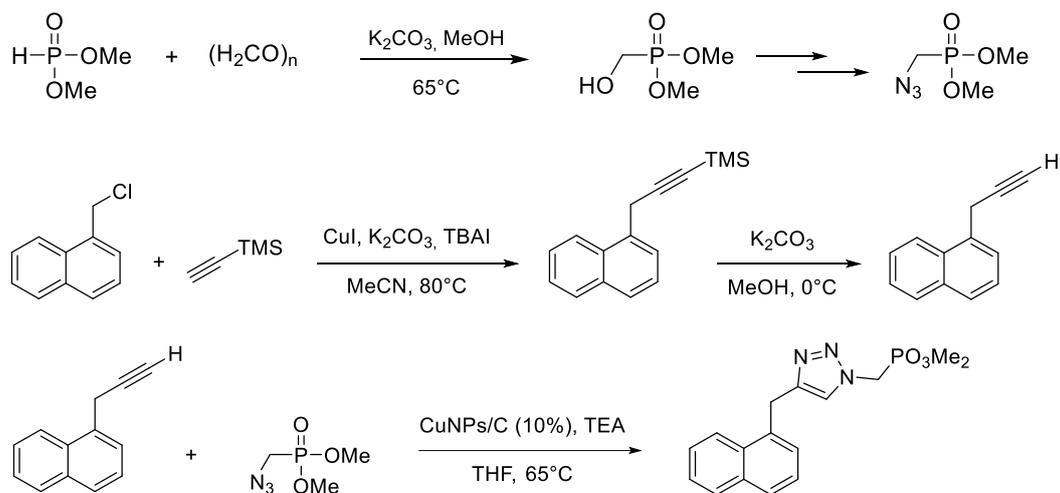
Obtención de ácidos fosfónicos: los resultados de actividad biológica de la primera serie de compuestos mostraron un aumento de actividad en los fosfonatos 2 a medida que disminuye su longitud de cadena (actividad como PAM: $5 > 4 > 3$). Es por ello que resulta de interés efectuar la síntesis del correspondiente ácido fosfónico.



Obtención de homólogos: a fin de estudiar la distancia óptima entre los grupos funcionales presentes se sintetizaron derivados con variaciones en las distancias naftaleno-triazol (a través de la síntesis de 1-azidonaftaleno vía sal de diazonio) y triazol-fosfonato (empleando 3-butin-1-ol como alquino de partida).



Inversión de la geometría del triazol: se procedió a la síntesis de un análogo del compuesto **5** invirtiendo los grupos presentes en las posiciones 1 y 4 del triazol. Para ello se obtuvieron los precursores azidometil fosfonato de dimetil y 1-(2-propinil) naftaleno siguiendo procedimientos descritos en literatura.²



Referencias

- (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. (c) 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. (d) 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.
- (a) Błaszczyk, R.; Gajda, T. Convenient Synthesis of Dialkyl 1-Azidoalkylphosphonates using Tetramethylguanidium Azide as Azidation Agent. *Synth Commun*, **2008**, *38*:7, 1110-1119. (b) Davies, K.A.; Abel, R.C. Operationally Simple Copper-Promoted Coupling of Terminal Alkynes with Benzyl Halides. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3997–4000.