

Actividad catalítica de CuI, en una reacción “Click” entre azida alofuranosa y derivados del 2-mercaptobenzoimidazol

Ruiz González Ana Gabriela¹, Sánchez Eleuterio Alma^{1*}, Corona Sánchez Ricardo², Gutiérrez Carrillo Atilano²

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Ciudad de México, C.P. 09340, México.

*Autor para correspondencia: marsanele635@hotmail.com

Recibido:

06/marzo/2020

Aceptado:

24/octubre/2020

Palabras clave:

mercaptobenzoimidazol,
cicloaddición,
reacción click

Keywords:

mercaptobenzoimidazole
cycloaddition,
click reaction

RESUMEN

En este trabajo se presentan dos productos heterociclos obtenidos de al 2-mercaptobenzoimidazol (que ha presentado interesantes propiedades biológicas como antimicrobianos, antivirales, anticancerígenos entre otras) y un derivado de carbohidrato, mediante un núcleo de triazol. La reacción se llevó a cabo mediante una reacción de cicloaddición [3+2] llamada reacción “click” catalizada por Cu(I) las cuales son muy eficientes y de alto rendimiento. Para este propósito, se obtuvieron dos productos mono y di propargilado derivados del mercaptobenzoimidazol, que al igual que los triazoles mencionados anteriormente, podrían exhibir propiedades biológicas y /o inhibitoras de corrosión de aceros, ya que está demostrado que ambos tipos precursores han mostrado ser eficientes inhibidores de la corrosión en aceros API 5L X52 y API 5L X70.

ABSTRACT

This work we present two heterocycle products obtained from 2-mercaptobenzoimidazole, which presents interesting biological properties such as antimicrobial, antiviral, anticancer among others, and a carbohydrate derivative through a triazole core. The reaction was carried out by means of a cycloaddition reaction [3 + 2] called a "click" reaction catalyzed by Cu (I) which are very efficient and with high yield. For this purpose, two mono and dipropargylated products derived from mercaptobenzoimidazole were obtained, that like the triazoles mentioned above, they could exhibit biological properties and / or steel corrosion inhibition properties, since it is proven that both precursors types have been shown to be efficient corrosion inhibitors in API 5L X52 and API 5L X70 steels.

Introducción

Los triazoles son compuestos heterocíclicos orgánicos, que contienen una estructura de anillo de cinco miembros compuesto de tres átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono en posiciones no adyacentes, $C_2H_3N_3$. (H Zhou, C. y Wang, Y., 2012). En este heterociclo puede presentarse en dos diferentes tautómeros **1** y **2**, que estructuralmente se diferencian por la posición en la que se encuentra el átomo de hidrógeno, figura 1.

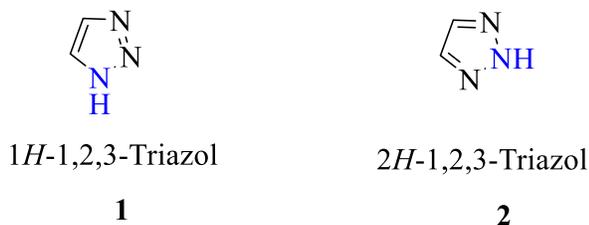


Figura 1. Tautómeros de 1,2,3 triazol

La unidad triazol es resistente a los procesos de degradación enzimática, hidrólisis y oxidación, por lo que el anillo de triazol puede ser una buena alternativa para reemplazar otros conectores más lábiles en las moléculas biológicamente activas. De hecho, se ha demostrado, que el 1,2,3-triazol y sus derivados sirven como intermedios sintéticos para la preparación de muchos medicamentos que exhiben una amplia gama de actividades biológicas. Por otra parte, desde el punto de vista químico, los triazoles poseen intrínsecamente un fuerte momento dipolar, alta capacidad para formar puentes de hidrógeno y una gran estabilidad química, figura 2.

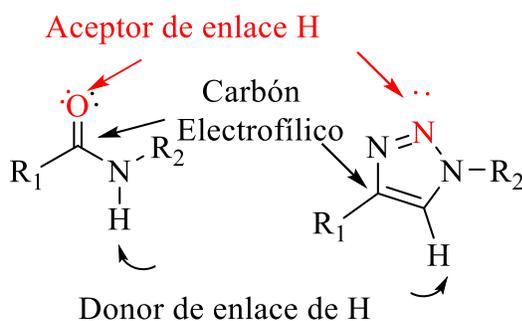


Figura 2. Momento dipolar de triazol

Estas interesantes características químicas hacen de esta estructura un excelente andamio molecular que se ha convertido en una pieza clave para la síntesis de nuevos compuestos activos, ya que sus propiedades pueden ser moduladas cambiando los sustituyentes en sus moléculas precursoras, por lo que se ha conseguido sintetizar un sinnúmero de compuestos que presentan actividad biológica.

Por otra parte, los compuestos que contienen benzimidazol han demostrado ser una buena fuente de compuestos de interés biológico, destacando su importancia en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos. Esto puede deberse a su estructura, que es muy parecida a la de las purinas, además de su capacidad de formar enlaces de hidrógeno, enlaces π - π e interacciones hidrofóbicas, con diferentes dianas moleculares, figura 3.



Figura 3. Estructura de benzimidazol

En este contexto, en este trabajo de investigación, se describe el diseño y la síntesis de dos nuevos triazoles, mediante con una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC), entre la azida alofuranosa y dos alquinos terminales derivados del 2-mercapto-benzolimidazol.

Metodología

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Alpha FTIR/ATR. Los espectros de RMN de 1H y de ^{13}C se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker Ascend-400 trabajando a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente empleando $CDCl_3$ como disolvente.

Obtención de Azida alofuranosa

En un matraz de bola de 100 mL se colocó la materia prima 1,2: 5,6 -Di-*O*-isopropiliden- α -*D*-glucofuranosa **1** (0.500 g, 1.921 mmol) seguida de la adición de 15 ml de disolvente diclorometano seco (CH_2Cl_2), se dejó entonces en agitación durante 15 minutos y luego se llevó a baño de hielo durante 5 minutos más. Posteriormente se agregaron 0.31 ml de piridina seca (0.303 g 3.842 mmol), y se dejó en agitación constante por 5 minutos. Por último, se agregaron 0.65 ml de TfO_2 (1.084 g, 3.8242 mmol) y se dejó en agitación constante durante 15 minutos. La reacción se monitorea con TLC hasta el consumo de la materia prima. Una vez consumida la materia prima, el crudo de reacción se extrae inmediatamente empleando un embudo de separación de 50 ml con diclorometano (CH_2Cl_2) y agua destilada. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) para eliminar la humedad y el residuo resultante se concentra a presión reducida a una temperatura de 20°C obteniendo así el triflato.

El triflato (como crudo de reacción), es colocado en un matraz de bola de 100 ml, junto con azida de sodio (NaN_3) (0.375 g, 5.763 mmol), luego entonces se añadieron 6ml de DMF recién destilada, posteriormente se añadieron 0.96 ml de TBAF (0.251 g, 0.960 mmol) La mezcla resultante fue llevada a reflujo constante durante una hora. Al finalizar el tiempo de reacción, el crudo de reacción fue extraído en un embudo de separación de 50 ml con lavados de acetato de etilo, y agua destilada, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) para eliminar la humedad. Posteriormente la fase orgánica resultante fue llevada al rotavapor para el crudo de reacción resultante fue purificado empleando una columna de separación cromatográfica, empleado un sistema de disolventes hexano acetato (10:1). Obteniendo así el producto **2** de apariencia líquida color transparente en un 45.61%. **FTIR** (ATR cm^{-1}): 2967, 2106 (N_3), 1713, 1676, 1372, 1213, 1164, 1020, 842, 734, 511. **^1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.80 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 4.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 2H), 4.02 (td, $J = 8.9, 8.5, 5.5$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 113.27, 110.12, 103.92, 80.56, 78.04, 77.24, 75.73, 66.75, 62.58, 26.51, 26.44, 26.29, 25.06.

Obtención de 2-Mercaptobenzoimidazol propargilado

En un matraz de fondo redondo con su respectivo agitador magnético se disuelven el 2-mercaptobenzoimidazol **3** (0.500g, 3.329 mmol) en 3 ml de acetonitrilo (CH_3CN) y se agita de manera constante durante 10 minutos. Posteriormente se añaden (0.266 g, 6.657 mmol) de NaH y finalmente se adiciona de manera lenta bromuro de propargilo (0.495g, 3.329mmol). La mezcla de reacción se deja durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por TLC. Al finalizar el tiempo de reacción, fue extraída en un embudo de separación de 50 ml con lavados de AcOEt y agua destilada x5, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) para eliminar la humedad. Posteriormente la fase orgánica resultante fue llevada al rotavapor para eliminar la mayor cantidad posible de disolvente, el crudo de reacción resultante fue purificado empleando una columna de separación cromatográfica, empleado un sistema de disolventes hexano acetato (8:1) obteniendo el producto **5** como un sólido cristalino café claro con un punto de fusión de (70-72) °C, y un 60.89% de rendimiento. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados (Rezki, N., 2017). **FTIR** (ATR cm^{-1}) : 3269 ($\equiv\text{CH}$), 3062, 2966, 2925 (C-H), 2123($\text{C}\equiv\text{C}$), 1613 (C=N). **^1H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.26 – 7.21 (m, 4H), 4.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 1H).

Por otro lado, se empleó un sistema hexano acetato (6:1) para la obtención de **4** como un sólido cristalino en un 31.11% de rendimiento y con un punto de fusión de 165-169 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados (Yaroshenko et al 2008). **FTIR** (ATR cm^{-1}): 3281($\text{C}\equiv\text{C}$), 2957, 2802, 1615 (C=N), 1504, 1401(CH_2), 1349, 1266, 1224, 1011, 975, 823, 739, 654, 635, 465, 432. **^1H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H).

Obtención de glicoconjugados

Triazol monopropargilado

En un tubo de microondas, se colocaron (0.100 g, 0.350 mmol) de la azida alofurana **2** (0.072 g, 0.385 mmol) de 2-mercaptobenzoimidazol monopropargilado **4** (0.0015 g, 0.077 mmol) del catalizador CuI, y (0.00016 g, 0.0077 mmol) de ascorbato de sodio como agente reductor, y por último se agregaron 0.742 ml de DIPEA (0.0004 g, 0.0031 mmol), para favorecer la reacción de cicloadición y reducir al mínimo la formación de subproductos. Como disolvente se utilizaron 0.6 ml de una solución de etanol-agua 3:1 y se insertó una barra de agitación magnética. La reacción se dejó por una hora en el reactor de microondas a 100°C, e inmediatamente después de que el tiempo de reacción terminó, se le realizó una placa de cromatografía en placa fina comparando los productos predecesores con el nuevo producto, y al no aparecer en la placa cromatográfica la materia prima del triazol se procedió a su extracción en un embudo de separación de 50 ml, se realizaron lavados con AcOEt y agua destilada x5. La fase orgánica pasó por un embudo con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) para eliminar la humedad. Después la fase orgánica fue llevada al rotavapor para la eliminación del disolvente. La purificación del producto **6** se realizó en una columna de separación cromatográfica con gel de sílice, iniciando en un sistema 5:1, hexano-acetato. El producto se obtuvo en un sistema de 2:1 acetato-hexano. La reacción tuvo un rendimiento del 35%. Su aspecto fue sólido color blanco. **FTIR** (ATR cm^{-1}): 3054 ($=\text{CH}$), 2987, 1438 (C=C), 1375, 1264(C-O), 1217, 1165, 1064, 1046, 1024, 840, 730 (C-H). **^1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 6.0, 3.1$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.12 (dt, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

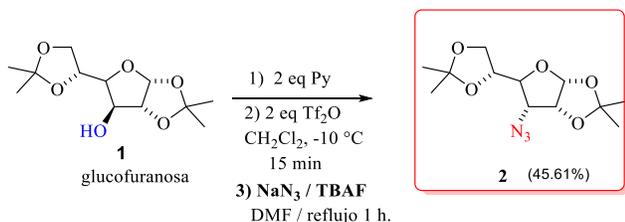
Triazol dipropargilado

En un tubo de microondas, se colocaron (0.01 g, 0.044 mmol) de la materia prima 2-mercaptobenzoimidazol dipropargilado **5**. En este caso al contar con dos grupos

alquino, la azida alofuranosa **2** es la que debe estar en exceso, por eso se decidió poner 2.5 equivalentes, (0.0315 g, 0.1104 mmol) para que fuera posible la formación de los dos anillos de triazol. Posteriormente se colocaron (0.0017 g, 0.0088 mmol) del catalizador CuI, (0.00087 g, 0.0044 mmol) de ascorbato de sodio y 0.742 ml de DIPEA (0.0022 g, 0.0176 mmol). Como disolvente se utilizó una solución de etanol-agua 3:1, se añadieron 0.6 ml y se insertó una barra de agitación magnética. La reacción se dejó por una hora en el reactor de microondas, de la misma forma que el triazol monopropargilado se procedió a su extracción en un embudo de separación, con AcOEt y agua destilada x5. La fase orgánica fue llevada al rotavapor para la eliminación del disolvente. Por último, el producto **7** fue purificado en una columna de separación cromatográfica con gel de sílice, iniciando en un sistema 5:1, hexano-acetato, obteniendo **7** en un 42% de rendimiento. Su aspecto es un sólido. **FTIR** (ATR cm^{-1}): 2926 (-CH₃), 1716 (C=C), 1671, 1613, 1445, 1372 (N=N), 1211, 1163, 1017 (C-N), 837, 737, 510. **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H) 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = x Hz, 1H) 5.39 (s, 2H), 5.08 (ddd, *J* = 14.5, 9.7, 4.7 Hz, 2H), 4.78 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 3.6 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.29 (ddd, *J* = 9.6, 7.8, 5.6 Hz, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.00 – 3.95 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Resultados y discusión

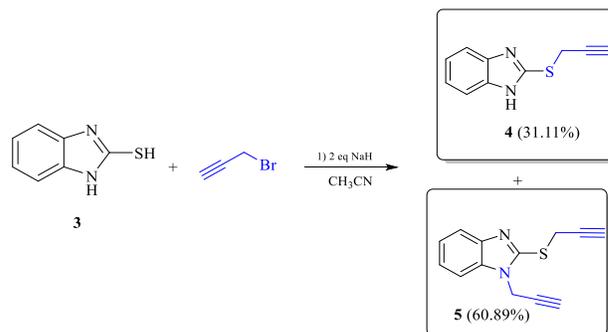
La síntesis de los glicoconjugados **6**, **7** comenzó con una serie de reacciones estándares. En este sentido inicialmente se llevó a cabo una reacción triflación en presencia de anhídrido triflico y piridina. La posterior azidación del crudo de reacción en presencia de azida de sodio y TBAF, rindió la α -azida orgánica **2** en muy buenos rendimientos. Esquema 1



Esquema 1: Síntesis del azida orgánica a través de una serie de reacciones secuenciales $\text{S}_{\text{N}}2$

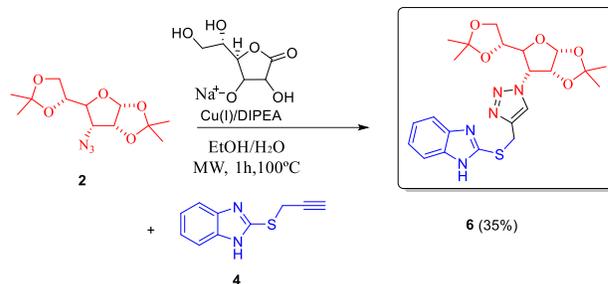
De forma paralela, la síntesis de los derivados propargilados **4** y **5**, se consiguieron mediante la adición de bromuro de propargilo a la materia prima 2-mercaptobenzoimidazo **3** en condiciones básicas utilizando acetonitrilo como disolvente. De esta forma

lamono y di -propargilación se realizó en una sola etapa. Esquema 2.



Esquema 2: Síntesis de los derivados mono y dipropargilados **4** y **5**

Una vez que se tienen listos los precursores claves **2**, **4** y **5**, el siguiente paso fue la síntesis del triazol monopropargilado **6** empleando como paso clave una reacción tipo “click” o también conocida como reacción de cicloadición [CuAAC]. Esta reacción fue asistida por calentamiento con microondas en presencia de catalizador de cobre Cu(I) y ascorbato de sodio como agente reductor a 100°C por una hora. Con estas condiciones de reacción fue posible obtener el nuevo policiclo **6** en un 35% de rendimiento.



Esquema 3: Síntesis de glicoconjugado **6**.

El análisis espectroscópico por ¹H RMN demostró la presencia del nuevo anillo de triazol **6**, donde las principales señales claves son, el protón anomérico H₁ en 6.26 ppm con una integración para 1H y la señal más importante, la señal simple del protón del anillo del triazol H₈ en 7.76 y que integra para 1H, ver figura 4.

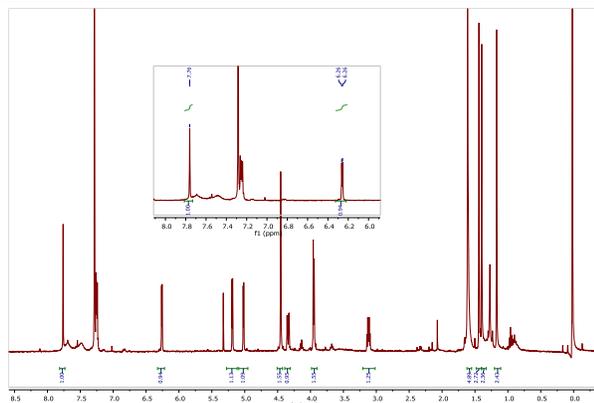


Figura 4. RMN ^1H para alofuranosa-triazol-2-mercaptobenzimidazol **6**.

Reacción clic entre azida alofuranosa y 2-mercaptobenzimidazol dipropargilado

Finalmente, bajo el mismo esquema de reacción se realizó la síntesis del ditriazol asimétrico **7**. El análisis espectroscópico para el ditriazol **7** demostró que el desplazamiento de los protones H_8 y H_{16} correspondientes a los dos nuevos anillos del triazol tienen un desplazamiento en 7.90 y 7.66 ppm y cada señal integra para un protón. Otro dato importante son las 8 señales simples correspondientes a los isopropilidenos de los carbohidratos y que tienen un desplazamiento entre 1-1.5 ppm. La reacción tuvo un rendimiento del 42% y el producto se obtuvo como un sólido de color blanco, ver figura 5.

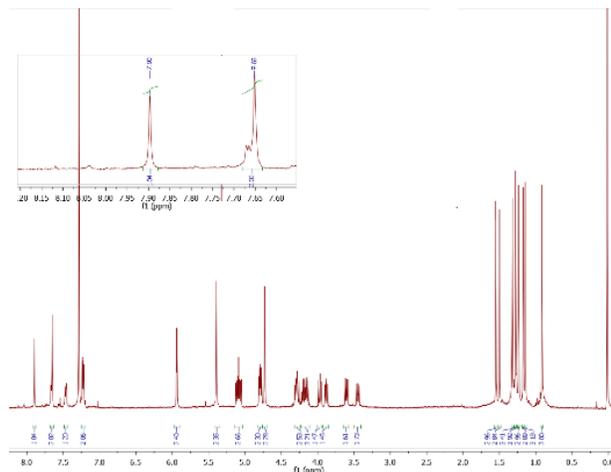


Figura 5. RMN ^1H para alofuranosa-triazol-2-mercaptobenzimidazol dipropargilado **7**.

Conclusiones

Se sintetizó la azida alofuranosa a partir de 1,2: 5,6 -Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa

Se sintetizaron el 2-mercaptobenzimidazol monopropargilado y dipropargilado con rendimientos aceptables.

Se sintetizó el triazol derivado de 2-mercaptobenzimidazol monopropargilado y 1,2: 5,6 -Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa mediante una reacción de cicloadición.

El catalizador de cobre CuI favorece la reacción de cicloadición en ambos triazoles, utilizando un reactor de microondas.

Agradecimientos

Se agradece a la UAM proyecto CB012-19 y al CONACYT proyectos 1014, 255819 y beca de licenciatura 29806, por los recursos aportados.

Referencias

- Zhou H.C., Wang Y. (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 239-280.
- Rezki N. (2017). Green microwave synthesis and antimicrobial evaluation of novel triazoles. *Organic Preparations and Procedures International*, 49(6), 525-541.
- Yaroshenko T.I., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Elokhina V. N., Amosova S.V. (2008). Interaction of benzimidazole-2-thione with propargyl bromide and 1, 3-dibromopropyne. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 44(9), 1129.