



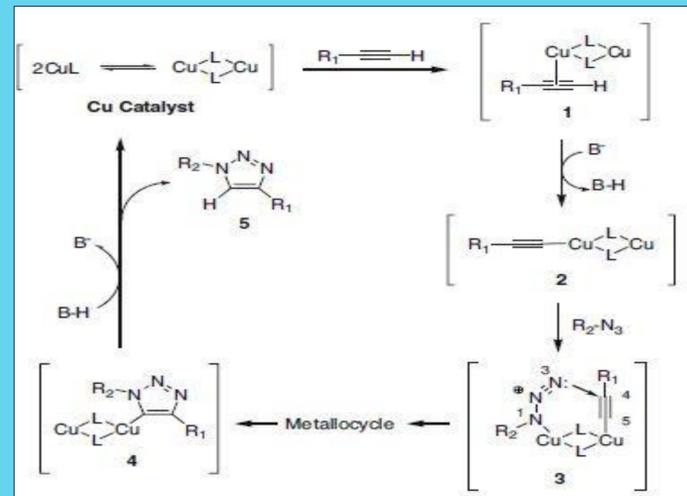
Aplicaciones de las reacciones de cicloadición en la Química Click.

Alejandro Sanz Gil

Facultad de Farmacia UCM Trabajo de fin de grado 06/2018

Introducción

- La Química Click consiste en reacciones sencillas y de alta eficiencia, con materiales de partida sencillos de sintetizar, condiciones simples de reacción, el no uso de disolventes o de disolventes inertes o de fácil eliminación y un aislamiento fácil del producto.
- Varios tipos de reacciones: cicloadiciones, apertura de anillos, reacciones del grupo carbonilo no aldólicas y reacciones de adición múltiple carbono-carbono
- La reacción más importante y más utilizada de la Química Click es la Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu (I)
 - ✓ Los materiales de partida consisten en una triazida y un alquino terminal
 - ✓ Normalmente se usan sales de cobre II y un reductor para obtener el catalizador en el medio
 - ✓ También uso de sales cobre I y zeolitas de cobre I
 - ✓ El resultado de la reacción de Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu (I) de como resultado 1,2,3-triazoles, que tiene muy buenas propiedades fisicoquímicas

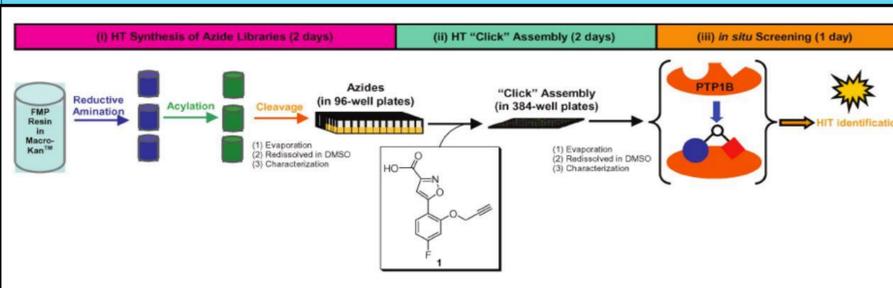


Objetivos

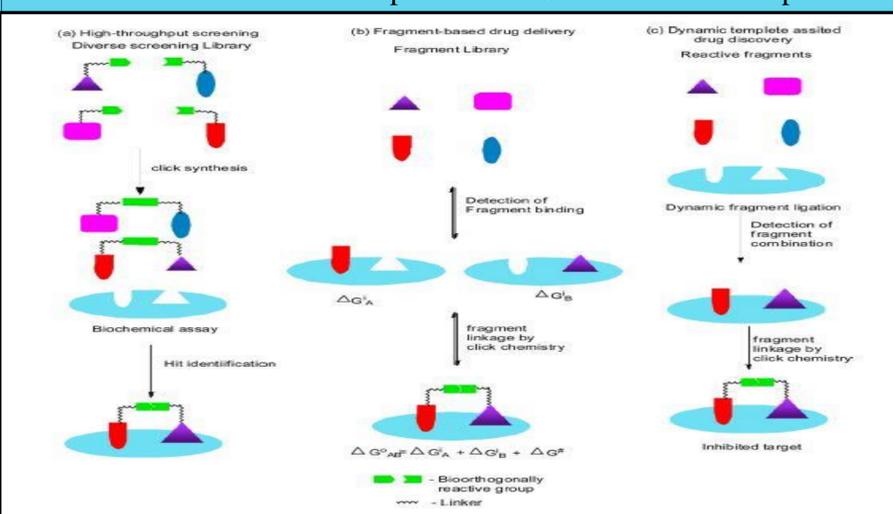
Encontrar las distintas aplicaciones que tienen las moléculas formadas por medio de la Química "Click"

Resultados y discusión

- Descubrimiento de fármacos:
 - ✓ Cribado de alto rendimientoEl cribado de alto rendimiento es una técnica, ya bien conocida, que se basa en un análisis de grandes bases de datos de compuestos frente a la diana terapéutica seleccionada mediante el uso de automatización, pequeños ensayos y análisis de datos a gran escala. En uno de los fragmentos se añadirá un grupo azida que posteriormente se añadirá al otro fragmento el cual tiene un alquino terminal y a través de la reacción antes mencionada se unirán.



- ✓ Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos
- Esta técnica se basa en unir un fragmento que tenga una gran interacción biológica con la diana terapéutica pero que tiene poca potencia de unión con esta diana con un fragmento que no tenga o tenga muy poca interacción, pero tenga una gran potencia de unión a la diana. A la hora de unir estos fragmentos para formar un ligando, el cual sea estable biológicamente, se utilizara las reacciones de cicloadición.
- ✓ Técnicas dinámicas de fragmentos usando moldes
- Esta técnica esta basada en la anterior, consiste en usar como molde una proteína diana, que se utilizará para la selección y/o ensamblaje adecuados. Estas técnicas tienen una reacción en común para la detección de la mejor combinación de fragmentos los cuales más tarde se unirán por las reacciones de cicloadición de Huisgen catalizada por cobre, que pertenece a la Química "Click". También se usa esta técnica para un nuevo tipo de administraciones que consiste en administrar los fragmentos por separado y que esta reacción de cicloadición se produzca
- in situ*
- en la diana terapéutica.



Materiales y métodos

Es una búsqueda bibliográfica. Las bases de datos utilizadas son "PubMed" y "Web of Science", así como "SciFinder" y el buscador de internet "Google Académico". Las palabras clave buscadas son: Click Chemistry, Química Click, descubrimiento de fármacos, drug discovery, cycloaddition y cicloadición.

Otras aplicaciones son:

- Síntesis de fármacos
 - ✓ Fármacos derivados de carbohidratos
 - ✓ Inhibidores enzimáticos
- Bioconjugación
 - ✓ Radiomarcaje
 - ✓ Marcado de moléculas de la membrana celular de *E. coli*
 - ✓ Marcado del virus mosaico del Cowpea (CPMV)
 - ✓ Marcado de ADN
 - ✓ Polisacáridos
- Síntesis de ADN y ARN biocompatible
- Síntesis de polímeros
 - ✓ Dendrimeros
 - ✓ Copolímeros en bloque
 - ✓ Polímeros micelares
 - ✓ Polímeros de sistemas de liberación lineales y multifuncionales
- Nanopartículas
 - ✓ Nanopartículas de oro
 - ✓ Nanopartículas magnéticas
 - ✓ Liosomas

Conclusiones

- Química "Click" herramienta eficaz y útil, para conseguir desarrollar diversidad molecular
- La reacción de Huisgen catalizada por Cu^I, es la reacción prototipo de la Química "Click"
- En el ámbito sanitario, sus aplicaciones a la síntesis de triazoles son numerosas, y puede ser utilizada en distintas etapas del desarrollo de un nuevo medicamento.
- La Química "Click" es una gran herramienta que aplicando sus reacciones nos permite mejorar la síntesis de muchos fármacos en la que hay problemas a la hora de sintetizarlos por otras vías.
- En el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos es una herramienta muy capaz, que nos ayuda tanto en la búsqueda de fragmentos, como en el desarrollo de nuevas técnicas de administración por fragmentos que más tarde se unirán *in situ*.

Bibliografía

1. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chem Int Ed.* 2001;40(11):2004-21.
2. Kolb HC, Sharpless KB. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov Today.* 2003;8(24):1128-37.
3. Aragão-Leoneti V, Campo V, S. Gomes A, Field R, Ivone C. ChemInform Abstract: Application of Copper(I)-Catalyzed Azide/Alkyne Cycloaddition (CuAAC) "Click Chemistry" in Carbohydrate Drug and Neoglycopolymer Synthesis. *Tetrahedron.* 2010;66.
4. Díaz DD, Finn MG, Sharpless KB, Fokin VV. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *Quím.* 2008;(1):8.
5. Hein CD, Liu X-M, Wang D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm Res.* 2008;25(10):2216-30.