

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Puerto Colombia, **05 DE OCTUBRE DE 2020**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

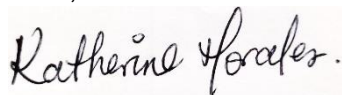
Yo, **KATHERINE ISABEL MORALES MÚNERA.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.143.441.025.** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **SÍNTESIS DE TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS COMO POTENCIALES LIGANDOS DEL RECEPTOR D3 DE DOPAMINA VÍA QUÍMICA CLICK** presentado y aprobado en el año **2020** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma



KATHERINE ISABEL MORALES MÚNERA
C.C. No. 1.143.441.025. de BARRANQUILLA

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

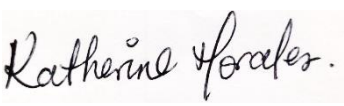
Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **05 DE OCTUBRE DE 2020**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	SÍNTESIS DE TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS COMO POTENCIALES LIGANDOS DEL RECEPTOR D3 DE DOPAMINA VÍA QUÍMICA CLICK
Programa académico:	QUÍMICA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	KATHERINE ISABEL MORALES MÚNERA						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.143.441.025	
Nacionalidad:	COLOMBIANA			Lugar de residencia:			
Dirección de residencia:							
Teléfono:				Celular:			



Universidad
del Atlántico

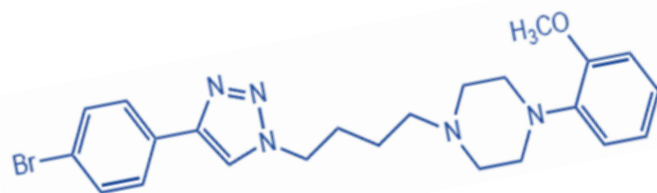
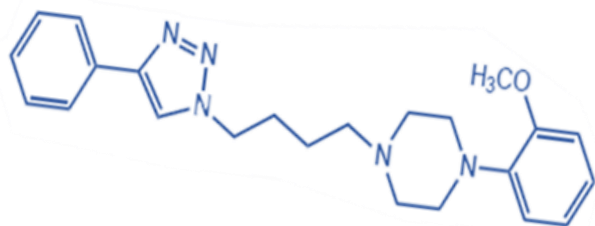
CÓDIGO: FOR-DO-111

VERSIÓN: 0

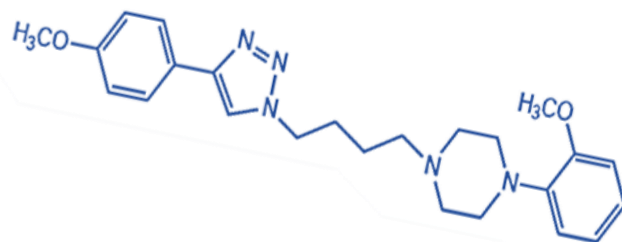
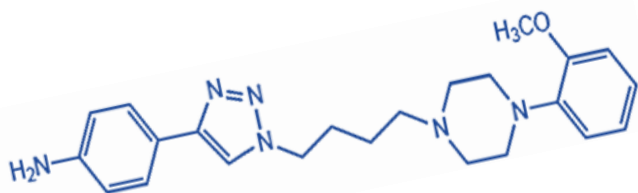
FECHA: 03/06/2020

FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	SÍNTESIS DE TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS COMO POTENCIALES LIGANDOS DEL RECEPTOR D3 DE DOPAMINA VÍA QUÍMICA CLICK.
AUTOR(A) (ES)	KATHERINE ISABEL MORALES MÚNERA
DIRECTOR (A)	MARIO HERNÁN ALVARADO NARVAEZ
CO-DIRECTOR (A)	
JURADOS	DENCY JOSÉ PACHECO JESÚS REYES LEMUS
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICA
PROGRAMA	QUÍMICA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	CIENCIAS BÁSICAS
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2020
NÚMERO DE PÁGINAS	57
TIPO DE ILUSTRACIONES	FIGURAS, TABLAS, ESQUEMAS, ESPECTROS.
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA



SÍNTESIS DE TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS COMO POTENCIALES LIGANDOS DEL RECEPTOR D₃ DE DOPAMINA VÍA QUÍMICA CLICK



KATHERINE ISABEL MORALES MÚNERA

UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PROGRAMA DE QUÍMICA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO

2020

SÍNTESIS DE TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS COMO POTENCIALES LIGANDOS
DEL RECEPTOR D₃ DE DOPAMINA VÍA QUÍMICA CLICK

KATHERINE ISABEL MORALES MÚNERA

kimorales@mail.uniatlantico.edu.co

TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN EN EL MARCO DE LA CONVOCATORIA
INTERNA IMPACTO CARIBE (Código No. CB02-CIC2014) COMO REQUISITO
PARCIAL PARA OPTAR POR EL TÍTULO ACADÉMICO DE QUÍMICO

DIRECTOR.

MARIO HERNÁN ALVARADO NARVÁEZ, Ph.D

marioalvarado@mail.uniatlantico.edu.co

UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO

PROGRAMA DE QUÍMICA

SEMILLERO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA MÉDICA

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMÉDICA

BARRANQUILLA – ATLÁNTICO

2020

NOTA DE APROBACIÓN.

El trabajo de grado titulado: “SÍNTESIS DE TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS COMO POTENCIALES LIGANDOS DEL RECEPTOR D₃ DE DOPAMINA VÍA QUÍMICA CLICK” presentado por la estudiante Katherine Isabel Morales Múnera como requisito para optar al título de Químico, fue evaluado y calificado como:

Director: Mario Hernán Alvarado Narváez

Evaluador: Dency José Pacheco López

Evaluador: Jesús Arturo Reyes Lemus

AGRADECIMIENTOS

Al Dios de mi vida, por él he llegado hasta aquí y para él todo cuanto he alcanzado y lograré alcanzar.

Agradecida con mis padres, Felipe Morales y Rocío Múnera, quienes han sido pilar fundamental en cada uno de mis logros, a su dedicación y esfuerzo por hacer de mi la persona que soy hoy y que seré con cada una de sus enseñanzas sembradas en mi corazón. Los amo infinitamente, gracias por creer en mí.

Pipe y Danna, mis hermanos queridos y demás familiares que estuvieron atentos a todo el proceso y que esperaban con ansias este momento.

A mis compañeros de lucha, esos amigos que me dejó esta hermosa carrera y que sé que seguirán conmigo por la carrera de la vida, gracias por su apoyo y paciencia.

Gracias a mi director de tesis, Mario Alvarado por la confianza en mí, por toda la dedicación y aporte a mi trabajo con su experiencia y conocimientos.

A mi esposo hermoso, Gerardo Camacho; quien desde que llegó a mi vida me dio fuerzas cuando yo creía no poder y creyó en mi cuando quizá muchos dudaban, hasta yo misma.

¡Gracias mil gracias!

CONTENIDO

Página

1. INTRODUCCIÓN	12
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	14
2.1. DOPAMINA	14
2.1.1. HISTORIA	14
2.1.2. SÍNTESIS, METABOLISMO, ELIMINACIÓN.....	15
2.1.3. SINAPSIS DOPAMINÉRGICA.	15
2.1.4. VÍAS DOPAMINÉRGICAS.....	15
2.2. RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	18
2.2.1. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES.	18
2.2.2. RECEPTOR D ₃ DE DOPAMINA.	18
2.2.2.1. IMPLICACIÓN DE RECEPTORES D ₃ DE DOPAMINA EN LA ESQUIZOFRENIA.....	19
2.2.2.2. HIPÓTESIS NEUROQUÍMICA DE LA ESQUIZOFRENIA.	19
2.3 LA QUÍMICA CLICK	22
2.4 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN	23
2.5 IRRADIACIÓN CON MICROONDAS	25
3. METODOLOGÍA	27
3.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL TRABAJO	28
3.2 ESTUDIO DE LA RUTA A. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 5a-d	29
3.2.1. OBTENCIÓN DE 1-AZIDO-4-CLOROBUTANO 1.....	29
3.2.2. OBTENCIÓN DE 1-(4-AZIDOBUTIL)-4-(2-METOXIFENIL)PIPERAZINA 2. 29	
3.2.3. OBTENCIÓN DE 4-FENIL-1-(4-(4-(2-METOXIFENIL)PIPERAZIN-1- IL)BUTIL)-1 <i>H</i> -1,2,3- TRIAZOL 5a.....	30

3.3 ESTUDIO DE LA RUTA B. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 5a-d.....	31
3.3.1. OBTENCIÓN DE 1-(4-CLOROBUTIL)-4-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL 4a-d.....	31
3.3.2. OBTENCIÓN DE 4-ARIL-1-(4-(4-(2-METOXIFENIL)PIPERAZIN-1-IL)BUTIL)-1H-1,2,3- TRIAZOL 5a-d.	32
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES	33
4.1 OBTENCIÓN DE 1-AZIDO-4-CLOROBUTANO 1.	33
4.2 OBTENCIÓN DE 1-(4-AZIDOBUTIL)-4-(2-METOXIFENIL)PIPERAZINA 2..	35
4.3 OBTENCIÓN DE 4-FENIL-1-(4-(4-(2-METOXIFENIL)PIPERAZIN-1-IL)BUTIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL 5a POR LA RUTA A.	38
4.4 OBTENCIÓN DE 1-(4-CLOROBUTIL)-4-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL 4a POR LA RUTA B.	42
4.5 OBTENCIÓN DE 4-ARIL-1-(4-(4-(2-METOXIFENIL)PIPERAZIN-1-IL)BUTIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLES 5a-d.	52
5. CONCLUSIONES	58
6. BIBLIOGRAFIA	59

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Metodología general de síntesis de los triazoles 1,4-disustituidos	13
Esquema 2. Biosíntesis de la Adrenalina.....	15
Esquema 3. Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen clásica	23
Esquema 4. Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen modificada por Sharpless.....	23
Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I).	24
Esquema 6. Procedimiento general de la síntesis.....	28
Esquema 7. Síntesis de la 1-azido-4-clorobutano 1	29
Esquema 8. Síntesis de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2	29
Esquema 9. Síntesis del triazol 5a.	30
Esquema 10. Síntesis del triazol 4a.....	31
Esquema 11. Síntesis de los triazoles 5a-d.....	32
Esquema 12. Obtención de la 1-azido-4-clorobutano 1	33
Esquema 13. Obtención de la 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.	35
Esquema 14. Mecanismo de reacción S _N 2 en la alquilación de aminas secundarias con haluros de alquilo	36
Esquema 15. Obtención del triazol 5a.....	38
Esquema 16. Obtención del triazol 4a.....	42
Esquema 17. Obtención de los triazoles 4b-d.	44
Esquema 18. Obtención de los triazoles 5a-d.....	52

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Clasificación de las enfermedades mentales	12
Figura 2. Reemplazo de la carboxamida por heterociclo pentagonal.....	13
Figura 3. Estructura Química de la Dopamina	14
Figura 4. Vías Dopaminérgicas.	16
Figura 5. Antipsicóticos típicos.....	20
Figura 6. Agonistas serotoninérgicos	20
Figura 7. Antagonistas no competitivos NMDA.....	21
Figura 8. Moléculas dipolares que intentan alinearse con un campo eléctrico oscilante. ...	25
Figura 9. Partículas cargadas en la disolución seguirán el campo eléctrico.....	26
Figura 10. Otros alquinos a estudio (3b-d) y sus productos esperados (4b-d)	31
Figura 11. Otros triazoles esperados (5b-d)	32
Figura 12. Espectro IR de 1-azido-4-clorobutano 1.	34
Figura 13. Espectro RMN- ¹ H de 1-azido-4-clorobutano 1.	34
Figura 14. Espectro RMN- ¹³ C de 1-azido-4-clorobutano 1.	35
Figura 15. Espectro IR de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.....	36
Figura 16. Espectro RMN- ¹ H de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.	37
Figura 17. Espectro RMN- ¹³ C de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.	37
Figura 18. Ciclo catalítico propuesto para la cicloadición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).	38
Figura 19. Espectro IR de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5a.	39
Figura 20. Espectro RMN- ¹ H de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5a.....	40
Figura 21. Espectro RMN- ¹³ C de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5a.....	41
Figura 22. Espectro IR de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4a.	43
Figura 23. Espectro RMN- ¹ H de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4a.	43
Figura 24. Espectro RMN- ¹³ C de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4a.	44
Figura 25. Triazoles 4b-d	45

Figura 26. Espectro IR de 4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4b.	46
Figura 27. Espectro RMN- ¹ H de 4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4b... ..	46
Figura 28. Espectro RMN- ¹³ C de 4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4b.. ..	47
Figura 29. Espectro IR de 4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4c.	47
Figura 30. Espectro RMN- ¹ H de 4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4c. ..	48
Figura 31. Espectro RMN- ¹³ C de 4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4c. .	49
Figura 32. Espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4d.....	50
Figura 33. Espectro RMN- ¹ H de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4d. .	50
Figura 34. Espectro RMN- ¹³ C de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 4d. .	51
Figura 35. Batería final de triazoles 5a-d	52
Figura 36. Espectro IR de 4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5b.	53
Figura 37. Espectro RMN- ¹ H de 4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1- il)butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5b.....	54
Figura 38. Espectro RMN- ¹³ C de 4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1- il)butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5b.....	54
Figura 39. Espectro IR de 4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol 5c.....	55
Figura 40. Espectro RMN- ¹ H de 4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1- il)butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5c.....	55
Figura 41. Espectro RMN- ¹³ C de 4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5c.....	56
Figura 42. Espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5d.	56
Figura 43. Espectro RMN- ¹ H de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5d.	57
Figura 44. Espectro RMN- ¹³ C de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1- il)butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5d.....	57

RESUMEN

Se sintetizó una serie de nuevos triazoles 1,4-disustituidos a partir de arilacetilenos y aminoalquilazidas apropiados utilizando la metodología de Química de Click, siendo fragmentos importantes en la búsqueda de antipsicóticos cada vez mejores.

Se obtuvieron por medio de las dos rutas sintéticas propuestas, cuatro moléculas con rendimientos aceptables y reproducibles.

Para la formación del anillo triazólico se utilizó la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I) y se implementó la irradiación por microondas notando la aceleración en los tiempos de reacción.

Posteriormente se caracterizaron por sus propiedades espectroscópicas experimentales: IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas.

Palabras Claves: Antipsicótico, dopamina, triazol, Química Click, reacción de Huisgen.

ABSTRACT

A series of new 1,4-disubstituted triazoles were synthesized from appropriate arylacetylenes and aminoalkylazides using the Click Chemistry methodology, fragments being important in the search for increasingly better antipsychotics.

Four molecules with acceptable and reproducible performances were obtained by the two proposed synthetic routes.

For the formation of the triazole ring, the Huisgen reaction catalyzed by Cu (I) was used and microwave irradiation was implemented, noting the acceleration in reaction times.

Later they were characterized by their experimental spectroscopic properties: IR, $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$.

Key words: Antipsychotic, dopamine, triazole, Click Chemistry, Huisgen reaction.

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace algunos años, se ha intentado determinar nuevas estructuras químicas con actividad neuroléptica sobre los receptores D₂ y D₃ de la dopamina con el fin establecer una relación de estos receptores con patologías psicóticas como la esquizofrenia, entre otras.^[1a]

La palabra esquizofrenia significa “cerebro partido” y aparece englobada en un término más amplio, *psicosis*, el cual incluye un grupo grande de trastornos mentales que podemos distinguir de la otra gran categoría, *neurosis*. Las diferentes psicosis pueden ser incluidas en dos grupos principales: “psicosis orgánicas”, donde encontramos una enfermedad física (arteriosclerosis cerebral, intoxicación mercurial) como causa clara del trastorno y “psicosis funcionales” que parecen ir unidas indisolublemente a cambios bioquímicos en diversos neurotransmisores en el SNC. En el grupo de las psicosis funcionales distinguimos las “afectivas” y las “esquizofrenias” (**Figura 1**).

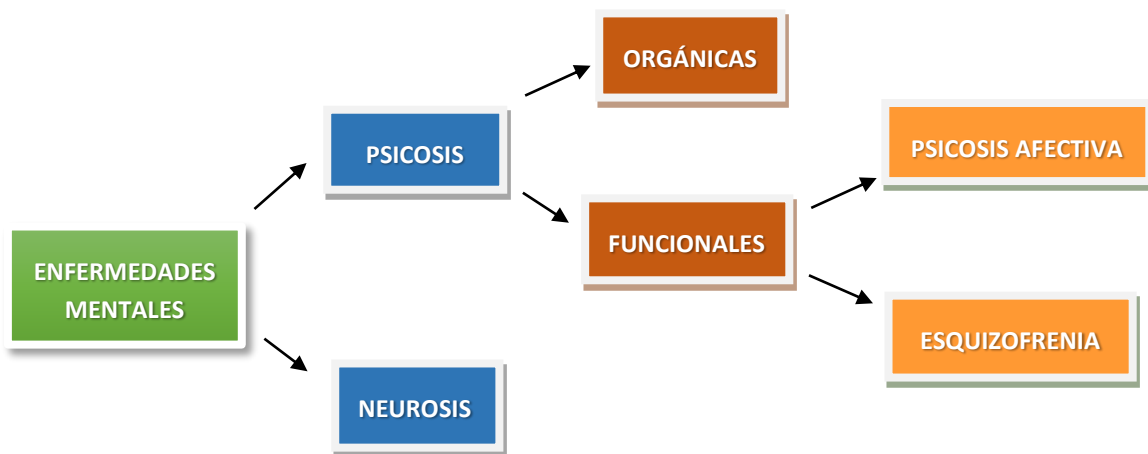


Figura 1. Clasificación de las enfermedades mentales

Nuevos fármacos son sintetizados a medida que avanzan las investigaciones, los cuales se convierten en una alternativa para pacientes que sufren de algún problema mental, que si bien, no son una cura, son esenciales para disminuir las crisis neurológicas. De hecho, el desarrollo de fármacos bioisómeros que presentan elevada afinidad y selectividad por los receptores D₃ es una alternativa viable. Estudios previos^[1b] apuntan a que la función carboxamida de diversos ligandos D₃ puede ser reemplazada con éxito por heterociclos pentagonales (Figura 2).

Así, la sustitución del sistema benzolactámico de benzamidas cíclicas *N*-piperazinilalquil sustituidas^[1c] por un anillo de triazol con igual o mayor eficiencia y a su vez con menor número de efectos secundarios constituye, dentro de la química de los medicamentos, un tema de gran interés.

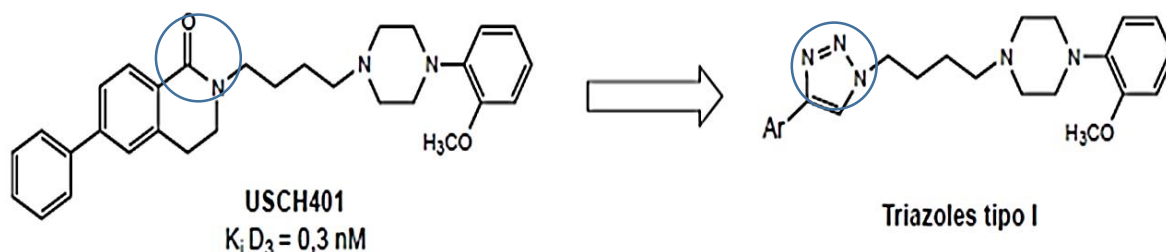
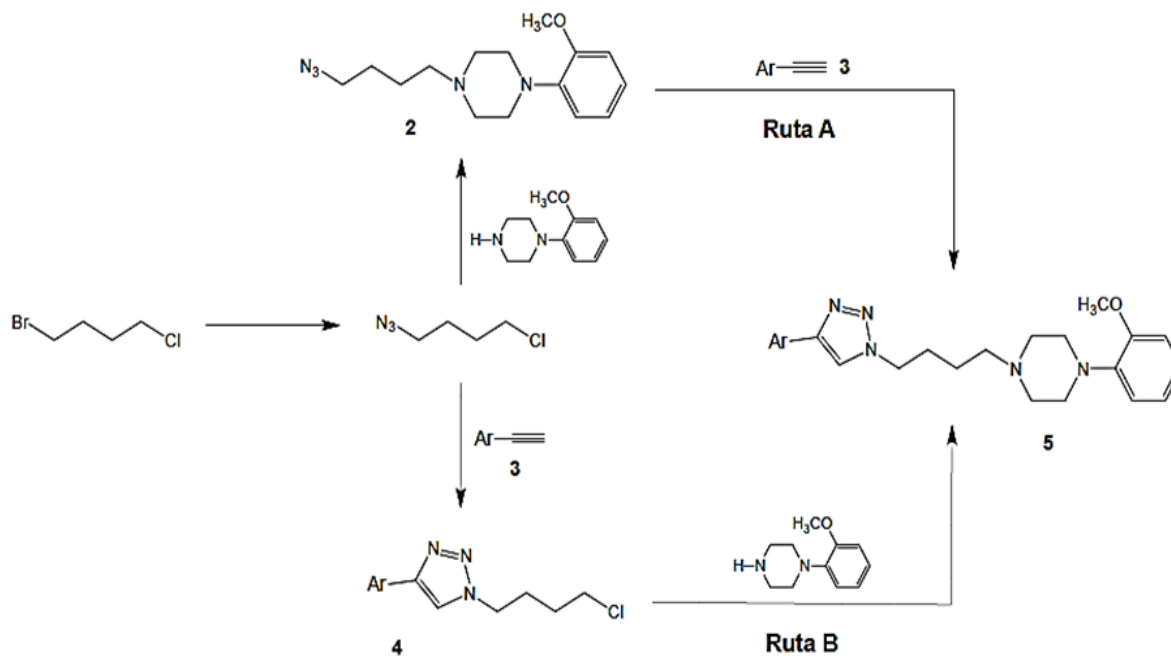


Figura 2. Reemplazo de la carboxamida por heterociclo pentagonal.

Por esta razón, la obtención de triazoles 1,4-disustituidos desde el apropiado arilacetileno y aminoalquilazidas usando como metodología la *Química Click* con el fin de obtener potenciales agentes antipsicóticos que presenten afinidad por los receptores dopaminérgicos D_3 , es el principal objetivo de este trabajo, permitiendo así realizar una contribución al desarrollo de la relación estructura-actividad de estos compuestos, aportando a la búsqueda de cada vez mejores estructuras para el desarrollo de fármacos empleados para el tratamiento de enfermedades del SNC.



2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1. DOPAMINA.

2.1.1. HISTORIA.^[2]

La dopamina (DA) (Figura 3) es una de las tres catecolaminas sintetizadas de forma natural en los mamíferos, que tiene como función actuar como un mensajero químico en el SNC,^[3,11] siendo el más importante de ellos en el cerebro; participa en diversas funciones como son la afectividad, la actividad locomotora, la regulación neuroendocrina como también la ingestión de agua y alimentos.^[4]

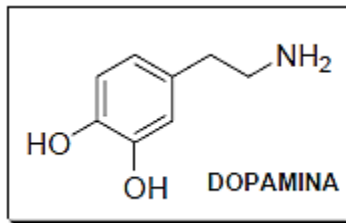


Figura 3. Estructura Química de la Dopamina

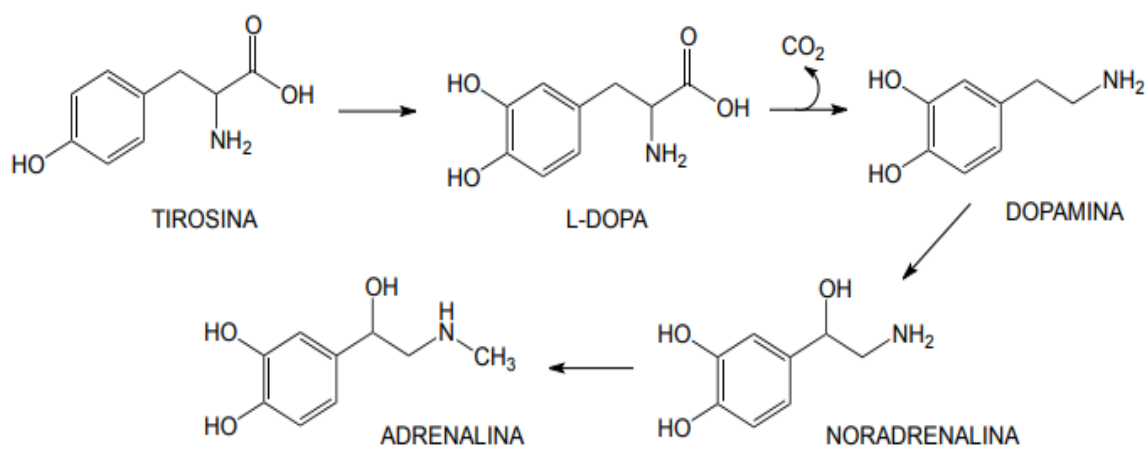
Es precursora de la noradrenalina (NA), y fue sintetizada por primera vez en el año 1910 pero no fue hasta mediados de los años 50 cuando se demostró su importancia.^[2]

En 1951, Goodall y col. detectaron la existencia de DA en tejidos de mamíferos y en 1957, Herman Blaschko y col. , trabajando con monoaminoxidasa reconocieron por primera vez a la DA en acciones fisiológicas propias en el organismo como la disminución de la presión sanguínea.

Un año después, Carlsson y col. identificaron la presencia de DA en el cerebro y Bertler y Rosengren descubrieron que existían grandes concentraciones de dopamina en el cuerpo estriado, donde se detectaba poca NA, descartando la idea de la dopamina como simple precursor.

2.1.2. SÍNTESIS, METABOLISMO, ELIMINACIÓN.

La biosíntesis parte del aminoácido tirosina, que por acción de la tirosina hidroxilasa, adjunta en su estructura un grupo hidroxilo en posición *meta*, convirtiéndose en L-DOPA, la cual es descarboxilada por acción de la DOPAdescarboxilasa para dar la dopamina. La dopamina β -hidroxilasa, convierte a la dopamina en noradrenalina mediante la introducción de un nuevo grupo hidroxilo en posición β , y finalmente, la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa metila el grupo amino primario para formar la adrenalina. (Figura 4)



Esquema 2. Biosíntesis de la Adrenalina

2.1.3. SINAPSIS DOPAMINÉRGICA.

Las neuronas dopaminérgicas se proyectan vía axón o mediante perfiles de tipo axónico, y comparten características morfológicas comunes debidas a su pequeño tamaño. Sin embargo, la transmisión dopaminérgica en los axones muestra una amplia variabilidad, incluyendo la completa ausencia de sinapsis, la presencia de sutiles contactos sinápticos, o la formación de gran cantidad de sinapsis simétricas o incluso asimétricas.

La proyección dopaminérgica de la sustancia negra a la eminencia media posee un papel endocrino en la alteración de la liberación de hormonas pituitarias, función reflejada en la ausencia de sinapsis en estas finalizaciones nerviosas. Sin embargo, a excepción de este

ejemplo, lo normal es que las neuronas dopaminérgicas muestren funciones similares en diferentes áreas de actuación.

Hay variabilidad en el tipo de sinapsis existente en diferentes procesos expresados por el mismo grupo neuronal, por lo que no se puede asumir que la morfología de una neurona o el tipo de sinapsis indique su acción fisiológica, pero sí puede relacionarse con una función ejercida en esa región particular independientemente de la fuente neuronal.

La distribución de las neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso central se halla limitada a básicamente cuatro sistemas neuronales dopaminérgicos.

2.1.4. VÍAS DOPAMINÉRGICAS.

Los nuevos avances tecnológicos han permitido determinar con exactitud las vías dopaminérgicas principales que se pueden resumir a continuación: ^[5] (Figura 4):

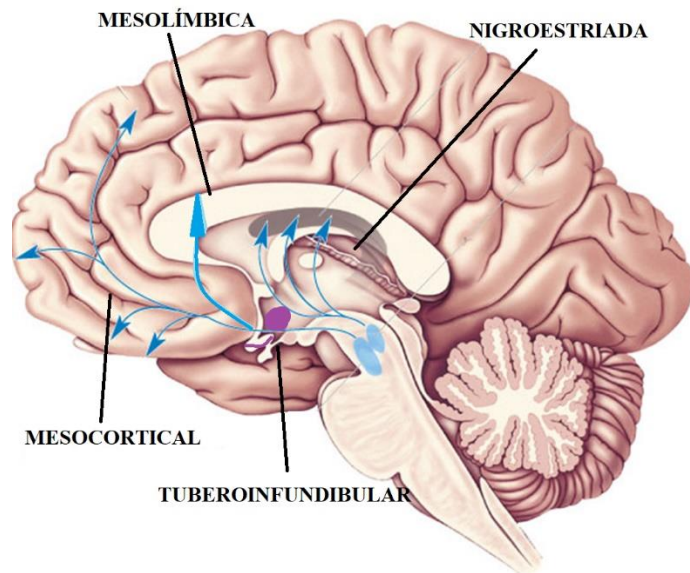


Figura 4. Vías Dopaminérgicas.^[6]

- **Vía nigroestriada:** Se extiende desde la sustancia negra al núcleo caudado y al putamen en el cuerpo estriado dorsal, donde forman una red intensa de terminaciones. Es el principal tracto dopaminérgico en el cerebro, está implicada en el control del movimiento.

- **Vía mesolímbica:** Las neuronas dopaminérgicas de esta vía tienen el cuerpo neuronal en el área tegmental-ventral y sus axones se proyectan hasta el estriado ventral y parte del sistema límbico, está involucrado en los delirios y las alucinaciones, así como en el placer.

- **Vía mesocortical:** Transmite dopamina desde el área tegmental-ventral hacia el lóbulo frontal del córtex prefrontal. Se cree que está implicada en las respuestas emocionales, cognitivas, y la motivación, así como ciertos aspectos del aprendizaje y la memoria.

- **Vía tuberoinfundibular:** Parte del hipotálamo, en la zona ventral tuberobasal, innervando la glándula pituitaria. Regula la secreción de prolactina por dicha glándula.

Las vías mesolímbica y nigroestriada se han asociado con la sensación de recompensa hedónica o refuerzo positivo y la actividad motora respectivamente. Si bien el papel de la dopamina en la sensación de recompensa^[7] está bien establecido, su función principal es dirigir la atención a estímulos importantes que puedan lograr un resultado deseado.

2.2. RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS.

Al clonar molecularmente receptores de dopamina y basándose en identidad de aminoácidos, especificidad farmacológica y respuestas fisiológicas^[8] se han distinguido dos grupos de receptores. La familia o clase de receptores D₁, al cual pertenecen D₁ y D₅, en tanto D₂, D₃ y D₄ pertenecen a la clase de receptores D₂, de los cuales, D₁ y D₂ son los más ampliamente expresados en el SNC.^[9, 10]

2.2.1. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES.

Los receptores de dopamina pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), cuya estructura se caracteriza por poseer siete dominios transmembrana formados por hélices de 22 a 24 residuos hidrofóbicos, que se enlazan entre sí mediante seis bucles de aminoácidos, tres intracelulares y otros tres en el espacio extracelular.^[11]

Todos los receptores acoplados a proteínas G poseen un número similar de aminoácidos en el tramo final de la cadena del NH₂ terminal susceptibles de *N*-glicosilación.

2.2.2. RECEPTOR D₃ DE DOPAMINA.

El receptor de dopamina D₃ clonado en 1990, comparte un 52 % de homología con el receptor D₂. Comparado con los receptores D₁ y D₂, es mucho menos abundante y se concentra casi exclusivamente en regiones cerebrales límbicas como el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio e islas de Calleja. Estas son regiones asociadas a emociones, conducta, funciones cognitivas y mecanismos de recompensa y están implicadas en esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y adicción a drogas, por ende, es un blanco terapéutico promisorio para el tratamiento de dichos desórdenes, que conlleva una fuerte investigación en el desarrollo de ligandos D₃ potentes y selectivos.^[12] También se relacionan con enfermedades como el abuso de drogas,^[13] y más recientemente con la disfunción eréctil.^[14]

2.2.2.1. IMPLICACIÓN DE RECEPTORES D₃ DE DOPAMINA EN LA ESQUIZOFRENIA.

La esquizofrenia es una enfermedad englobada dentro de las conocidas como psicosis, caracterizadas por la falta de percepción por parte del paciente de la naturaleza de su enfermedad, diferenciándose así de las neurosis.

Las psicosis pueden ser a su vez orgánicas, donde una enfermedad física es la causante del trastorno (arteriosclerosis cerebral) o funcionales, que suelen ir unidas a cambios bioquímicos en diversos neurotransmisores en el SNC, y a las cuales pertenecen las psicosis afectivas y las esquizofrenias.

Los síntomas clínicos de la esquizofrenia aparecen entre los 15 y los 45 años y se dividen fundamentalmente en tres tipos:^[15]

- **Síntomas Positivos:** caracterizados por manifestaciones delirantes y alucinatorias, locución desorganizada y conducta extravagante.

- **Síntomas Negativos:** tales como apatía, alogia, bloqueo afectivo, anhedonia, falta de fluidez verbal y abolición.

- **Síntomas Cognitivos:**^[16] en los que se engloban el deterioro de la atención, de la asociación lógica la pérdida de memoria y la dificultad para el aprendizaje.

2.2.2.2. HIPÓTESIS NEUROQUÍMICA DE LA ESQUIZOFRENIA.

Debido al desconocimiento de la causa de esta enfermedad, se han desarrollado diferentes hipótesis neuroquímicas^[17] basadas en evidencias adquiridas a partir de muy diversas fuentes tales como bioquímicas, farmacológicas, electrofisiológicas y estudios de comportamiento.^[18]

Entre ellas existen cuatro principales:

➤ **Hipótesis dopaminérgica.**

El hallazgo de que la clorpromazina y el haloperidol (Figura 5), con eficacia clínica en el tratamiento de la esquizofrenia, poseían una elevada afinidad por los receptores D₂ de dopamina, sugirió que esta enfermedad es un desorden hiperdopaminérgico.^[19]

Esta teoría, propuesta en 1965 es una de las más aceptadas^[20] e indica que los fármacos neurolepticos consiguen su efecto antipsicótico por un bloqueo de los receptores de dopamina.

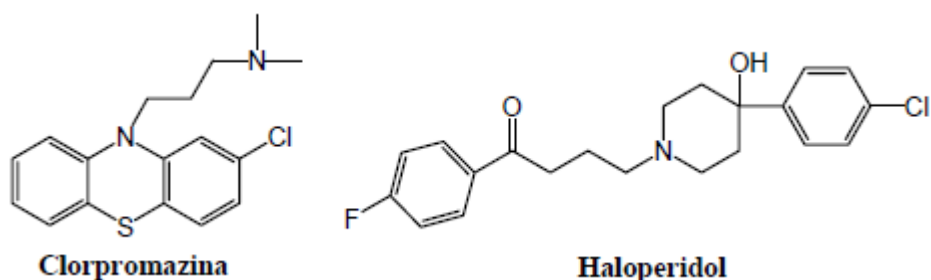


Figura 5. Antipsicóticos típicos

➤ **Hipótesis serotoninérgica.**

La evidencia de que algunos agonistas de los receptores de serotonina, incluyendo el LSD, la mescalina, y la bufotenina (Figura 6) produjeran síntomas similares a los positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones, condujo a pensar que la serotonina podría estar involucrada en la etiología de la misma.

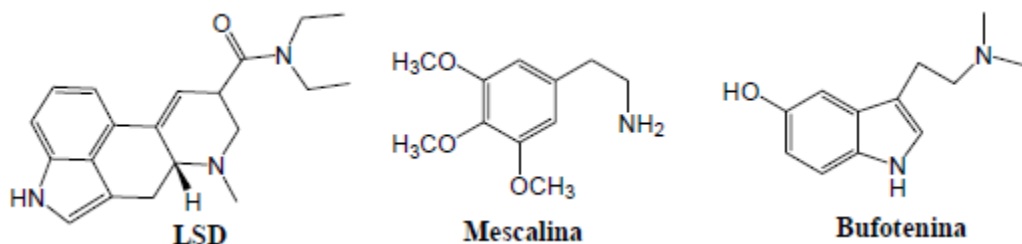


Figura 6. Agonistas serotoninérgicos

➤ **Hipótesis glutaminérgica.**

Esta hipótesis sugiere que una hipofunción de las neuronas del glutamato en el SNC está asociada con la fisiopatología de la esquizofrenia. La evidencia más notable se ha puesto de manifiesto cuando se han administrado antagonistas no competitivos de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) como la ketamina o la fenciclidina (PCP) (Figura 7), apreciándose una exacerbación de los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos.

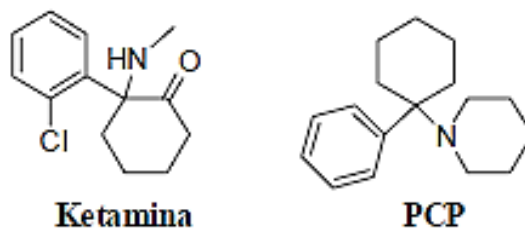


Figura 7. Antagonistas no competitivos NMDA

➤ **Hipótesis GABAérgica.**

El GABA (ácido gamma-aminobutírico) es el mayor neurotransmisor de inhibición del SNC, siendo muchos de sus efectos opuestos a los del glutamato, incluyendo su propiedad inhibitoria del mismo.

El posible papel del glutamato en la esquizofrenia se comenzó a plantear en los años 70, basándose en la regulación GABAérgica de la función neuronal de la DA, en el contexto del papel del GABA en la memoria.^[21]

Se ha podido demostrar una disminución de GABA en determinadas zonas cerebrales, encontrándose recientemente evidencias genéticas que explican determinadas alteraciones de la función GABAérgica en la etiología de la Esquizofrenia.^[22]

2.3 LA QUÍMICA CLICK.^[23]

El Nobel de Química en el año 2001, Karl Barry Sharpless, ha sentado las bases de la Química Click, que intenta simular los procesos que ocurren en la naturaleza y que incluye las bases de la química combinatoria y la química verde.

Ha estudiado la síntesis de compuestos por unión de pequeñas unidades entre sí mediante heteroátomos para desarrollar un conjunto de bloques que reaccionen de forma potente y selectiva y que funcionen de forma fiable tanto a pequeña como a gran escala.

Se ha definido una serie de requisitos que deben cumplir las reacciones químicas para ser incluidas en esta definición:

- La reacción debe ser modular.
- Ofrecer altos rendimientos.
- Deben ser reacciones regio- y/o estereoespecíficas.
- Generar subproductos inofensivos.
- Las condiciones de reacción deben ser sencillas, insensibles a la presencia de oxígeno y/o agua.
- La reacción tendrá lugar sin disolvente o en un disolvente benigno como el agua.
- Si se requiere una etapa de purificación, debe ser no-cromatográfica como la recristalización o la destilación.

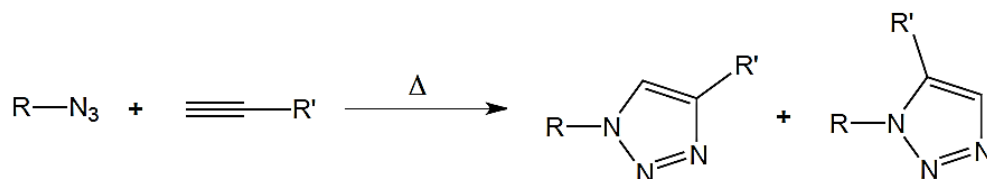
Las reacciones click consiguen estas características por poseer un “impulso” termodinámico muy favorable, generalmente superior a 20 Kcal/mol, ocurren de forma rápida y tienden a ser altamente selectivas hacia un único producto.

En los comienzos de la Química Click, se observaba que muchas de las reacciones que cumplían las directrices anteriores, ocurrían mejor usando agua como disolvente que en un medio orgánico y que la reacción avanzaba incluso cuando uno o más reactivos, incluyendo el producto final, parecían ser insolubles en el medio.

Estas consideraciones destacan el hecho de que, aunque los agentes empleados en Química Click son por necesidad altamente reactivos, sus perfiles de quimioselectividad están sólidamente definidos y su reactividad se encuentra perfectamente controlada.^[23]

2.4 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN

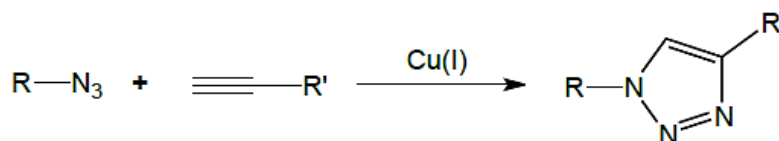
La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen clásica (Esquema 3)^[24] no se puede clasificar como una verdadera reacción click: requiere temperaturas elevadas y produce la mezcla de dos regioisómeros (1,4- y 1,5-disustituidos).



Esquema 3. Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen clásica

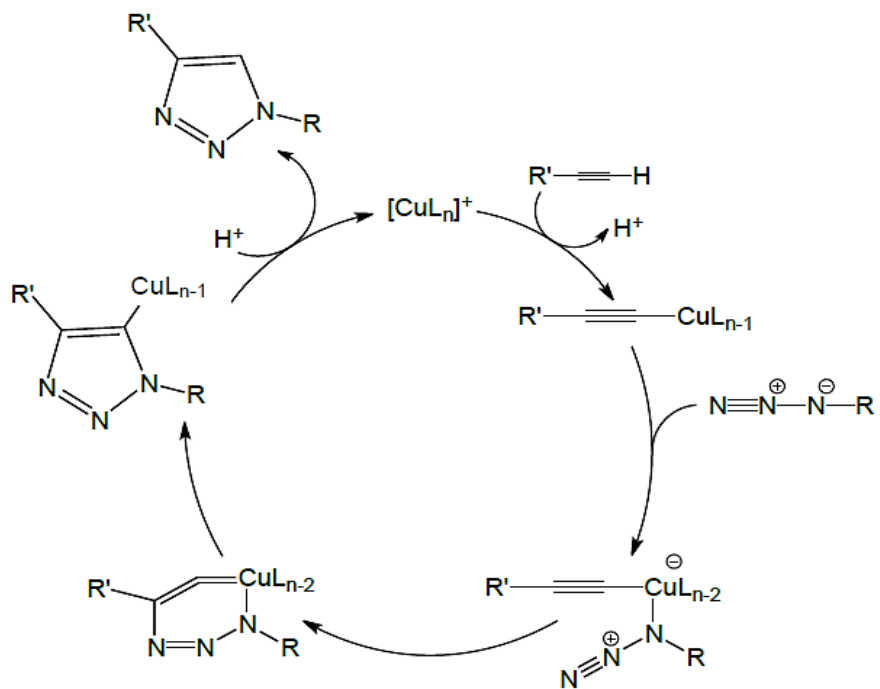
Sin embargo, se ha logrado controlar la regioselectividad de la reacción hacia el isómero 1,4 disustituido empleando cobre(I) como catalizador.^[25] Con este método, la reacción puede llevarse a cabo en medio acuoso y a temperatura ambiente (Esquema 4).

El catalizador de esta reacción es la especie Cu(I), que puede ser obtenida directamente de sales de Cu(I) o por medio de un agente reductor a partir de sales de Cu(II).



Esquema 4. Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen modificada por Sharpless

El mecanismo propuesto^[25] comienza con la formación de un acetiluro de cobre, el cual es atacado por la azida formándose así un enlace cobre-azida. Seguidamente, se forma un “metalociclo” de cobre de seis miembros, el cual se contrae dando lugar a un derivado triazólico de cobre, que experimenta una protonólisis liberando el anillo de triazol y cerrando el ciclo catalítico (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I).

2.5 IRRADIACIÓN CON MICROONDAS

La obtención de triazoles 1,4-disustituidos asistida por microondas ha sido estudiada entre otros por el grupo de Van der Eyken.^[26]

Este procedimiento presenta una clara ventaja: la disminución en los tiempos de reacción comparado con los métodos de calentamiento convencionales.

Desde la introducción de la síntesis orgánica asistida por microondas en 1986, siempre ha existido un debate sobre qué fenómeno afecta realmente al proceso químico en este tipo de metodología. No está claro si se debe simplemente al calor generado por microondas o si se trata de un mecanismo específico del calentamiento por microondas.

Los métodos convencionales funcionan transmitiendo el calor generado por medio de una resistencia eléctrica al matraz de reacción. Sin embargo, en un reactor de microondas el calor se genera en el seno de la reacción por dos mecanismos^[27]:

El primer mecanismo es la *polarización dipolar*. Para que una sustancia genere calor cuando se irradia con microondas, ésta debe tener un momento dipolar distinto de cero. Un dipolo es sensible a los campos eléctricos e intentará alinearse con el campo por rotación. El campo aplicado proporciona la energía necesaria para esta rotación, de este modo se producen fricciones moleculares y colisiones que liberan energía en forma de calor.



Figura 8. Moléculas dipolares que intentan alinearse con un campo eléctrico oscilante.^[28]

El otro mecanismo que produce el calentamiento de la muestra en el microondas es la *conducción*. Si aplicamos un campo eléctrico a una disolución que contenga iones, estos iones se moverán en el seno del disolvente bajo la influencia del campo, resultando en una

liberación de energía en forma de calor debido al aumento de las colisiones internas de las partículas, convirtiendo así su energía cinética en térmica.

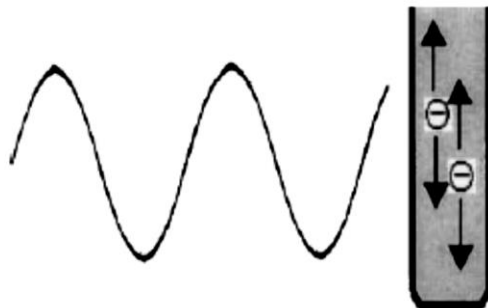


Figura 9. Partículas cargadas en la disolución seguirán el campo eléctrico.^[28]

Los mecanismos con los que trabaja la irradiación de microondas se traducen en un aumento de la temperatura del sistema al igual que los métodos de calentamiento convencionales, pero a efectos prácticos las microondas presentan sólidas ventajas: el calor se consigue de manera más rápida, obteniendo perfiles de calentamiento no accesibles con otras técnicas; además, el calentamiento del sistema se produce de forma homogénea, de modo que no se crean gradientes de temperatura en el interior de la mezcla de reacción.

3. METODOLOGÍA

Los triazoles 1,4-disustituidos fueron sintetizados por el Semillero de Investigación en Química Médica (SIQM) adscrito a los Grupos de Investigación de Compuestos Heterocíclicos (GICH) y de Química Orgánica y Biomédica de la Universidad del Atlántico y con colaboración del Laboratorio de control de calidad de Triple A S.A. E.S.P.

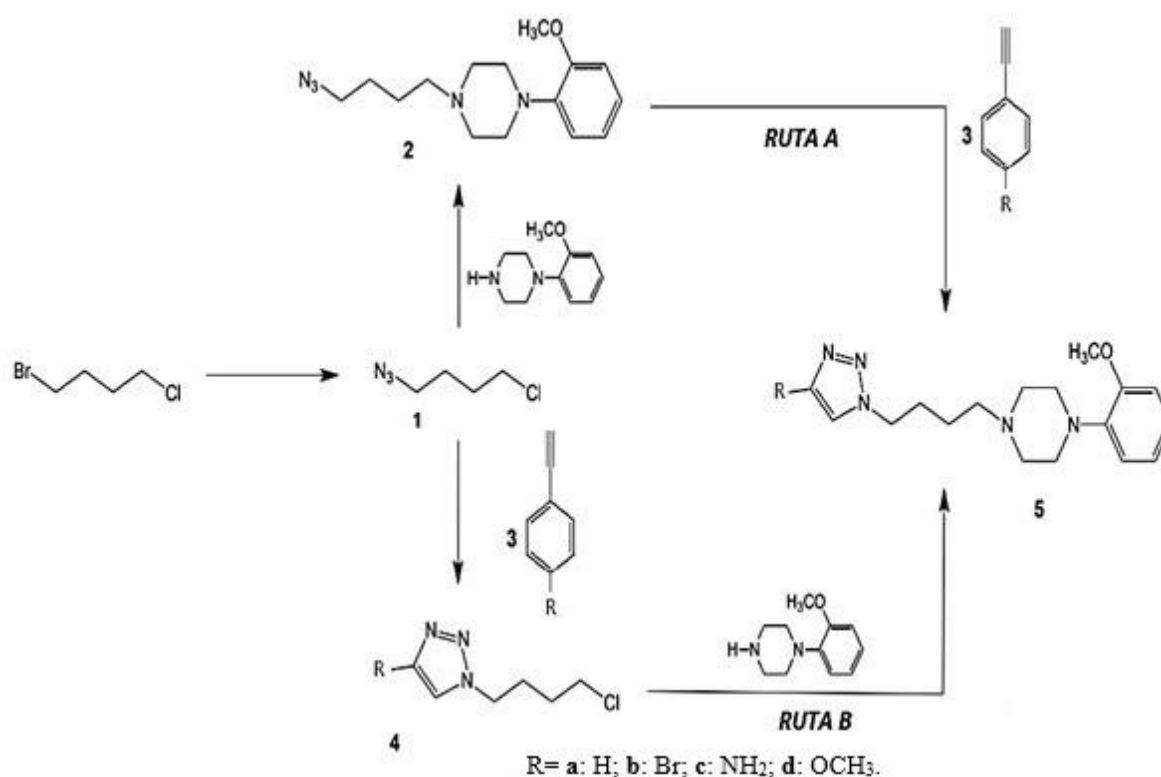
A continuación se presenta el procedimiento del trabajo y la metodología de síntesis química de manera resumida.

Cada una de las reacciones llevadas a cabo fueron monitoreadas por cromatografía en capa delgada (CCD) y empleando como reveladores luz UV de 254 y 364 nm.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se tomaron en laboratorio de resonancia magnética nuclear de la Universidad Industrial de Santander (400 MHz para ^1H y ^{13}C) en MeOD y DMSO deuterados y utilizando como referencia interna la señal del TMS.

Para las síntesis asistidas por microondas se empleó un horno digestor de microondas MILESTONE ETHOS ONE, en el laboratorio de control de calidad TripleA S.A. E.S.P.

3.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL TRABAJO.



Esquema 6. Procedimiento general de la síntesis.

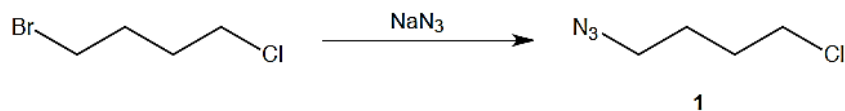
En la búsqueda de un método general de síntesis de los triazoles 5, se proponen dos posibles rutas de obtención que podemos resumir en el Esquema 5.

Para la preparación de estos triazoles, se plantea un procedimiento basado en la reacción de cicloadición de Huisgen entre una azida y un alquino, reacción muy interesante para la generación de quimiotecas de 1,2,3-triazoles por simple condensación de dos moléculas.

Este método, que conduce a la generación de dos regioisómeros, ha sido modificado por el grupo de K.B. Sharpless^[29] para dar un proceso regioespecífico catalizado por cobre.

3.2 ESTUDIO DE LA RUTA A. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 5a-d.

3.2.1. Obtención de 1-azido-4-clorobutano **1**.



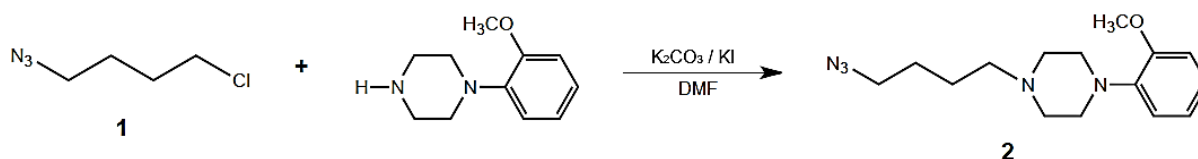
Esquema 7. Síntesis de la 1-azido-4-clorobutano **1**

En un matraz de reacción con 5 mL de DMF se agrega azida sódica (0.23g; 3.5 mmol), para luego, gota a gota y en agitación, agregar 1-bromo-4-clorobutano (0.6g; 3.5 mmol).

La suspensión se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas.

Transcurrido este tiempo, el crudo obtenido se lava con una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y H_2O con el fin de eliminar la DMF remanente en la fase orgánica. Tras decantar, se extrae nuevamente la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Todo el CH_2Cl_2 empleado se junta y se lava con H_2O destilada, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida para obtener así un líquido de color amarillo tenue, 1-azido-4-clorobutano (**1**).

3.2.2. Obtención de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina **2**.

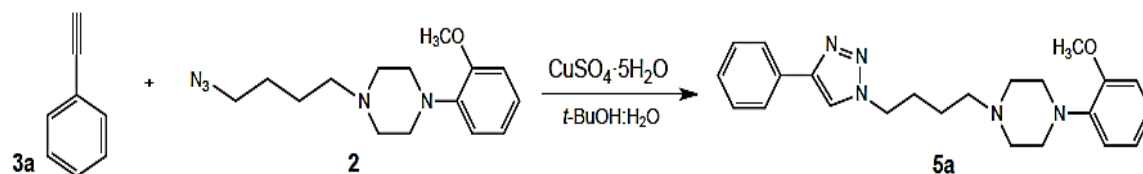


Esquema 8. Síntesis de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina **2**

Se prepara una disolución de 1-(2-metoxifenil)piperazina (0.38 g; 2 mmol) en DMF (5 mL), se añade punta de espátula de K_2CO_3 y KI, y gota a gota 1-azido-4-clorobutano **1** (0.24 g; 2 mmol) disuelto en 5 mL de DMF.

La reacción se pone en reflujo durante 16 horas, se deja enfriar y el disolvente se elimina lavando con una mezcla de CH_2Cl_2 : H_2O 1:1. La fase orgánica se separa, se seca con Na_2SO_4 anhidro y, tras evaporar el disolvente, se obtiene un aceite naranja, piperazina **2**.

3.2.3. Obtención de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1*h*-1,2,3- triazol 5a.



Esquema 9. Síntesis del triazol 5a.

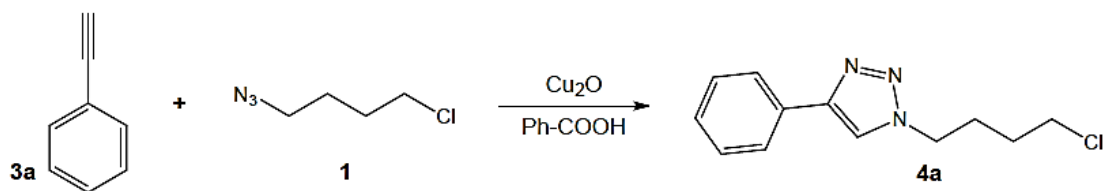
Se prepara una disolución de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina **2** (0.3 g; 1.03 mmol) en una mezcla de $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 3 mL). Posteriormente se añade, en agitación y a temperatura ambiente, fenilacetileno (0.15 g; 1.5 mmol), el cual forma una fase amarilla inmiscible sobre la disolución antes citada, y 1 mL de una disolución acuosa recién preparada de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 1M, haciendo esta última que la mezcla contenida en el vial se tornara marrón oscuro.

El contenido del vial se vierte en 10 mL de H_2O , la fase acuosa se alcaliniza con NaHCO_3 hasta pH 9 y se extrae con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas se juntan y, tras secarlas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y evaporaron a sequedad.

Se obtiene así un sólido color beige que se purifica por recristalización, obteniéndose el triazol **5a**.

3.3 ESTUDIO DE LA RUTA B. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 5a-d.

3.3.1. Obtención de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1*h*-1,2,3-triazol 4a-d.



Esquema 10. Síntesis del triazol 4a

Se añade Cu_2O (0.001 g; 0.0075 mmol) y ácido benzoico (0.001 g; 0.015 mmol) en un matraz de reacción provisto de agitador magnético.

Seguidamente, se incorpora el fenilacetileno (0.084 g; 0.83 mmol) gota a gota y posteriormente azida **1** (0.1 g; 0.75 mmol) del mismo modo. Por último se vierte 2 mL de H_2O en este matraz y la mezcla así obtenida, con el aspecto de una emulsión rojiza, se mantiene 30 minutos en agitación a temperatura ambiente.

Transcurrido este tiempo, se ve en el matraz de reacción un precipitado blanco sobre sus paredes por debajo del nivel de disolvente. Se añade 15 mL de CH_2Cl_2 , produciendo la disolución de dicho precipitado. La mezcla de disolventes se decanta, lavando la fase acuosa varias veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se juntan y, tras secarlas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y evaporan a sequedad. Se obtiene así un sólido blanco que se caracterizó como el triazol **4a**.

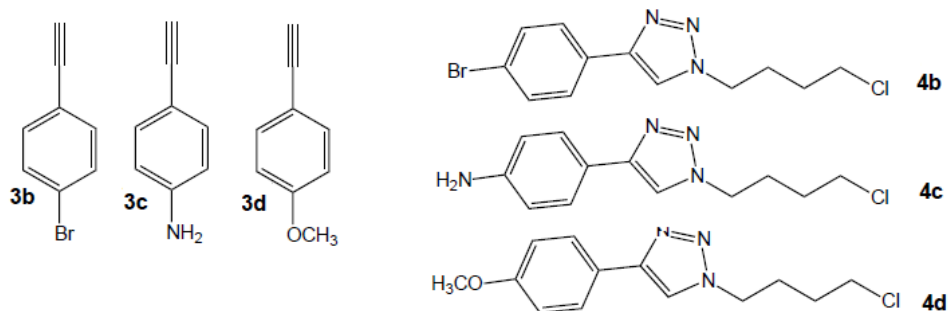
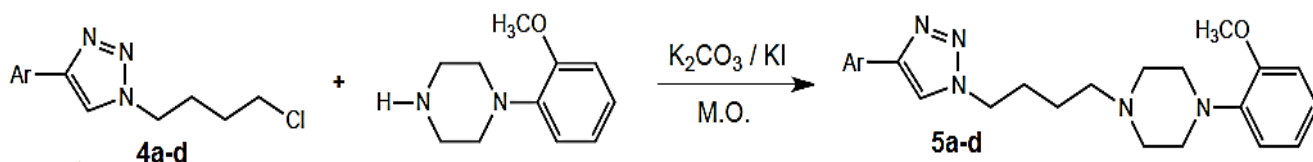


Figura 10. Otros alquinos a estudio (3b-d) y sus productos esperados (4b-d).

3.3.2. Obtención de 4-*aryl*-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1*h*-1,2,3- triazol 5a-d.



Esquema 11. Síntesis de los triazoles 5a-d.

En un vial de microondas conteniendo 3 mL de DMF, se disuelve 1-(2-metoxifenil)piperazina (0.08 g; 0.45 mmol). Seguidamente, se añade K_2CO_3 (0.11 g) y una punta de espátula de KI. Esta mezcla se irradia durante 5 minutos a $130^\circ C$ en un reactor de microondas. Transcurrido ese tiempo, y se deja que el vial alcanzase la temperatura ambiente, se añade el triazol **4a-d** (0.21 mmol) como una disolución en DMF. Esta nueva mezcla se irradia nuevamente con microondas a $130^\circ C$.

Pasado este tiempo, se extrae el crudo obtenido con una mezcla 1:1 de H_2O y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrarla, se evapora el disolvente a sequedad. El sólido así obtenido se purifica por cromatografía en columna, usando como eluyente un gradiente desde CH_2Cl_2 hasta una mezcla de MeOH al 5% en CH_2Cl_2 .

Se aislan así los sólidos caracterizados posteriormente como los triazoles **5a-d**.

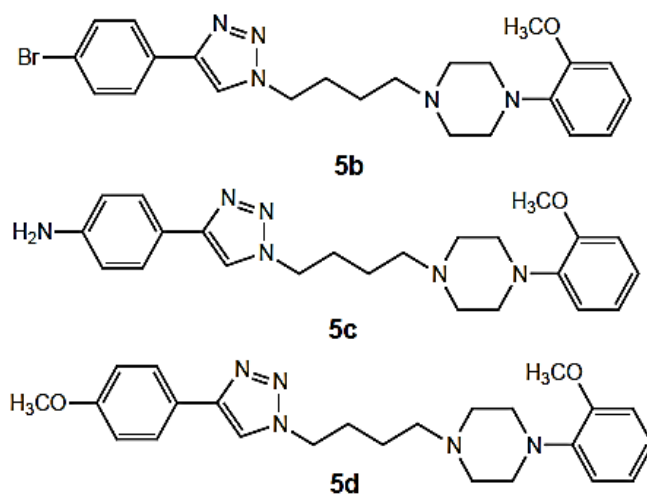


Figura 11. Otros triazoles esperados (5b-d)

4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Utilizando como reactivo de partida 1-bromo-4-clorobutano, comercialmente disponible, se lleva a cabo la sustitución nucleófila del átomo de bromo por el grupo azido.

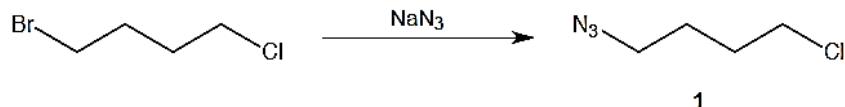
A continuación, la 4-clorobutilazida obtenida, alquila a 1-(2-metoxifenil)piperazina (*Ruta A*) y posteriormente sufre una reacción de cicloadición con el acetileno **3** generando los correspondientes triazoles **5**.

Alternativamente, la reacción de cicloadición del arilacetileno **3** con 4-clorobutilazida (*Ruta B*) permite obtener los 4-aryl-1-(4-clorobutil)-1*H*-1,2,3-triazoles **4**, donde el átomo de cloro es sustituido por 1-(2-metoxi fenil)piperazina, conduciendo así a los compuestos esperados.

4.1 Obtención de 1-azido-4-clorobutano **1**.

Aubé y colaboradores^[30] han descrito la obtención de 1-azido-4-clorobutano **1** por reacción de 1-bromo-4-clorobutano con azida sódica en DMF a temperatura ambiente.

El proceso de formación de este derivado sigue un mecanismo de reacción tipo S_N2. En el caso de un dihaloalcano diferentemente sustituido y en proporciones de reacción equimolares, se produce la monosustitución a nivel del átomo de bromo por ser mejor grupo saliente.



Esquema 12. Obtención de la 1-azido-4-clorobutano **1**

La obtención de 1-azido-4-clorobutano **1** se lleva a cabo por reacción de 1-bromo-4-clorobutano con azida sódica en el seno de DMF anhidra, obteniéndose el producto deseado tras 72 horas a temperatura ambiente con un rendimiento del 92%. Los datos físicos y espectroscópicos permiten confirmar la estructura del compuesto **1** y fueron coincidentes con los descritos en la literatura.^[30]

Rto.= 92%

IR: $\nu_{\max} = 2945.7, 2090.4$ (C-N), $1446.3, 1350.9, 1267.0, 750.2$ cm^{-1} .

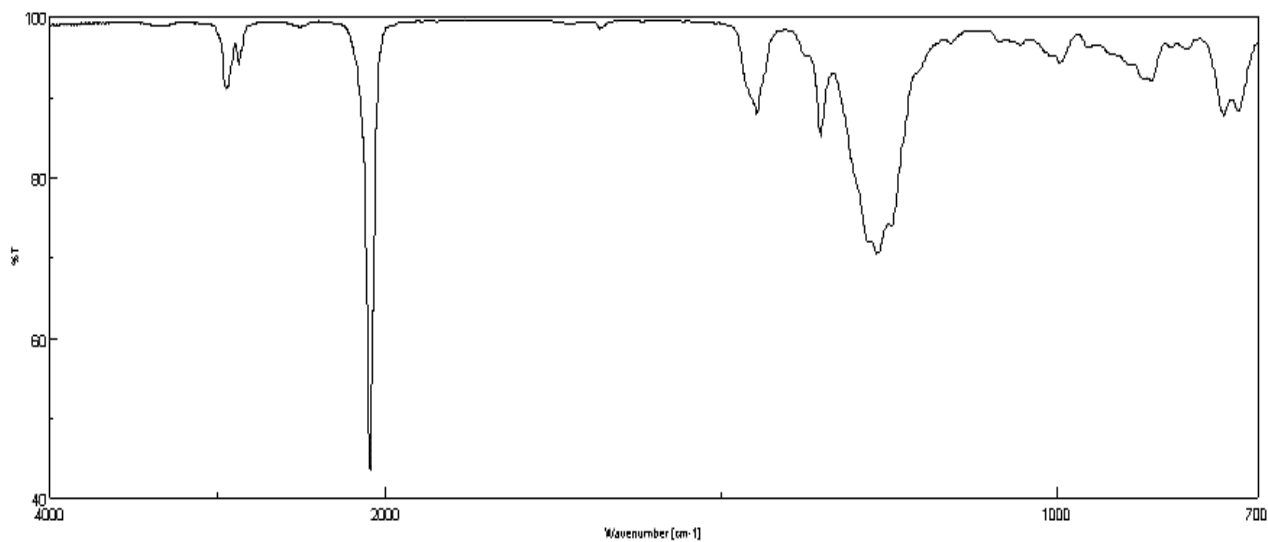


Figura 12. Espectro IR de 1-azido-4-clorobutano 1.

RMN- ^1H : $\delta = 3.58$ (t, 2H, H_1 , $J = 6.3$ Hz), 3.32 (t, 2H, H_4 , $J = 6.6$ Hz) ($-\text{CH}_2-\text{N}_3$), $1.89-1.81$ (m, 2H, H_2), $1.79-1.71$ (m, 2H, H_3) ppm.

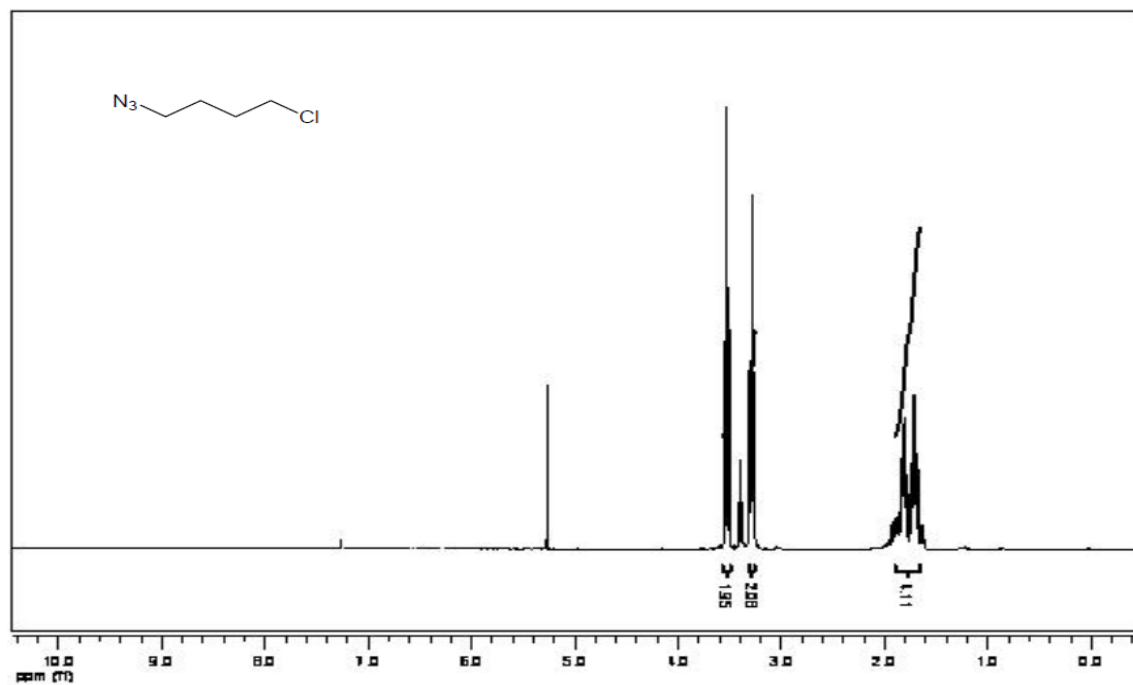


Figura 13. Espectro RMN- ^1H de 1-azido-4-clorobutano 1.

RMN-¹³C: δ = 50.6, 44.3, 29.6, 26.2 ppm.

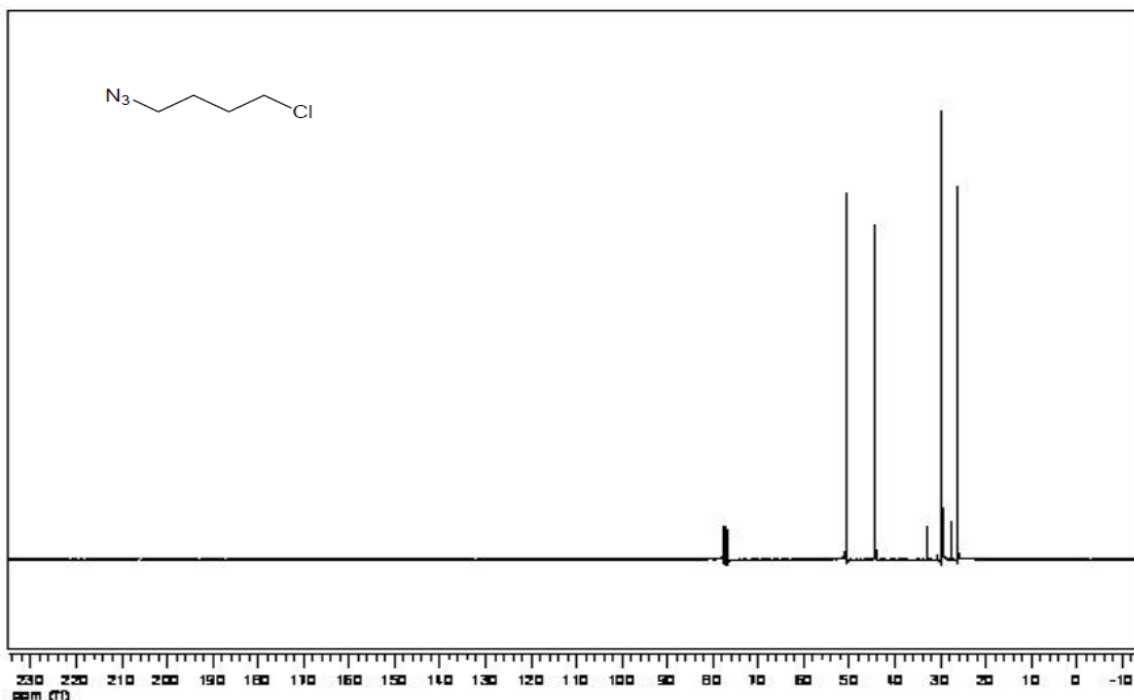
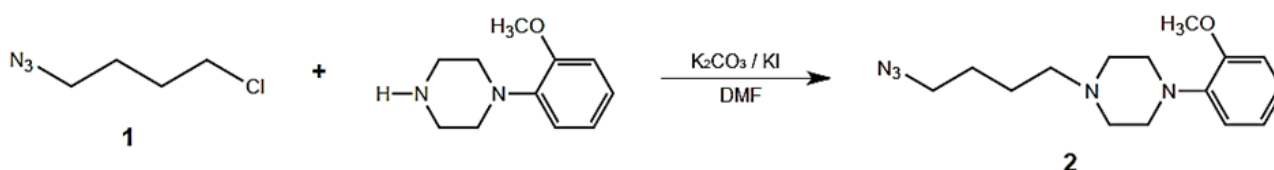


Figura 14. Espectro RMN-¹³C de 1-azido-4-clorobutano 1.

EM: 134 (M+1, 7%), 71 (39), 69 (31), 57.5 (100), 55.5 (44).

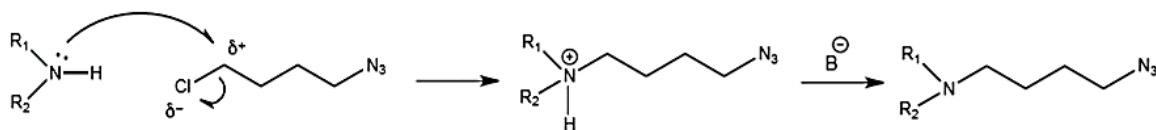
4.2 Obtención de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.



Esquema 13. Obtención de la 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.

La segunda etapa de reacción se lleva a cabo a través de la sustitución nucleofílica de haluros de alquilo por aminas, es un método ampliamente utilizado en el campo de la química orgánica sintética para la obtención de aminas terciarias partiendo de aminas primarias o secundarias, por lo que no resulta difícil encontrar bibliografía sobre diferentes metodologías aplicadas a la alquilación de arilpiperazinas. Muchas de ellas utilizan disolventes de mayor punto de ebullición que la acetona como DMF, acetonitrilo, o metilisobutilcetona. Estas reacciones transcurren en medio básico con trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico acuoso o hidruro sódico.^[31]

Las alquilaciones con haluros de alquilo primarios transcurren a través de un mecanismo tipo S_N2:



Esquema 14. Mecanismo de reacción S_N2 en la alquilación de aminas secundarias con haluros de alquilo

La piperazina **2** se obtiene utilizando K₂CO₃ como base y KI como catalizador en el seno de DMF a reflujo durante 16 horas con un rendimiento del 65% en una proporción equimolar de ambos reactivos.

Rto.= 65%

IR: ν_{\max} = 2812.7(O-C), 2090.4(C-N), 1499.4, 1449.2, 1238.1, 1140.7, 1026.9, 745.3 cm⁻¹.

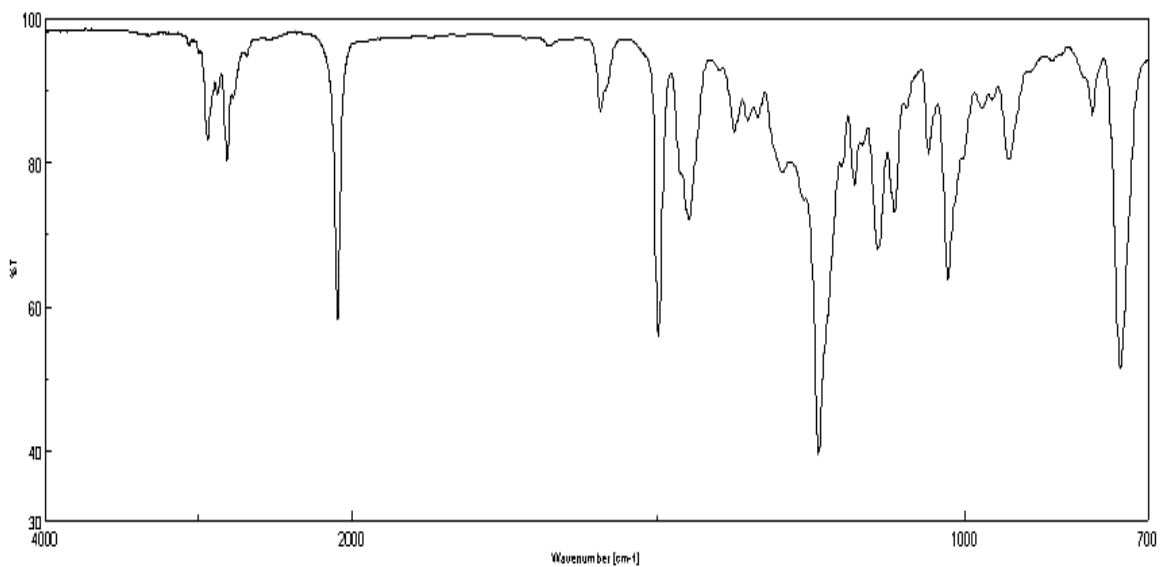


Figura 15. Espectro IR de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina **2**.

RMN-¹H: δ= 7.05-6.83 (m, 4H, fenilo); 3.84 (s, 3H, -OCH₃); 3.29 (t, 2H, -CH₂-N₃, J= 6.4 Hz); 3.09 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.64 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.42 (t, 2H, -CH₂-ompp, J= 7.1 Hz); 1.69-1.57 (m, 4H, -N₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-ompp) ppm.

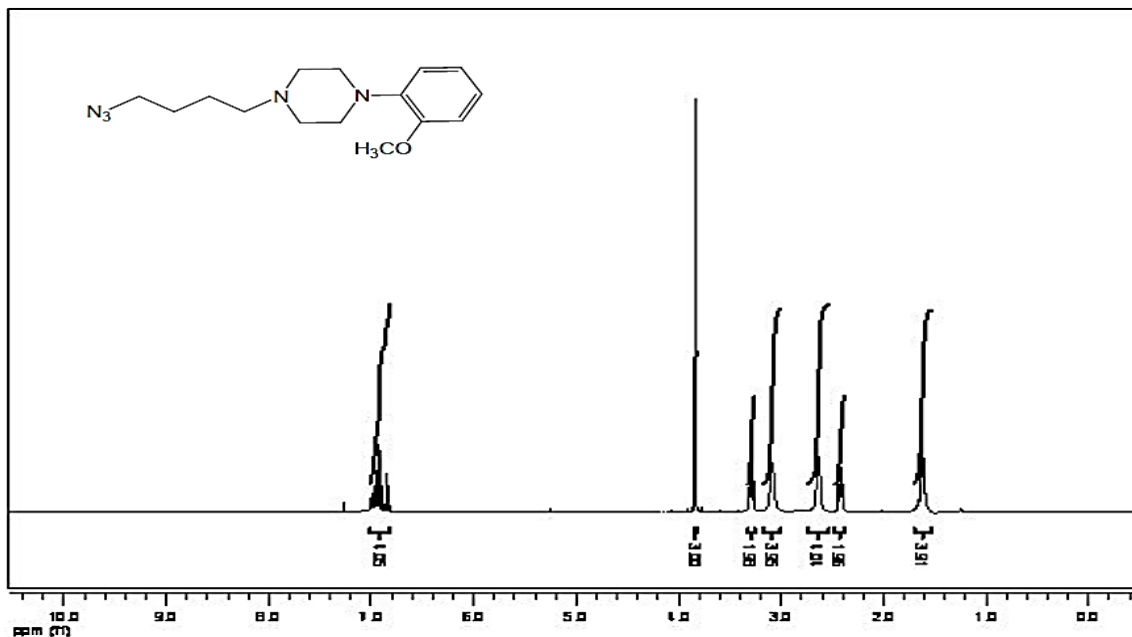


Figura 16. Espectro RMN-¹H de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.

RMN-¹³C: δ= 152.2, 141.3, 122.9, 120.9, 118.2, 111.1, 58.0, 55.3, 53.4, 51.4, 50.6, 26.9, 24.0 ppm.

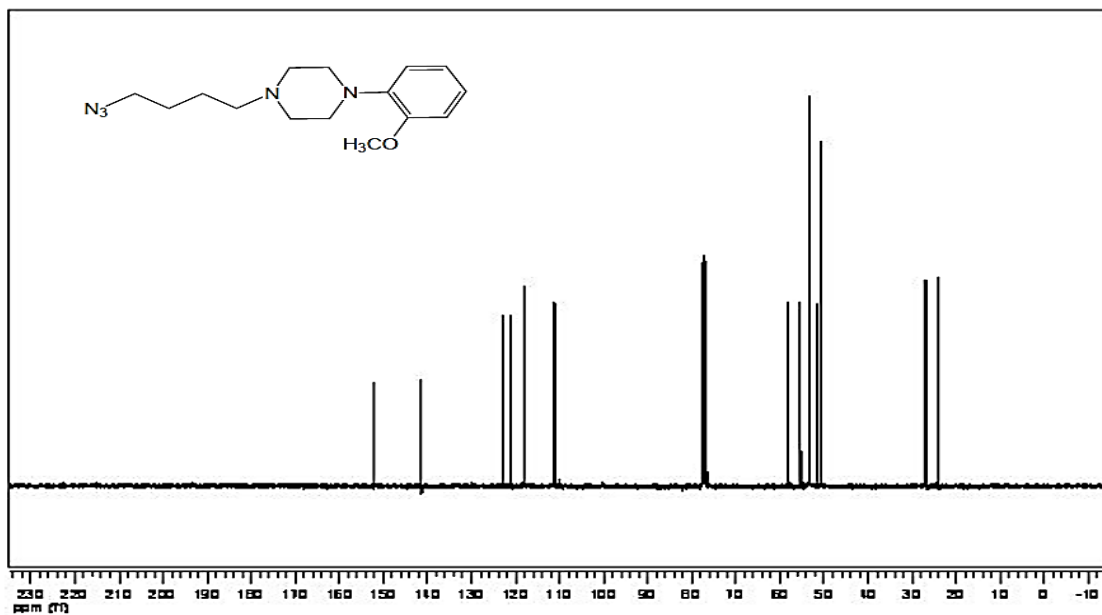
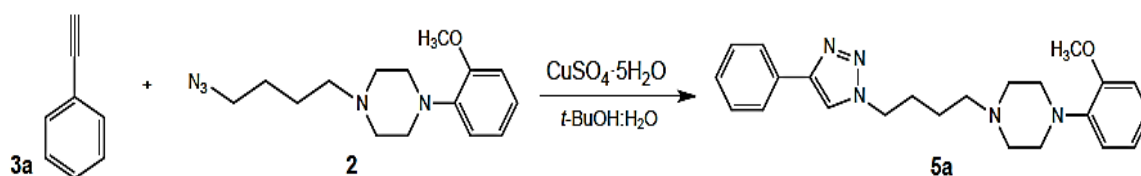


Figura 17. Espectro RMN-¹³C de 1-(4-azidobutil)-4-(2-metoxifenil)piperazina 2.

EM: 290 (M+1, 51%), 260 (75), 193 (80), 150 (41), 136 (53), 70 (100).

4.3 Obtención de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)-1h-1,2,3-triazol 5a por la RUTA A.



Esquema 15. Obtención del triazol 5a.

El catalizador de esta reacción es la especie Cu(I), obtenida por medio de un agente reductor a partir de sales de Cu(II).

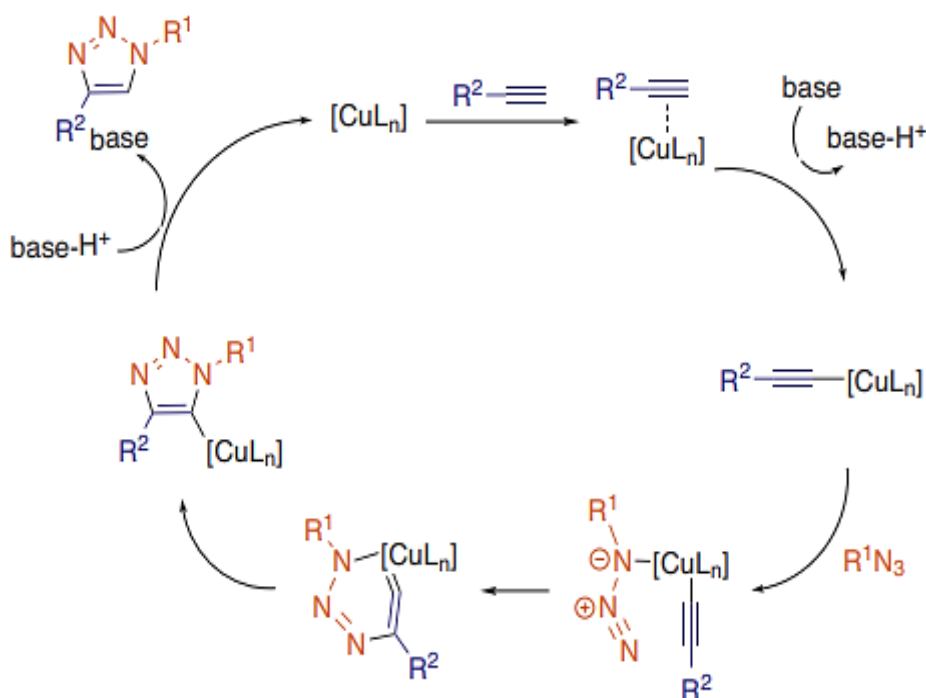
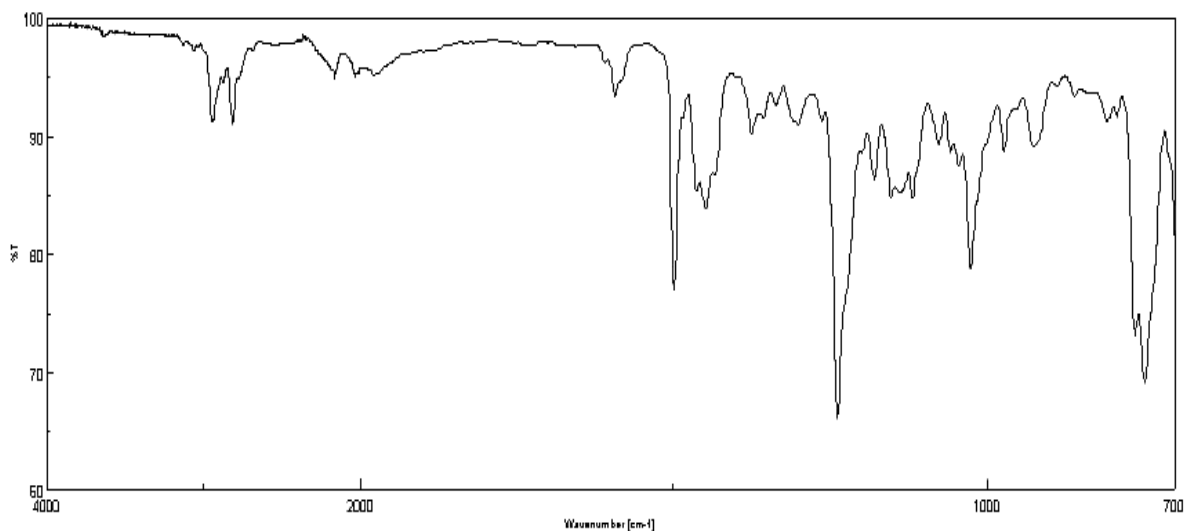


Figura 18. Ciclo catalítico propuesto para la cicloadición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

El ensayo permite obtener, tras 15 horas a temperatura ambiente, el triazol **5a** con un rendimiento del 73%. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo, ésta transcurre en solo 2 horas elevándose el rendimiento al 87% por efecto de la temperatura en la aceleración de la reacción y la total reactividad de los materiales de partida.

IR: ν_{\max} = 1499.4 (C=C y C-N), 1448.3 (N=N), 1238.1 (C-O-C), 1153.2, 1025.9, 748.2 cm-



1.

Figura 19. Espectro IR de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-butil)-1*H*-1,2,3-triazol **5a**.

RMN-¹H: δ= 7.81 (d, 2H, H₂ y H₆ del fenilo, J= 8.1 Hz); 7.76 (s, 1H, triazol); 7.75-7.36 (m, 2H, H₃ y H₅ del fenilo); 7.32-7.26 (m, 1H, H₄ fenilo), 6.99- 6-81 (m, 4H, fenilo-ompp-); 4.38 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J= 7.0 Hz); 3.81 (s, 3H, -OCH₃); 3.06 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.59 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.42 (t, 2H, -CH₂-ompp, J= 7.0 Hz); 1.97 (t, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-, J= 7.3 Hz); 1.56 (t, 2H, -CH₂-CH₂-ompp, J= 7.3 Hz) ppm.

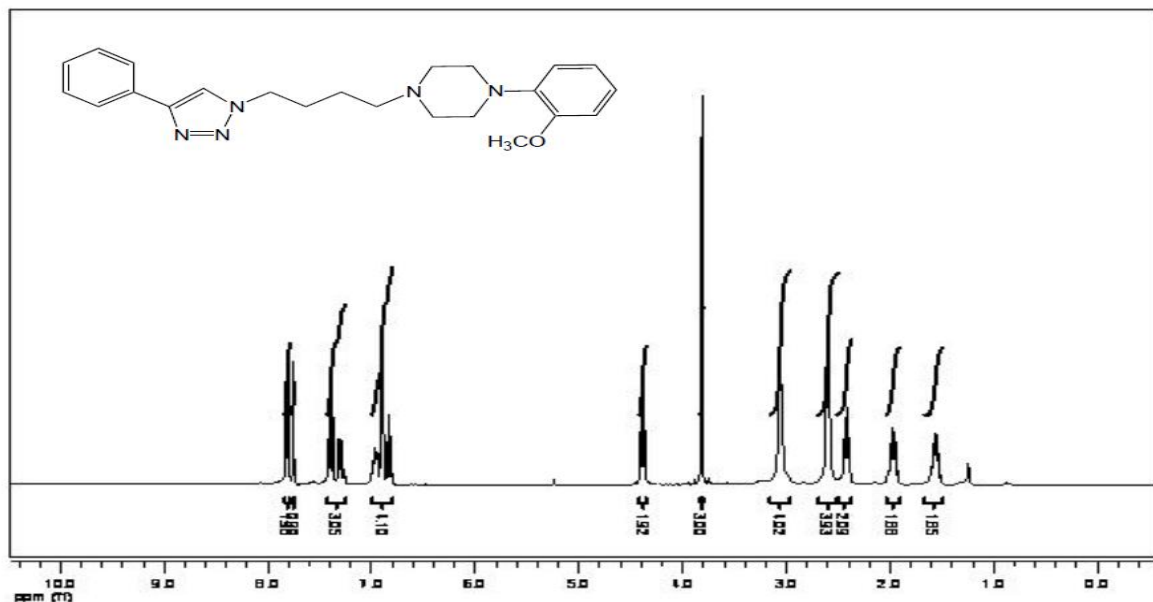


Figura 20. Espectro RMN-¹H de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-butil)-1H-1,2,3-triazol 5a.

RMN-¹³C: δ= 152.2, 141.2, 130.6, 128.8, 128.1, 125.7, 122.9, 120.9, 119.5, 118.2, 111.1, 109.9, 55.3, 53.4, 50.6, 50.3, 29.7, 28.3, 23.7 ppm.

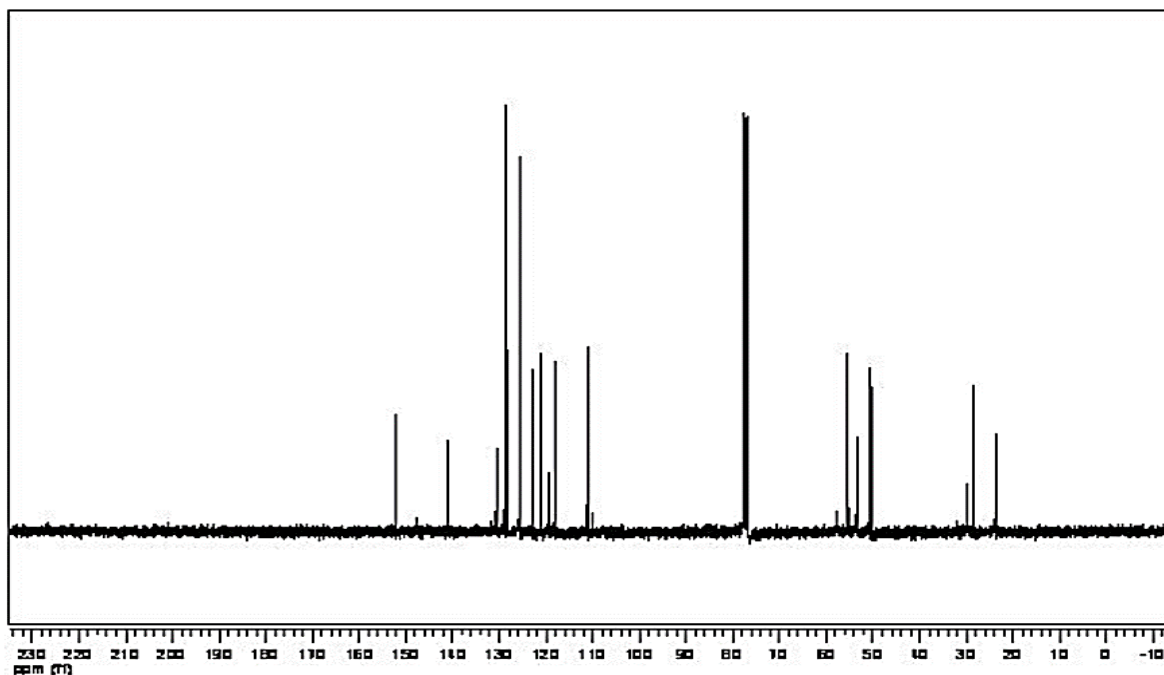
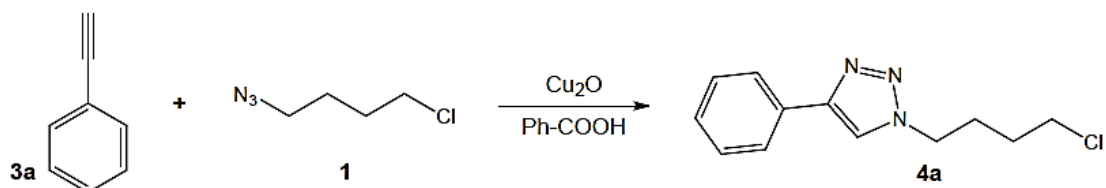


Figura 21. Espectro RMN-¹³C de 4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-butil)-1H-1,2,3-triazol 5a.

EM: 392.2 (M+1, 100%), 393.2 (44), 391.2 (46), 247 (58), 204 (22).

4.4 Obtención de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1h-1,2,3-triazol **4a** por la RUTA B.



Esquema 16. Obtención del triazol **4a**.

Se han ensayado nuevas variantes para la reacción de Huisgen catalizada por cobre, usando carboxilatos de cobre(I) como catalizadores altamente eficientes, produciendo la protonación de los intermedios del ciclo catalítico de forma muy eficaz.

La reacción de fenilacetileno con 4-clorobutilazida catalizada por óxido de cobre(I) y ácido benzoico se da empleando agua como medio de reacción:

Describen este tipo de reacción como “catalizada sobre agua”, y es que los ensayos a mayor escala mostraron que cuando se añadía los reactivos al medio se formaban dos fases líquidas: una fase orgánica de fenilacetileno que quedaba completamente rodeada por agua. Curiosamente, las partículas de óxido de cobre se acumulan en la interfase, quedando de este modo todos los reactivos en contacto. Pese a la heterogeneidad de este sistema, el grupo de Shao^[32] obtuvo el triazol esperado en un rendimiento cuantitativo.

El producto final precipita sobre las paredes del matraz de reacción, de modo que no se requiere ningún tipo de purificación; es una verdadera reacción click.

La formación del sistema 1,2,3-triazol se realiza por reacción de la azida **1** con fenilacetileno en presencia de Cu₂O y ácido benzoico, empleando agua como medio de reacción. Tras 30 minutos a temperatura ambiente obtuvimos el triazol **4a** con un rendimiento del 96%.

La estructura se caracterizó sin aplicar ninguna técnica de purificación a la muestra, confirmándose así la identidad del compuesto.

IR: ν_{\max} = 2955.4(C=C) fenilo, 1718.3, 1462.7(C=C y C-N), 1187.9, 1078.0, 760.8 cm^{-1} .

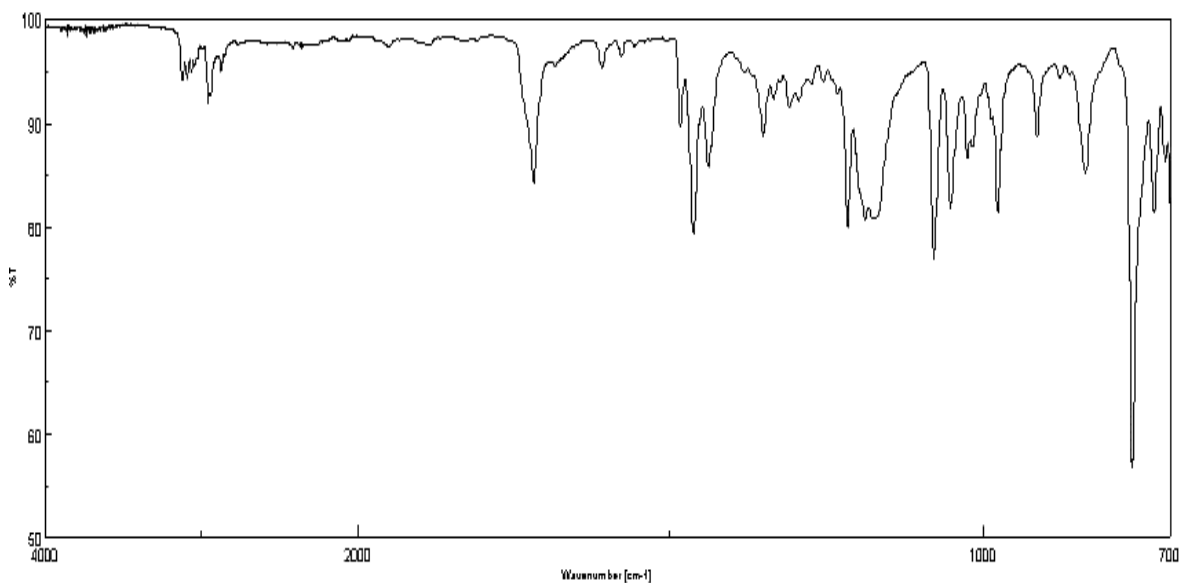


Figura 22. Espectro IR de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol 4a.

RMN-¹H: δ = 7.84-7.81 (m, 2H, H₂ y H₆ del fenilo); 7.77 (s, 1H triazol); 7.76-7.40 (m, 2H, H₃ y H₅ del fenilo), 7.36-7.31 (m, 1H, H₄ fenilo), 4.44 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J = 7.0 Hz); 3.57 (t, 2H, -CH₂-Cl, J = 6.2 Hz); 2.18-2.08 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-), 1.87-1.76 (m, 2H, -CH₂-CH₂-Cl) ppm.

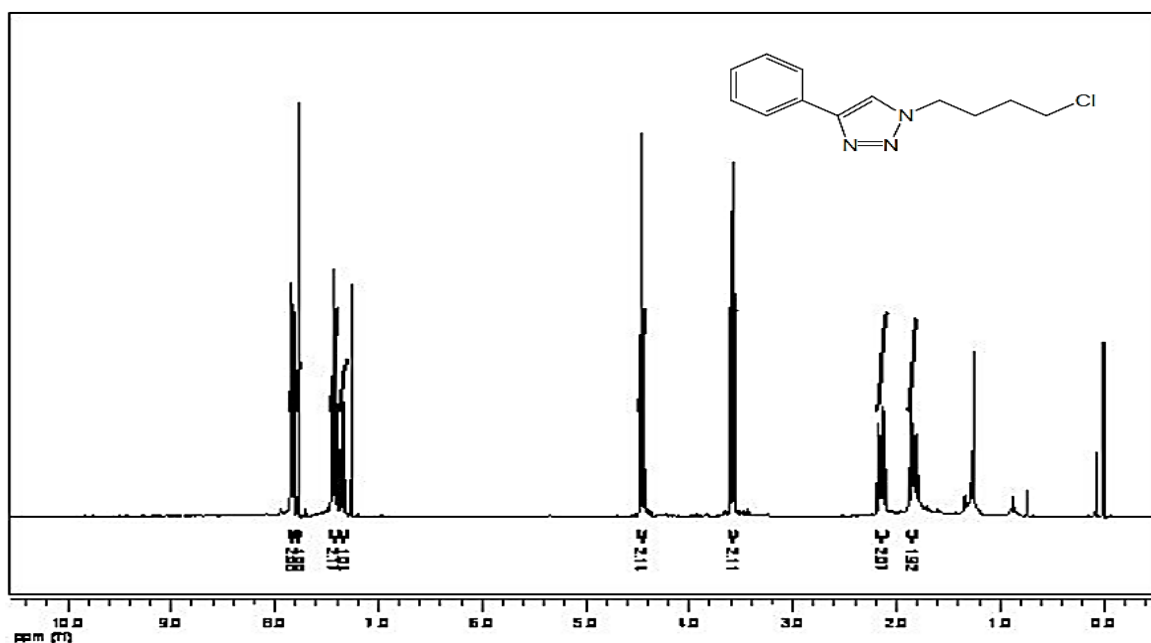


Figura 23. Espectro RMN-¹H de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol 4a.

RMN-¹³C: δ = 147.9, 130.5, 128.8, 128.2, 125.7, 119.4, 49.5, 43.9, 29.2, 27.6 ppm.

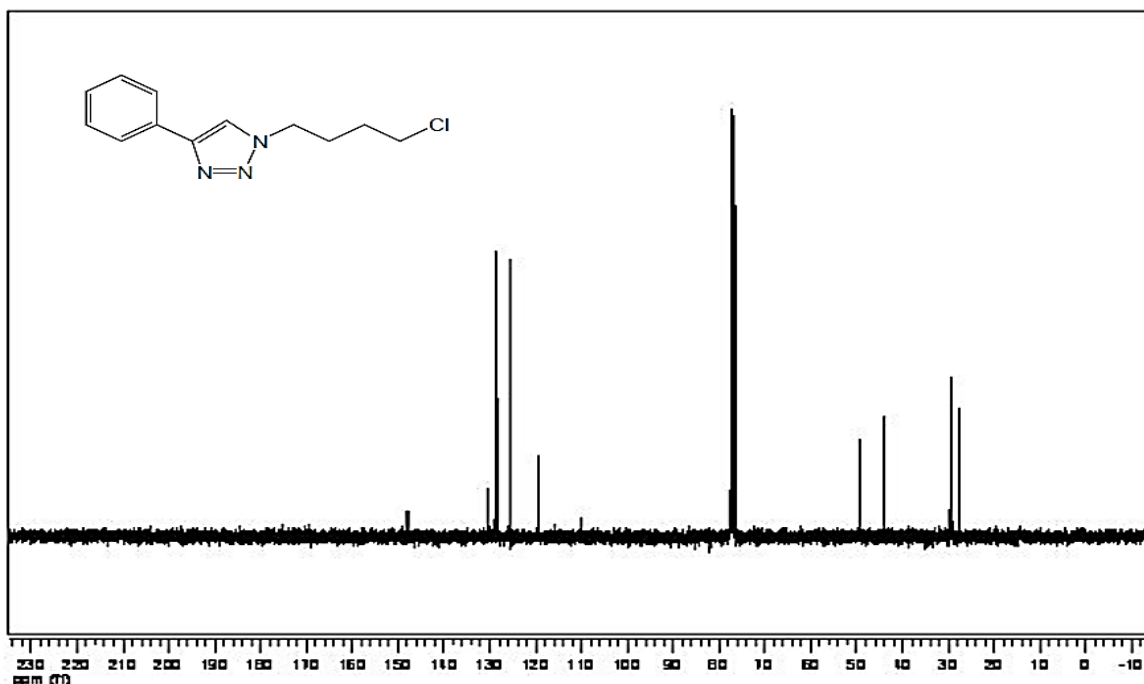
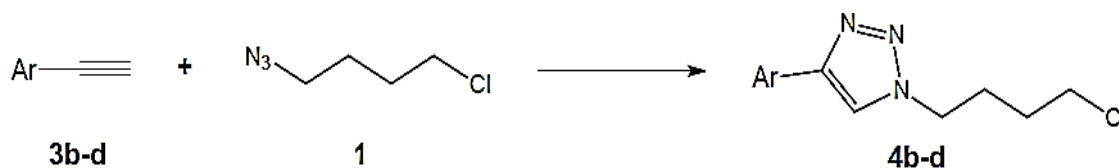


Figura 24. Espectro RMN-¹³C de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol 4a.

EM: 236 (M+1, 100%), 200 (55).

4.4.1 Obtención de 4-aryl-1-(4-clorobutil)-1h-1,2,3-triazoles 4b-d.



Esquema 17. Obtención de los triazoles 4b-d.

El método empleado en la síntesis del triazol **4a** en la *Ruta B* no pudo aplicarse a la serie de alquinos que utilizamos en este apartado del trabajo.

Mientras que el fenilacetileno es un líquido en condiciones normales – lo que posibilita la distribución de los reactivos en el matraz que hemos descrito en el apartado 3.3.1 – el resto de acetilenos a estudio (**3b-d**) son sólidos y precipitan en agua. Es por ello que se cambia el disolvente de reacción a un medio orgánico, de forma que se facilite el contacto entre los reactivos.

Existen varios ejemplos en la literatura que emplean un disolvente de naturaleza orgánica como medio para reacción de Huisgen catalizada por Cu(I). Se ha ensayado un método que emplea diclorometano con muy buenos rendimientos.^[33]

El diclorometano disuelve perfectamente los nuevos alquinos ofreciendo un medio de reacción más homogéneo que permite obtener el triazol **4b** y el **4d** con rendimientos del 94% y 53% respectivamente, cuyas estructuras fueron posteriormente confirmadas por RMN. Sin embargo, la reacción con el alquino **3c** en estas condiciones no permitió aislar el triazol esperado, por lo tanto se utiliza una mayor cantidad de catalizador presente en el medio de reacción.^[34]

En nuestros ensayos anteriores el catalizador de cobre está presente al 1% (equivalentes de Cu₂O / equivalentes de acetileno), este nuevo método se emplea un 10% de la misma relación con buenos rendimiento, logrando la síntesis del triazol a partir del alquino **3c**.

Los triazoles **4b-d** correspondientes pudieron ser aislados en los rendimientos descritos en la tabla 1, y fueron caracterizados confirmando así la identidad de los compuestos.

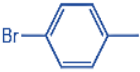
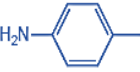
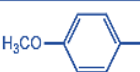
Ar	Método	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Tiempo	Rto.
3b 	Agitación Magnética	Ác.benzoico/ Cu ₂ O (1%)	CH ₂ Cl ₂	T.A.	85 min	94%
3c 	Agitación Magnética	Ác.benzoico/ Cu ₂ O (10%)	CH ₂ Cl ₂	T.A.	40 h	37%
3d 	Agitación Magnética	Ác.benzoico/ Cu ₂ O (1%)	CH ₂ Cl ₂	T.A.	72 h	53%

Tabla 1. Condiciones de reacción para los alquinos **4b-d**

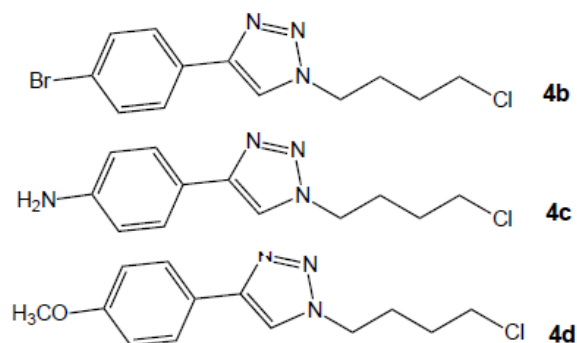


Figura 25. Triazoles 4b-d

➤ **4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4b.**

IR: ν_{\max} = 1447.3(C=C y C-N), 1066.4 (C-Br), 1010.5, 974.8, 813.8, 777.2 cm^{-1} .

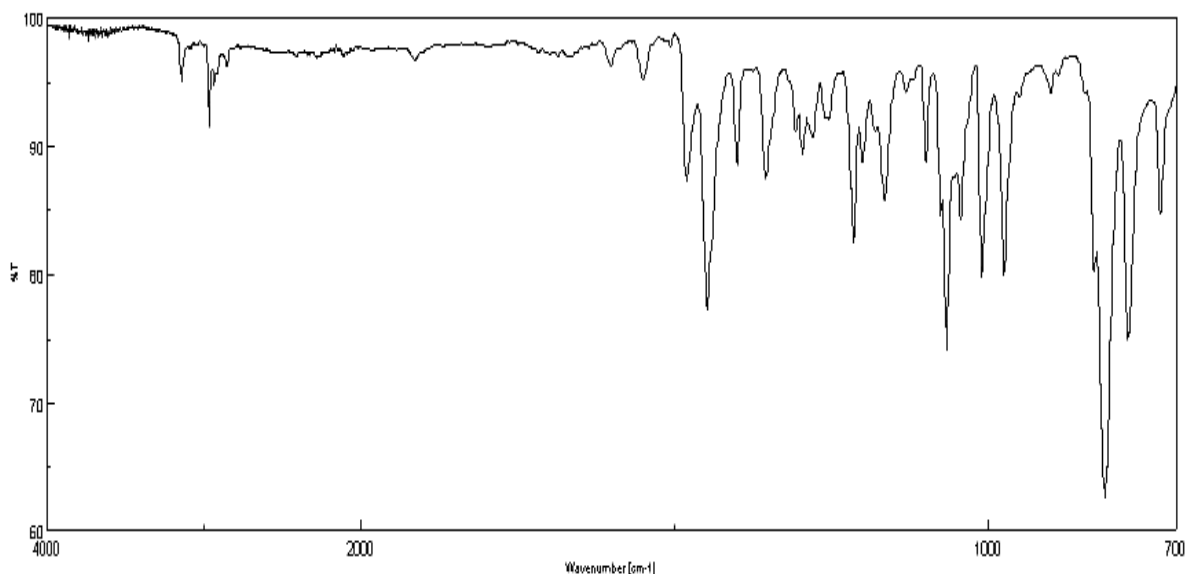


Figura 26. Espectro IR de 4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4b.

RMN- ^1H : δ = 7.77 (s, 1H, triazol); 7.71(d, 2H, H₂ y H₆ fenilo, J = 8.4 Hz); 7.55 (d, 2H, H₃ y H₅ fenilo, J = 8.4 Hz); 4.61 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J = 7.0 Hz); 3.59 (t, 2H, -CH₂-Cl, J = 6.3 Hz); 2.20-2.10 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-), 1.95-1.80 (m, 2H, -CH₂-CH₂-Cl) ppm.

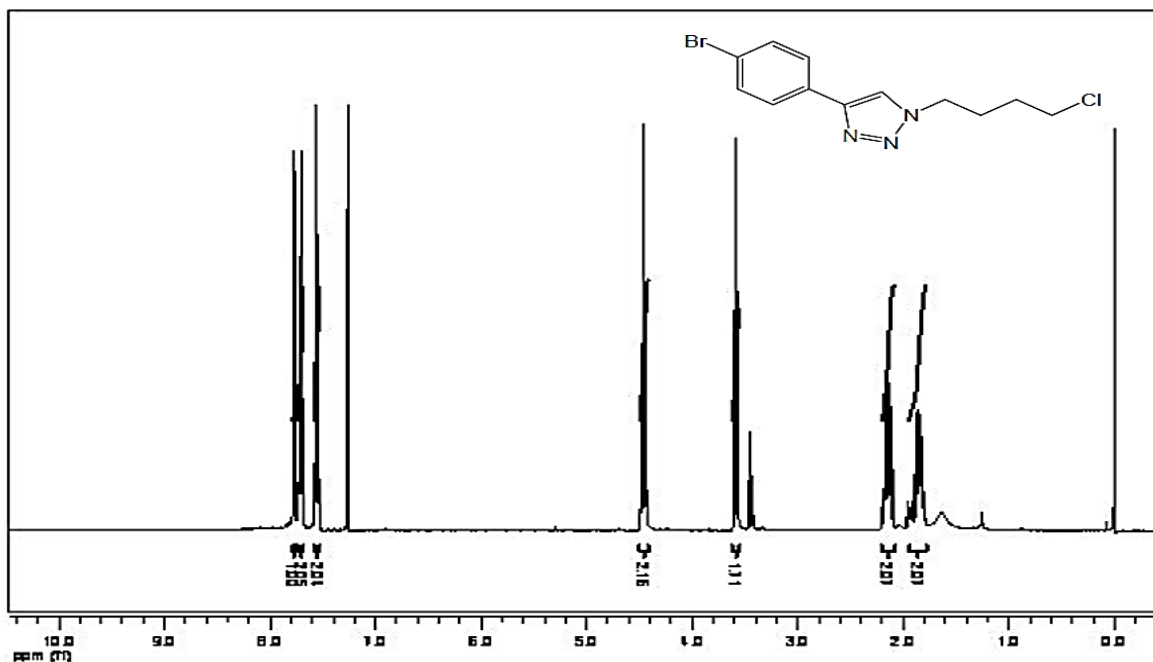


Figura 27. Espectro RMN- ^1H de 4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4b.

RMN-¹³C: δ = 131.9, 129.5, 127.2, 122.0, 119.5, 49.6, 43.9, 29.2, 27.5 ppm.

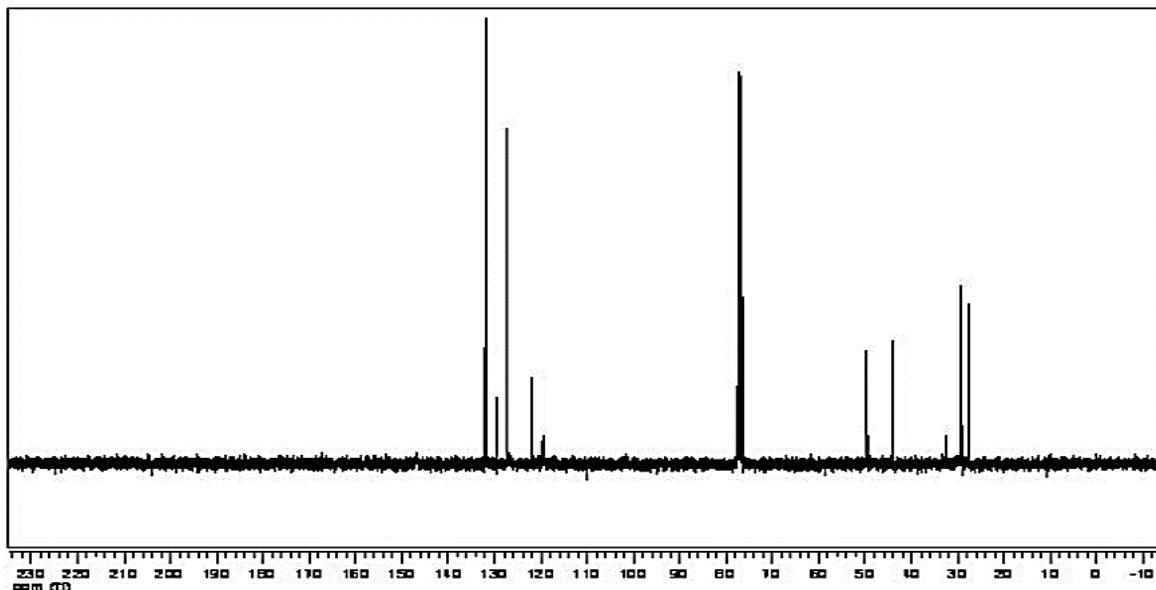


Figura 28. Espectro RMN-¹³C de 4-(4-bromofenil)-1-(4-clorobutil)-1*H*-1,2,3-triazol 4b.

EM: 316 (M+1, 100%), 318 (26), 317 (18), 314 (85), 315 (29), 314 (85), 92 (35), 56 (39).

➤ **4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1*H*-1,2,3-triazol 4c.**

IR: ν_{\max} = 3461.6 (-NH₂), 3368.1, 1625.7 (C=C), 1500.4 (N=N), 1294.9 (C_{Ar}-N), 1181.2, 1079.0, 825.4, 800.3, 724.1 cm⁻¹.

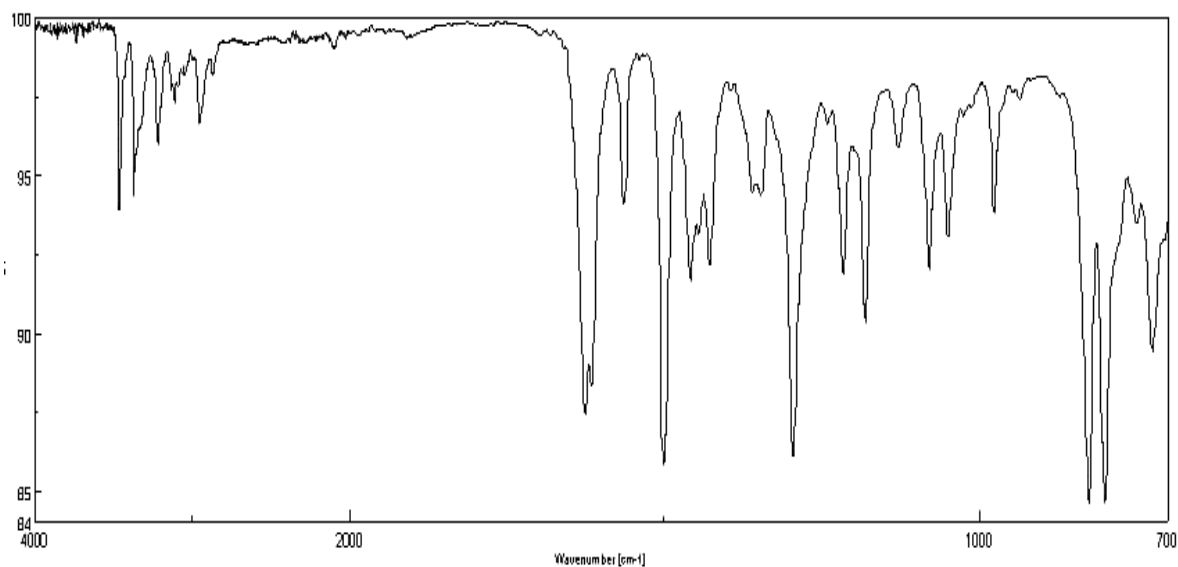


Figura 29. Espectro IR de 4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1*H*-1,2,3-triazol 4c.

RMN-¹H: δ= 7.63-7.59 (m, 3H, H₂ y H₆ anilina + triazol); 6.74-6.70 (m, 2H, H₃ y H₅ anilina); 4.40 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J= 7.0 Hz); 3.78 (s.an., 2H, -NH₂, intercambia en D₂O); 3.56 (t, 2H, -CH₂-Cl, J= 6.3 Hz); 2.14-2.05 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-), 1.85-1.78 (m, 2H, -CH₂-CH₂-Cl) ppm.

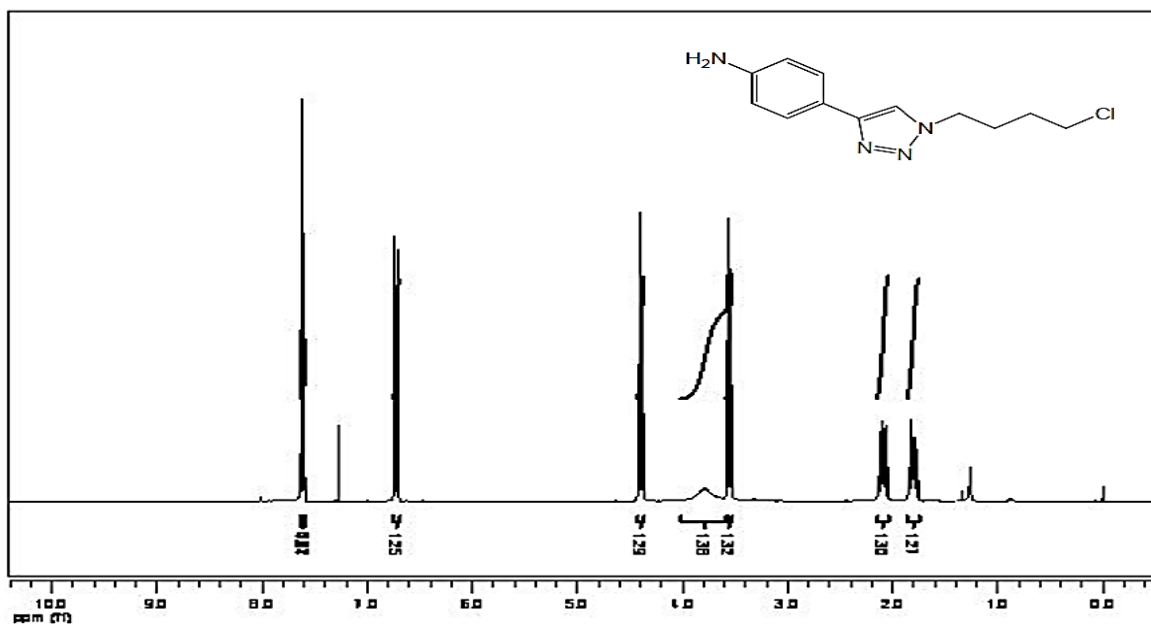


Figura 30. Espectro RMN-¹H de 4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4c.

RMN-¹³C: δ = 159.6, 147.7, 126.9, 123.3, 118.8, 114.2, 55.3, 49.4, 44.1, 29.2, 27.5 ppm.

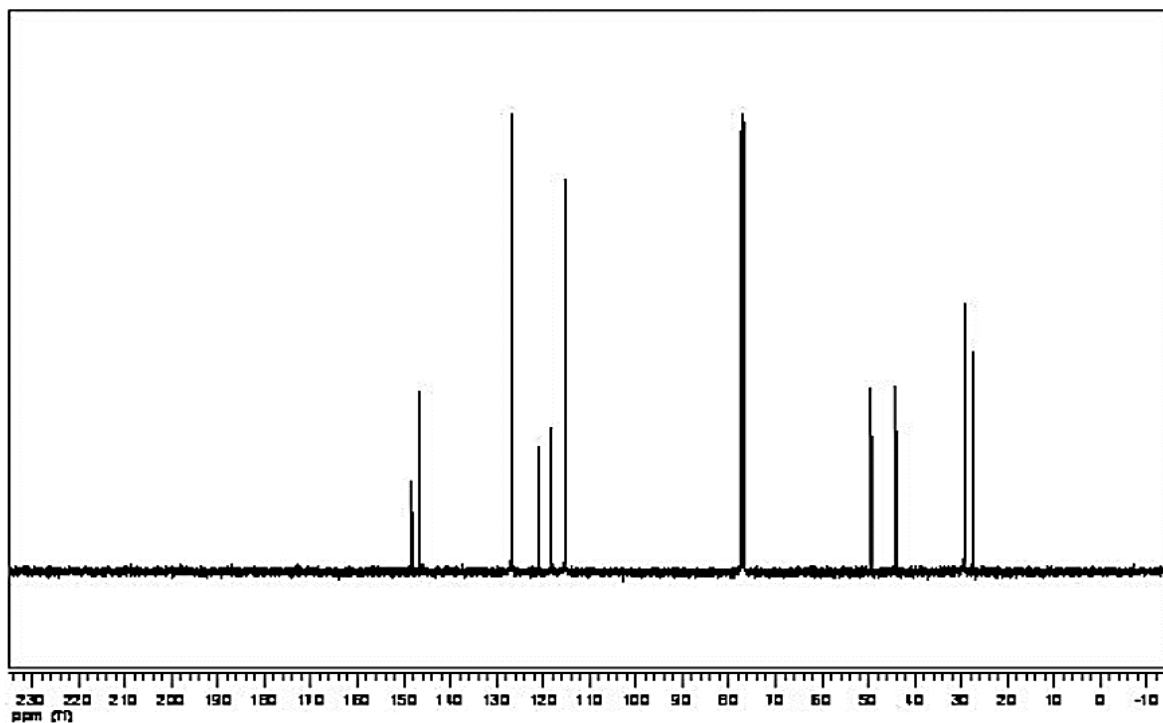


Figura 31. Espectro RMN-¹³C de 4-(4-aminofenil)-1-(4-clorobutil)-1*H*-1,2,3-triazol 4c.

EM: 251 (M+1, 100), 253 (32), 252 (25), 250 (35), 215 (35), 160 (63), 144 (35), 132 (41), 131 (44).

➤ **4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4d.**

IR: ν_{\max} = 1499.3 (C=C y C-N), 1442.5 (N=N), 1243.9 (C-O-C), 1172.5 (C_{Ar} -O), 1075.1, 1024.9, 976.8, 832.1, 818.8 cm^{-1} .

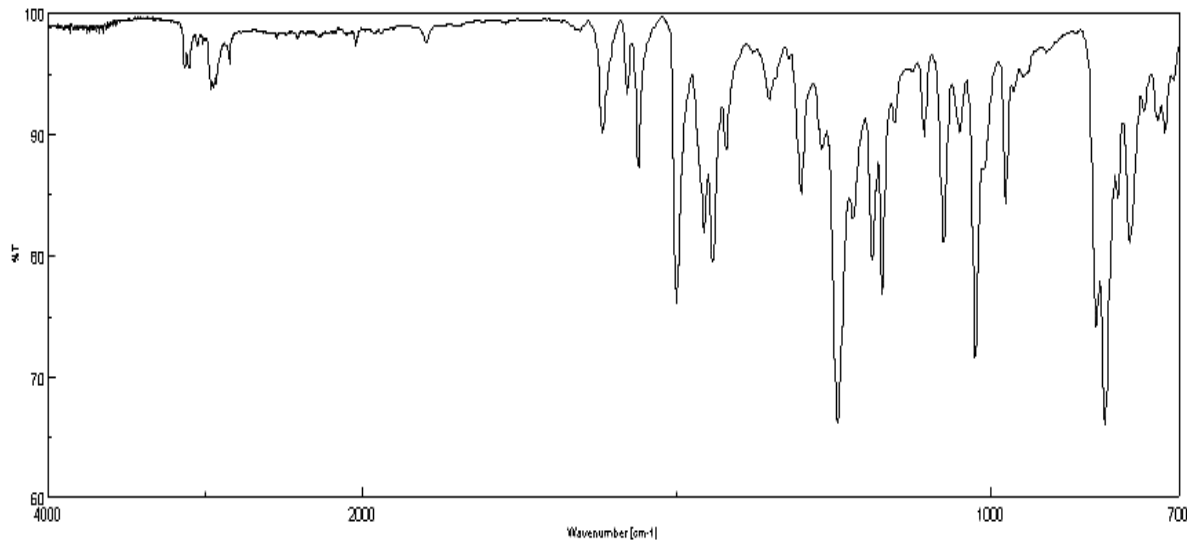


Figura 32. Espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4d.

RMN-1H: δ = 7.75 (d, 2H, H₂ y H₆ fenilo, J = 8.9 Hz); 7.67 (s, 1H, triazol); 6.96 (d, 2H, H₃ y H₅ fenilo, J = 8.8 Hz); 4.43 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J = 6.9 Hz); 3.84 (s, 3H, -OCH₃); 3.58 (t, 2H, -CH₂-Cl, J = 6.3 Hz); 2.18-2.08 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-), 1.94-1.79 (m, 2H, -CH₂-CH₂-Cl) ppm.

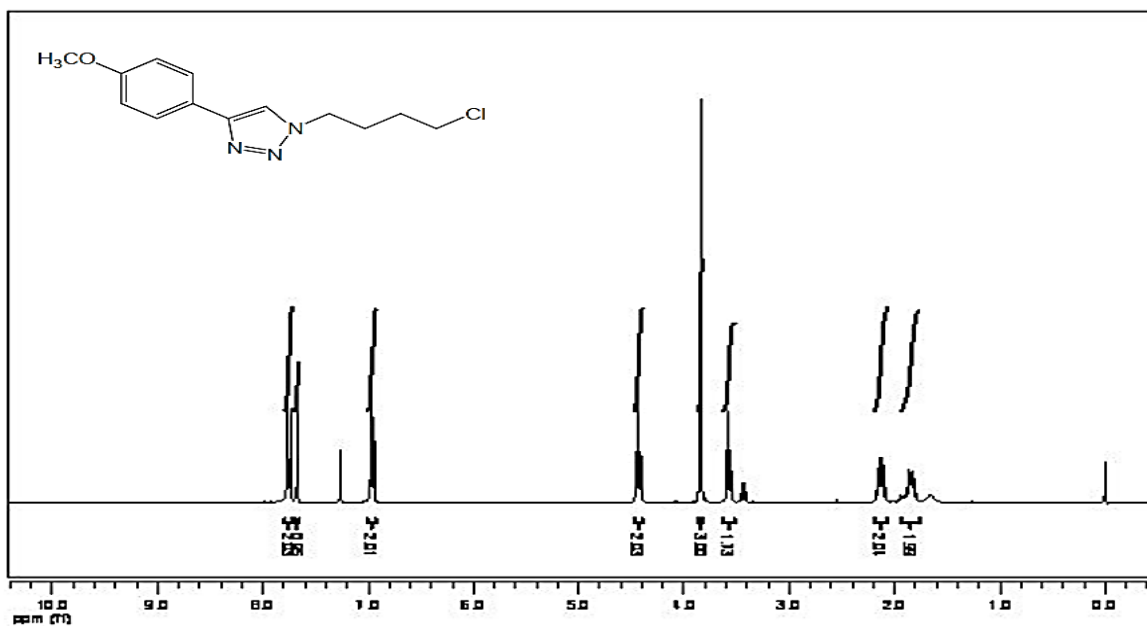


Figura 33. Espectro RMN-1H de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol 4d.

RMN-¹³C: δ = 159.6, 147.7, 126.9, 123.3, 118.8, 114.2, 55.3, 49.4, 44.1, 29.2, 27.5 ppm.

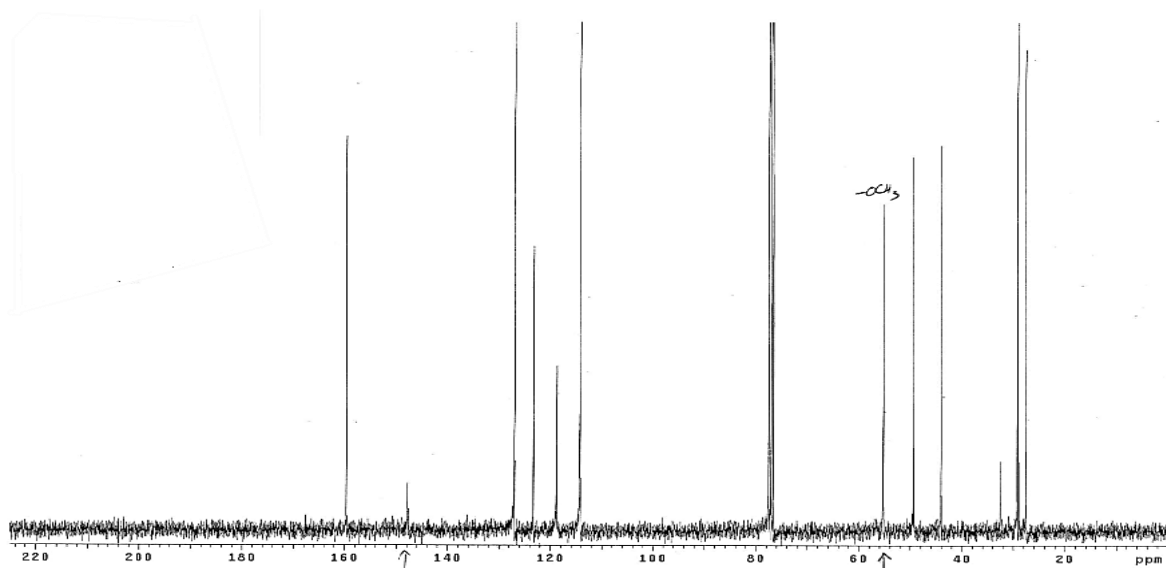
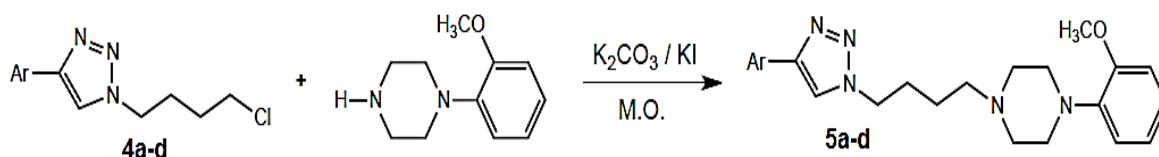


Figura 34. Espectro RMN-¹³C de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-clorobutil)-1*H*-1,2,3-triazol 4d.

EM: 251 (M+1, 100), 253 (32), 252 (25), 250 (35), 215 (35), 160 (63), 144 (35), 132 (41), 131 (44).

4.5 Obtención de 4-aryl-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)-1*h*-1,2,3-triazoles **5a-d**.



Esquema 18. Obtención de los triazoles **5a-d**.

Para llevar a cabo la alquilación de la 4-(2-metoxifenil)piperazina con los triazoles **4a-d**, se incluye la irradiación con microondas de la muestra en un intento por acelerar el tiempo de reacción.

El rendimiento obtenido en el ensayo realizado bajo microondas es ligeramente superior al conseguido con el método estudiado en la *Ruta A*. Sin embargo, la amplia reducción del tiempo de reacción es más que suficiente para justificar el uso del método con microondas como idóneo.

Las condiciones que se aplican a la batería de triazoles **4a-d** son:

- 130°C de temperatura.
- Irradiación con microondas a 100 W de potencia.
- DMF como medio de reacción.
- Catálisis básica de K_2CO_3 y KI.

Los triazoles preparados fueron los siguientes:

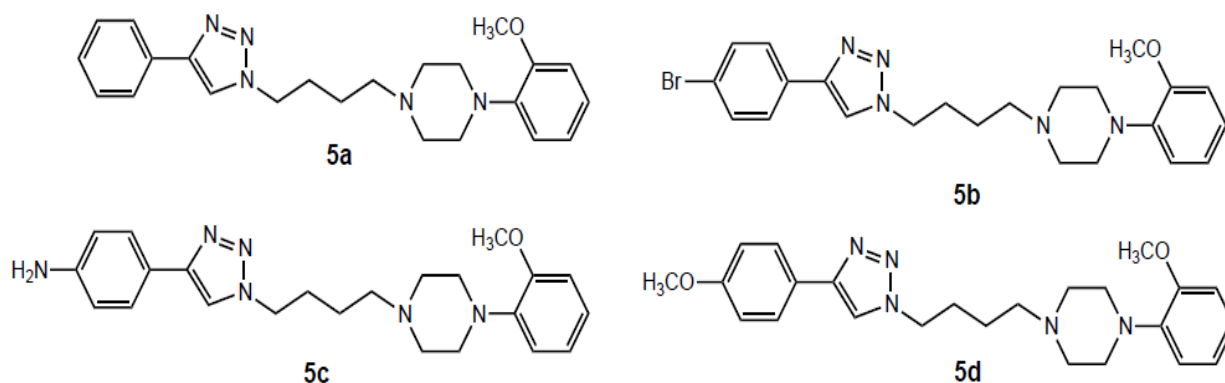
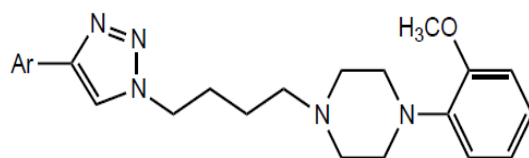


Figura 35. Batería final de triazoles **5a-d**

Los triazoles **5a-d** así obtenidos se aislaron de los crudos de reacción en los rendimientos descritos en la tabla 2.



Ar	Tiempo	Rendimiento	Rto. Global
	30 min	94%	70%
	30 min	81%	70%
	45 min	55%	19%
	30 min	80%	39%

Tabla 2. Rendimientos de los triazoles **5a-d** obtenidos.

➤ **4-fenil-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol 5a.**

*Ver apartado 4.3

➤ **4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol 5b.**

IR: ν_{\max} = 1498.4 (C=C y C-N), 1462.7 (N=N), 1237.1 (C-O-C), 1222.6 (C_{Ar}-O), 822.5, 745.4 cm^{-1} .

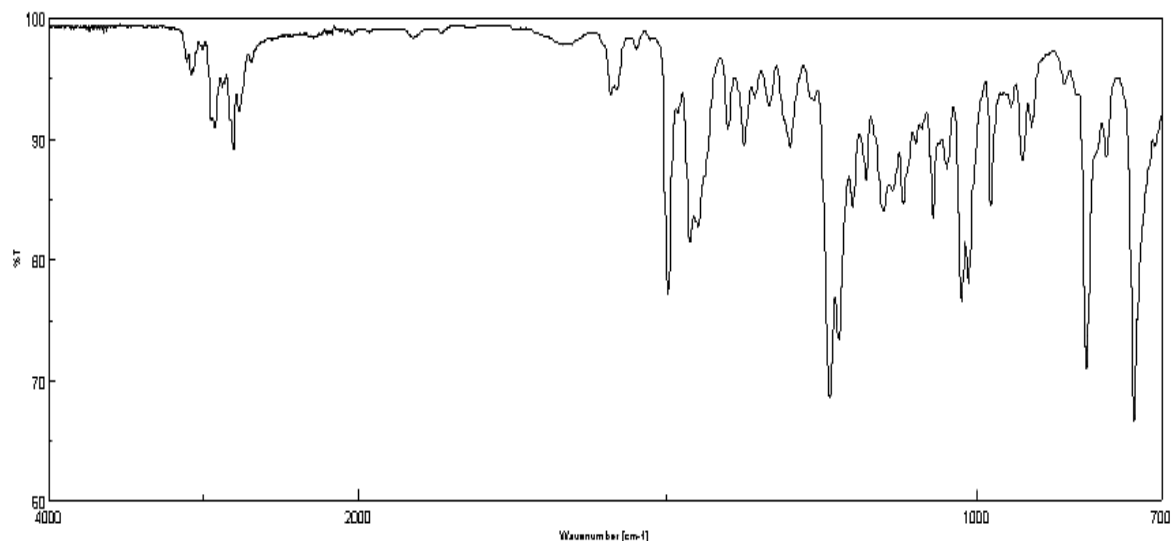


Figura 36. Espectro IR de 4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) butil)-1H-1,2,3-triazol 5b.

RMN-¹H: δ= 7.75 (s, 1H, triazol); 7.69 (d, 2H, H2 y H6 fenilo-Br, J= 8.7 Hz); 7.53 (d, 2H, H3 y H5 fenilo-Br, J= 8.7 Hz); 6.95-6.85 (m, 4H, fenilo-ompp); 4.42 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J= 7.1 Hz); 3.84 (s, 3H, -OCH₃); 3.06 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.61 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.43 (t, 2H, -CH₂-ompp, J= 7.2 Hz); 2.05-1.95 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-); 1.62-1.55 (m, 2H, -CH₂-CH₂-ompp) ppm.

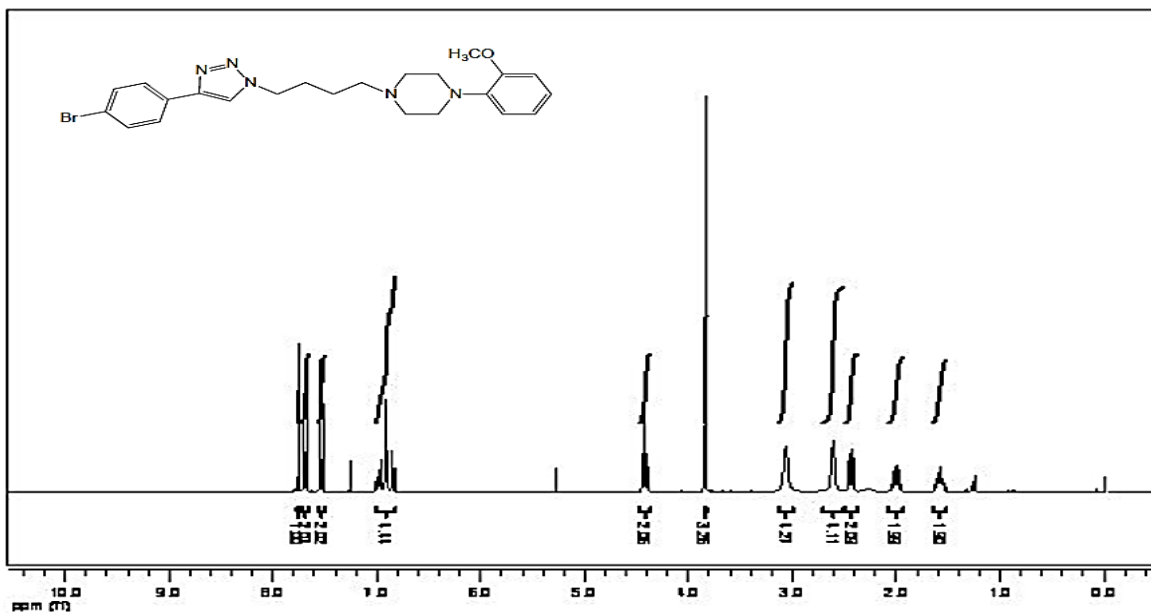


Figura 37. Espectro RMN-¹H de 4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1*H*-1,2,3-triazol 5b.

RMN-¹³C: δ= 152.2, 146.7, 141.2, 132.0, 129.7, 127.2, 123.0, 122.0, 121.0, 119.6, 118.2, 111.2, 57.7, 55.3, 53.4, 50.6, 50.3, 28.3, 23.7 ppm.

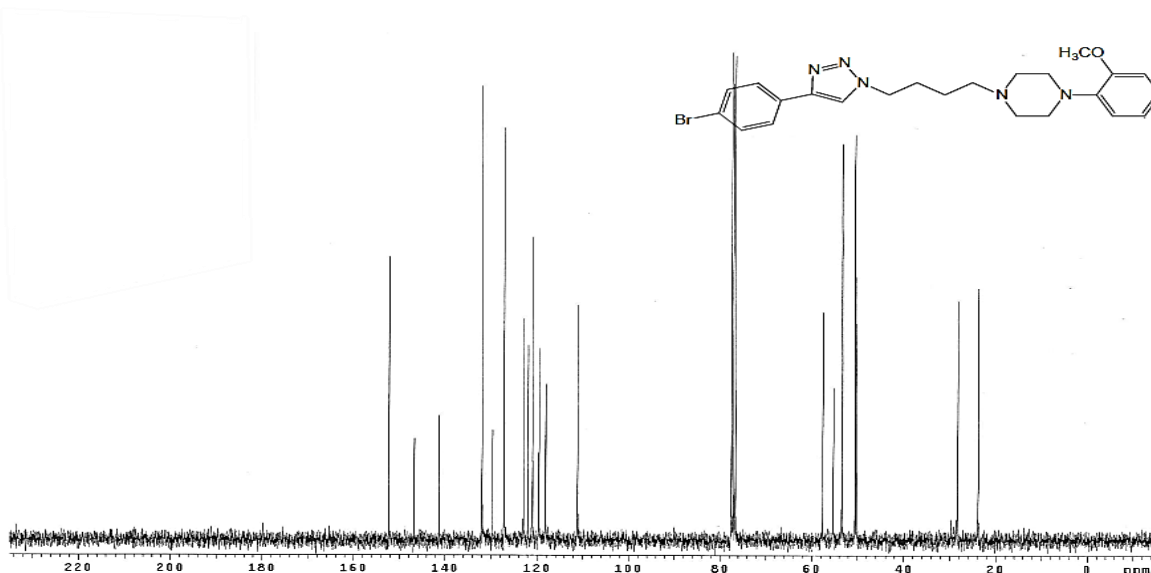


Figura 38. Espectro RMN-¹³C de 4-(4-bromofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)butil)-1*H*-1,2,3-triazol 5b.

EM: 470.2 (M+1, 74), 472.2 (65); 471.2 (58), 469.2 (50), 247.3 (96), 205.2 (100), 164.1 (52), 150.1 (49).

➤ **4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1*H*-1,2,3-triazol 5c.**

IR: ν_{\max} = 1616.1(C=C), 1498.4 (N=N), 1239.0 (C_{Ar}-N), 1022.1 (C-O), 750.2 cm⁻¹.

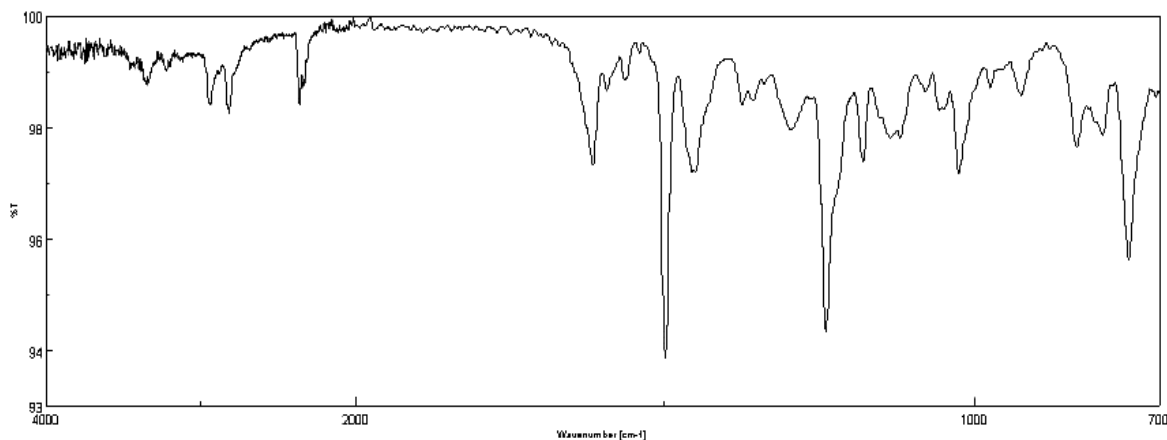


Figura 39. Espectro IR de 4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1*H*-1,2,3-triazol 5c.

RMN-¹H: δ = 7.63-7.59 (m, 3H, triazol + H₂ y H₆ -fenilo-NH₂); 7.02-6.84 (m, 4H, fenilo); 6.74-6.70 (m, 2H, H₃ y H₅ -fenilo-NH₂); 4.40 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J = 7.1 Hz); 3.85 (s, 3H, -OCH₃); 3.70 (s.an., 2H, -NH₂, intercambia en D₂O); 3.07 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.62 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-Nfenilo); 2.44 (t, 2H, -CH₂-ompp, J = 7.4 Hz); 2.04-1.94 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-); 1.63-1.53 (m, 2H, -CH₂-CH₂-ompp) ppm.

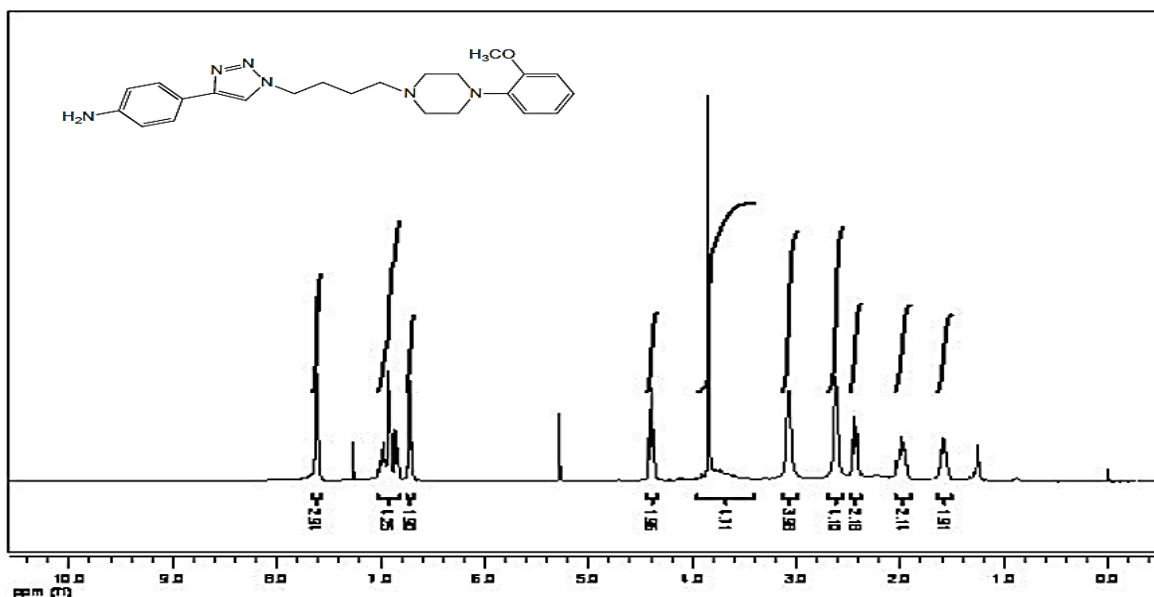


Figura 40. Espectro RMN-¹H de 4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1*H*-1,2,3-triazol 5c.

RMN-¹³C: δ = 152.2, 148.1, 146.5, 141.2, 126.9, 122.9, 121.1, 121.0, 118.2, 115.2, 113.7, 111.2, 57.7, 55.3, 53.4, 50.5, 50.1, 28.3, 23.7 ppm.

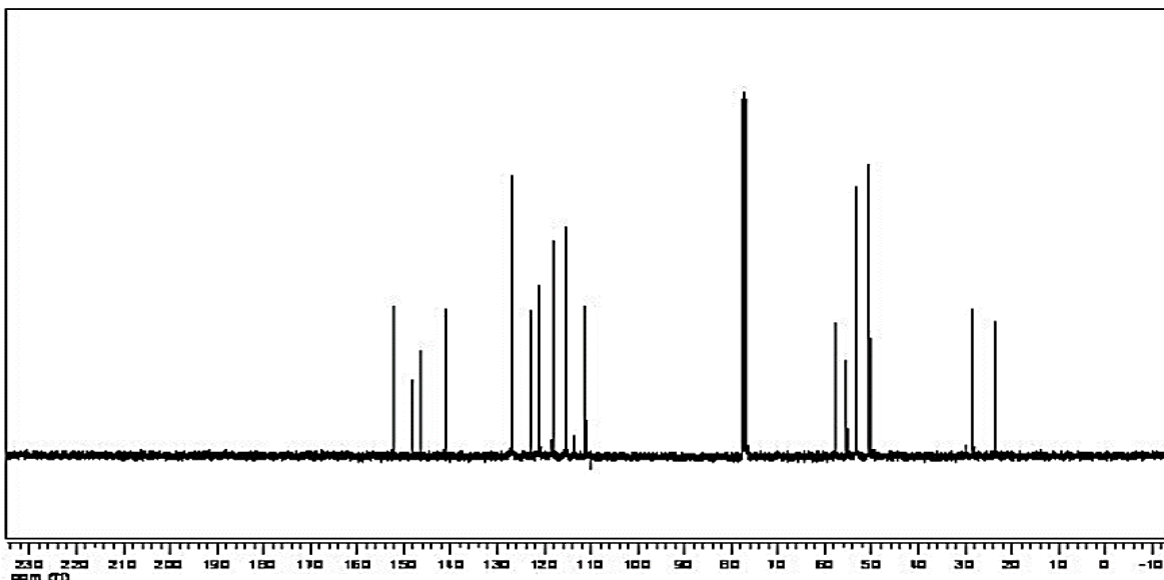


Figura 41. Espectro RMN-¹³C de 4-(4-aminofenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-*1H*-1,2,3-triazol 5c.

EM: 407.1 (M+1, 35); 256.9 (30); 246.9 (100); 204.8 (47); 163.7 (36).

➤ **4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-*1H*-1,2,3-triazol 5d.**

IR: ν_{\max} = 1498.4 (C=C y C-N), 1238.1 (C-O-C), 1179.3 (C-O), 1027.9, 830.2, 747.3 cm⁻¹.

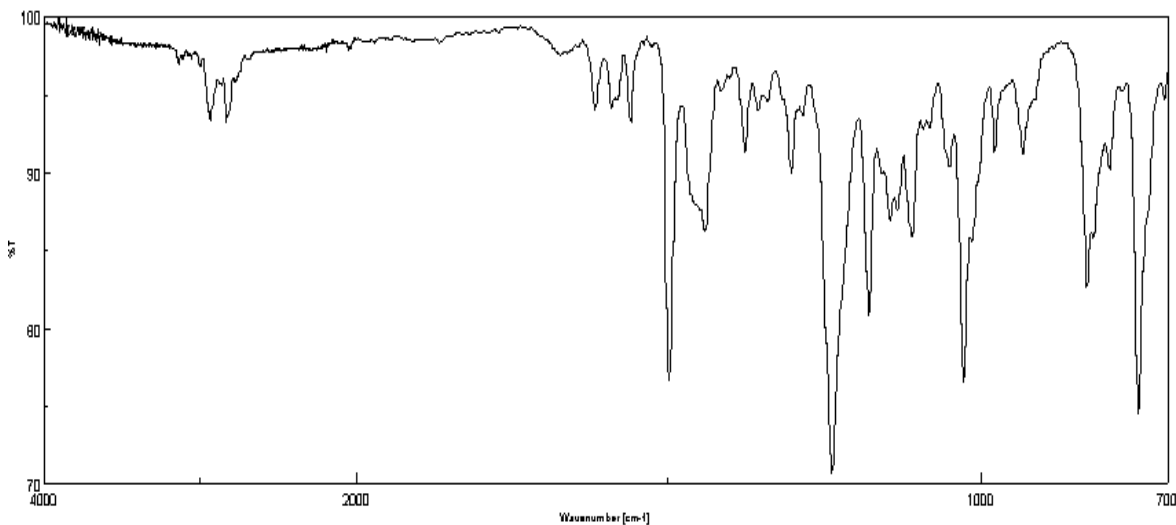


Figura 42. Espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-*1H*-1,2,3-triazol 5d.

RMN-¹H: δ = 7.76 (d, 2H, H₂ y H₆ fenilo-triazol, J= 8.9 Hz); 7.68 (s, 1H, triazol); 6.99-6.84 (m, 6H, H₃ y H₅ fenilo-triazol + fenilo-piperazina); 4.43 (t, 2H, -CH₂-triazol-, J= 7.1 Hz); 3.84 (d, 6H, -OCH₃x2, J= 3.6 Hz); 3.08 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.62 (s.an., 4H, -N-(CH₂-CH₂)₂-N-fenilo); 2.45 (t, 2H, -CH₂-ompp, J= 7.2 Hz); 2.06-1.96 (m, 2H, -CH₂-CH₂-triazol-); 1.62-1.57 (m, 2H, -CH₂-CH₂-ompp) ppm.

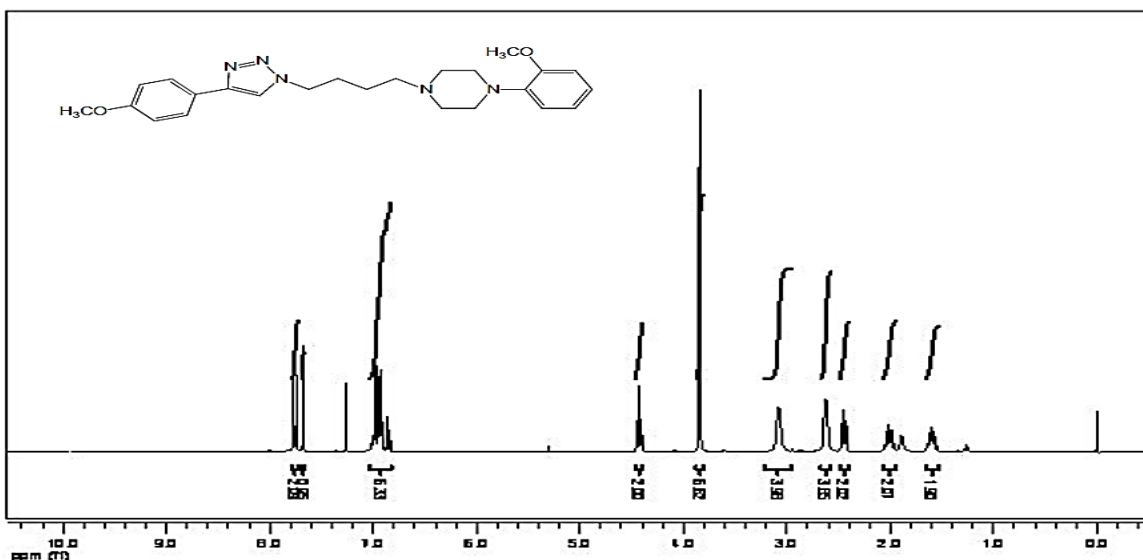


Figura 43. Espectro RMN-¹H de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol 5d.

RMN-¹³C: δ = 159.5, 152.2, 147.6, 141.3, 127.0, 123.4, 122.9, 121.0, 118.7, 118.1, 114.2, 111.2, 57.7, 55.3, 53.4, 50.6, 50.2, 28.3, 23.8 ppm.

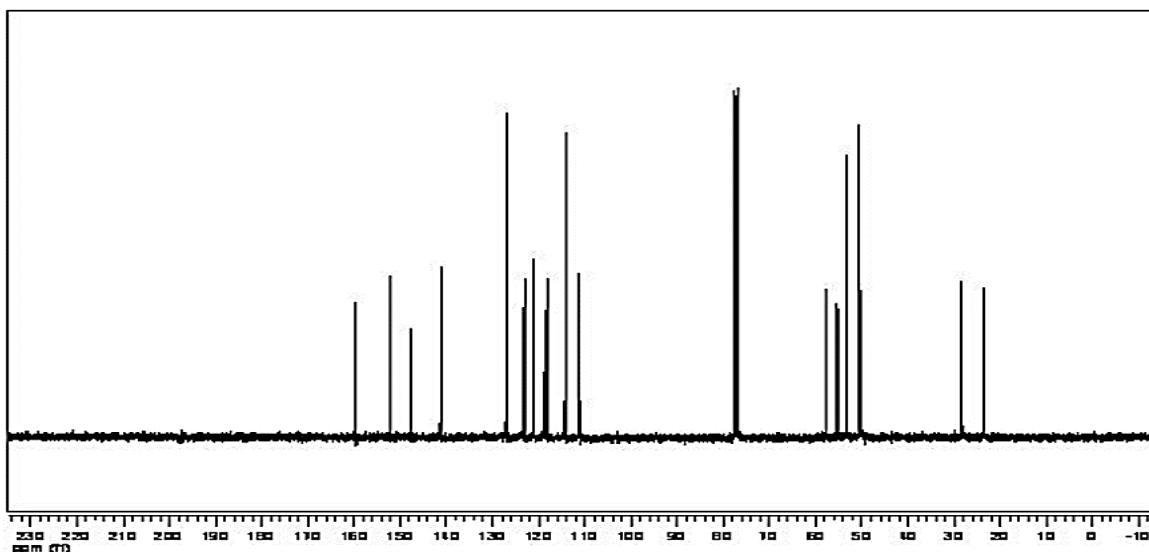


Figura 44. Espectro RMN-¹³C de 4-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol 5d.

EM: 422.1(M+1, 46), 421.1 (30), 246.9 (100), 204.8 (60), 163.7 (43); 134.7 (48); 83.9 (37).

5. CONCLUSIONES

- Una nueva serie de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos **5a-d** fueron sintetizados a partir de un proceso corto y eficiente asistido por microondas a través de una ruta general de síntesis que incluye dos *Rutas A* y *B* con un rendimiento global entre un 19% y un 70%.
- El rendimiento obtenido en el ensayo realizado bajo microondas en la *Ruta B* es ligeramente superior al conseguido con el método estudiado en la *Ruta A* pero la amplia reducción del tiempo de reacción de horas a minutos permite justificar su uso en la síntesis de los compuestos finales **5a-d**.
- Una etapa clave en el proceso sintético fue emplear la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I) para la obtención del anillo triazólico. Esta reacción se incluye en el marco de la química *click* y ha proporcionado los triazoles **4a-d** con rendimientos entre el 37% y el 96%.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1a] Manoach, D. S. *Schizophr. Res.* **2003**, 660, 285. [1b] Micheli, F; Bonanomi, G; Blaney, F.E.; Braggio, S. et al. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5076. [1c] Ortega, R.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Masaguer, C.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2670.
- [2] a) Di Chira, Gaetano, Dopamine in the CNS, Vol I, Chapter 1 pág 1, Springer-Verlag Ed, Berlin-Heidelberg, **2002**; b) Marsden, C.A. Br. *J. Pharmacol.* **2006**, 147, 136.
- [3] Feldman, R. S.; Meyer, J. S.; Quenzer, L. F. *Principles of neuropsychopharmacology*, Sunderland, Sinauer **1997**, 277-344.
- [4] Bahena Trujillo, R., Flores, G., & Arias Montaña, J. **2000**. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomédica*, (vol 11), 40-41.
- [5] Albanese, A.; Altavista, C.; Rossi, P. *J. Neural. Transm.* **1986**, [suppl] 22, 3.
- [6] Seeman P., Van Tol H.H.M., *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, 15, 264.
- [7] Berridge, K.C. *Psychopharmacol. (Berl)*. **2007**, 191, 391.
- [8] Cavallotti C., Frati A.; Cavallotti D.; Tranquilli Fm. Dopaminergic Receptors In Rat Dura Mater: Pharmacological Characteristics. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology* **2004**, 31,190–194.
- [9] Dziejzicka-Wasylewska M.; Faron-Grecka A.; Andrecka J. Fluorescence Studies Reveal Heterodimerization of Dopamine D1 and D2 Receptors in the Plasma Membrane. *Biochemistry*, **2006**, 45 (29), 8751-8759.
- [10] Hoenicka J.; Aragu M.; Ponce G.; From Dopaminergic Genes To Psychiatric Disorders. *Neurotoxicity Research*, **2007**, (11-1), 61-71.
- [11] Missale C.; Nash S.R.; Robinson S.W.; Jaber M.; Caron M.G. *Physiological Rev.* **1998**, 78, 189.
- [12] Varady Hobrath J.; Shaomeng W. Computational Elucidation Of The Structural Basis Of Ligand Binding To The Dopamine 3 Receptor Through Docking And Homology Modeling *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4470-4476.
- [13] Heidbreder C.A.; Gardner E.L.; Xi Z.X.; Thanos P.K.; Mugnaini M.; Hagan J.J.; Ashby J.C.R. *Brain Research Rev.* **2005**. 49, 77.
- [14] Peeters, M.; Giuliano, F. *Neurosc. Biobehav. Rev.* **2008**, 32, 438.

- [15] a) Crow, T.J. *Br. Med. J.* 1980, 280, 66; b) Marino, M. J.; Knutsen, L.J.S.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1077.
- [16] Gold, J.M. *Schizophr. Res.* **2004**, 72, 21.
- [17] Kim, D.H.; Maneen, M.J.; Stahl, S.M. *Neurotherapeutics*, **2009**, 6, 78.
- [18] Rowley, M.; Bristow, L.; Hutson, P. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 477.
- [19] Creese, I.; Buró, D.R.; Zinder, S.H. *Science*, 192, 481, **1976**.
- [20] a) Horn, A. S.; Korf, J.; Westering, B. H. C.; (ed.) *The neurobiology of dopamine*, Academic Press, London, **1979** b) Kaiser, C.; Setter, P. E.; Wolf, M. E.; (ed) *Burger's Medicinal Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, Part III, 5th edn.,**1994**, 195 c) Seeman, P.; *Pharmacol. Rev.* **1980**, 32, 229 d) Iversen, L. L.; *Science* **1975**, 188, 1084 e) Meltzer, H. Y.; *Schizophr. Bull* **1980**, 6, 456 f) Horn, A. S.; Snyder, S. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1971**, 68, 2325 f) Abu-Akel. A.; *Medical Hypotheses* **2003**, 60, 3, 382.
- [21] Wassef, A.; Baker, J.; Kochan, L. D. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2003**, 23, 601.
- [22] a) Akbarian, S.; Huang H. S. *Brain Res. Rev.* **2006**, 52, 293; b) Benes, F. M.; Lim, B.; Matzilevich, D.; Walsh, J. P.; Subburaju, S.; Minns, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 10164; c) Zhao, X.; Qin, S.; Shi, Y.; Zhang, A.; Zhang, J.; Bian, L.; Wan, C.; Feng, G.; Gu, N.; Zhang, G.; He, G.; He, L. *Schizophr. Res.* **2007**, 93, 374.
- [23] Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- [24] Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry.*; A. Padwa Ed, Wiley, New York, **1984**.
- [25] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B. Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.
- [26] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V.F.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223.
- [27] Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9225.
- [28] Bohórquez, A., "Síntesis de 5-amino-3-aryl-1H-1,2,4-triazoles" **2014**, 11.
- [29] Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 14.
- [30] Yao, L.; Smith, B.T.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1720.
- [31] Choi, K-H.; Hong, Y-D.; Choi, O-J.; Choi, S-J. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2006**, 27, 1689.

[32] Shao, C.; Zhu, R.; Luo, S.; Zhang, Q.; Wang, X.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3782.

[33] Shao, C.; Wang, X.; Zhang, Q.; Luo, S.; Zhao, J.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6832.

[34] Wang, K.; Bi, X.; Xing, S.; Liao, P.; Fang, Z.; Meng, X.; Ji, Y. *Green Chem.* **2011**, 13, 562.