



Síntesis de un triazol derivado de benciliden glucosa

Villarreal Carmona Scarlet¹, Sánchez Eleuterio Alma^{1*}, Ángeles Beltrán Deyanira¹, Lomas Romero Leticia²
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:

21/julio/2019

Aceptado:

06/septiembre/2019

Palabras clave:

1,2,3-Triazoles, benciliden glucosa, azida

Keywords:

1,2,3-Triazoles, benciliden glucose, azide

RESUMEN

La combinación de triazoles con un fragmento carbohidrato produce moléculas híbridas con potencial actividad biológica. En este trabajo se describe la síntesis de un nuevo triazolil-glicoconjugado a partir del metil-3-azido-4,6-*O*-benciliden- α -D-glucopiranososa y un bencilpropargil éter, empleando una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por Cu (I). El azida orgánico de partida fue obtenida eficientemente mediante un proceso de dos pasos a partir de la correspondiente benciliden glucopiranososa, la cual es fácilmente preparada a partir de la metil- α -D-glucopiranososa en presencia de benzaldehído y cloruro de zinc. El nuevo triazolil-glicoconjugado fue obtenido en buenos rendimientos y caracterizado adecuadamente por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones (RMN).

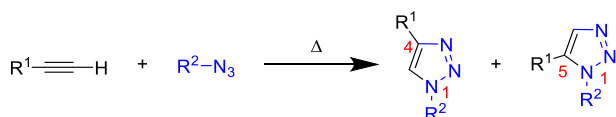
ABSTRACT

The combination of triazoles with a carbohydrate fragment produces hybrid molecules with potential biological activity. In this work, we present the synthesis of a new triazolyl-glycoconjugate from methyl-3-azido-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranose and a benzylpropargyl ether, through a Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition reaction. The starting organic azide was efficiently obtained by a two-step process from the corresponding benzylidene glucopyranose, which was easily prepared from the methyl- α -D-glucopyranoside in the presence of benzaldehyde and zinc chloride. The new triazolyl glycoconjugate was obtained in good yields and it was properly characterized by infrared spectroscopy (IR) and one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance (NMR).

Introducción

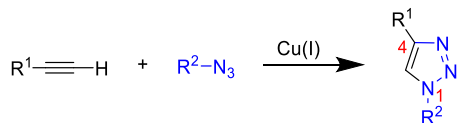
Los 1,2,3-triazoles son moléculas heterocíclicas de cinco miembros: dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno. Estos sistemas anulares han tenido un particular interés en diversos grupos de investigación que trabajan con compuestos medicinales, debido a su capacidad de interactuar con los sistemas biológicos, por sus características estructurales, su estabilidad y su compatibilidad con otros grupos funcionales dentro de moléculas biológicamente activas que actúan como anti-VIH, anticancerígenos, antibacterianos, antialérgicos, entre otros (Lauria et al., 2014).

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, catalizadas o no catalizadas por metales de transición, constituyen una poderosa herramienta sintética para la síntesis de 1,2,3-triazoles, una clase importante de compuestos heterocíclicos con aplicaciones en diferentes campos. En este contexto, Huisgen (Huisgen, 1984) propuso la reacción de cicloadición [3+2] entre azidas orgánicas y alquinos terminales en condiciones térmicas, lo que conducía a la formación de una mezcla de regioisómeros de triazoles 1,4 y 1,5 disustituidos (Esquema 1).

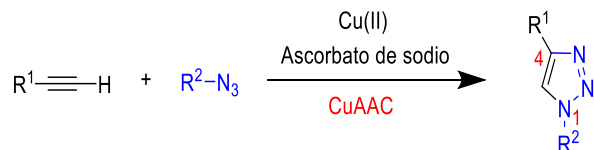


Esquema 1. Reacción de Huisgen

La reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (reacción CuAAC) fue reportada simultáneamente y de manera independiente por los grupos de Meldal en Dinamarca (Esquema 2), y Sharpless en Estados Unidos (Rostovtsev et al., 2002), a diferencia del primero, genera *in situ* la especie de Cu(I) usando como agente reductor al ascorbato de sodio (Esquema 3). Ambas reacciones permiten obtener de manera regioselectiva 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, en condiciones de reacción suaves.



Esquema 2. Reacción de Meldal para la formación de triazoles.



Esquema 3. Reacción de Sharpless para la formación de triazoles.

Por otra parte, los carbohidratos juegan un papel clave en procesos biológicos, principalmente en la interacción célula-célula y reconocimiento carbohidrato-proteína (Dove, 2001). En particular la α -D-glucopiranososa, es el

compuesto orgánico más abundante en la naturaleza y es vital en las funciones biológicas del humano. En este mismo contexto hemos publicado trabajos relacionados con la síntesis y determinación de sus actividades inhibitoras de la corrosión de aceros en medio ácido del fenil triazol **2** y derivados (Negrón et al., 2017). Recientemente, demostramos que la Metoxi-4,6-O-Benciliden- α -D-glucopiranososa **3** y algunos de sus derivados, fueron activos como inhibidores de corrosión de aceros. (Negrón et al., 2019) Con el objeto de continuar con esta línea de investigación, nos hemos abocado a la preparación de Metoxi-4,6-O-Benciliden- α -D-glucopiranososa-triazol, y determinar posteriormente su actividad inhibitora de corrosión (Figura 1).

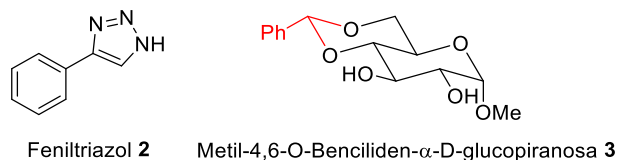


Figura 1. Compuestos con actividad biológica.

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 FT-IR/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.

Síntesis de Metoxi-4-6-O-Benciliden- α -D-glucopiranososa **3**

En un matraz de bola con agitador magnético, se colocó el metil- α -D-glucopiranososa **1** comercialmente disponible (20 g, 102.99 mmol) y cloruro de zinc (15g, 205,9mmol) disueltos en 50 mL de benzaldehído. La reacción se agitó vigorosamente durante 40 h y al término de ese tiempo, el crudo de reacción se colocó en un baño de hielo observando la formación de un precipitado. Posteriormente, se realizaron lavados con éter de petróleo para remover el exceso de benzaldehído. El sólido se filtró en un embudo de filtro poroso y se sometió a lavados con agua desionizada, el sólido obtenido se secó a temperatura ambiente por 12 h, finalmente fue secado por calentamiento a 70 °C y presión reducida en línea de vacío, obteniendo un sólido blanco (Negrón et al., 2019).

Síntesis de éster trifluorometanosulfónico **4**

En un matraz de bola de 25 ml dotado de su respectivo agitador magnético se adicionó la Metoxi-4,6-O-Benciliden- α -D-glucopiranososa **3** (0.200g, 0.709 mmol), disuelta en 5 ml de CH_2Cl_2 , posteriormente se añadió piridina (0.112 g, 1.418 mmol) bajo atmósfera de N_2 a -

5°C, seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.240g, 0.851mmol). El crudo de reacción se agitó durante 2 horas a -5°C. El avance de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina (TLC) y al término del tiempo, se adicionó una solución de bicarbonato de sodio NaHCO₃ hasta pH neutro. El producto fue extraído con acetato de etilo y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 3:1) (Hartlieb et al., 2008)

Síntesis de metil 2-azida-4,6-O-benciliden-2-deoxi- α -D-glucopiranosas 5

En un tubo sellado de 15 ml, se colocó el éster trifluorometanosulfónico **4** (0.050 g, 0.0887 mmol) disuelto en 3 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) bajo atmósfera de N₂, se adicionó entonces la azida de sodio NaN₃ (0.011 g, 0.1065 mmol) y 18-corona-6 (0.027 g, 0.11mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C por 6 h. El progreso de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina (TLC). Una vez completada la reacción se adicionó solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con AcOEt (3x10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 3:1) (Hartlieb et al., 2008).

Síntesis de 1-yodo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzeno 6

En un tubo sellado de 15 ml, se colocó el cloruro de 4-yodobencilo (0.100 g, 0.336 mmol) e hidruro de sodio (0.024g, 0.6735 mmol), disueltos en 2mL de THF. Posteriormente, el alcohol propargílico (0.028 g, 0.681 mmol) fue añadido lentamente durante 10 min a 0°C y finalmente se adicionaron 2 mL de DMSO. El crudo de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (TLC). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó solución NH₄Cl (15 ml) y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 9:1) (Park et al., 2002)

Síntesis de triazol metil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosas 7

En un tubo para microondas, se colocó la metil 2-azida-4,6-O-benciliden-2-deoxi- α -D-glucopiranosas **5** (0.050g 0.162 mmol), DIPEA (0.02 ml, 0.013mmol), ascorbato de sodio (0.025 g, 0.13 mmol) y CuI (0.001g, 0.013 mmol) disueltos en 3mL de una mezcla EtOH/H₂O (3:1), la mezcla de reacción se sometió a 100°C, 60 W de potencia

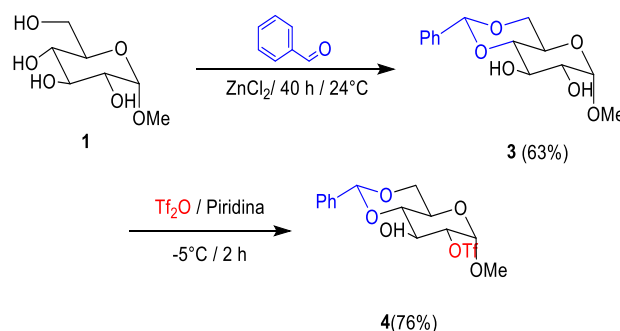
y máxima agitación por 90 minutos en un reactor de microondas CEM Voyager.

El progreso de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (TLC). El crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 9:1).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃: δ (ppm) 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (dd, *J*= 10, 5 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J*= 10.0, 5, Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.91(t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 144.8, 137.7, 137.05, 129.9, 129.4, 128.5(4), 126.3(4), 124.3, 102.4, 99.8, 78.5, 72.0, 68.8, 67.0, 63.9, 63.8, 63.3, 55.4.

Resultados y discusión

La síntesis del triazol derivado del Metoxi-4,6-O-Benciliden- α -D-glucopiranosas, comenzó con la preparación del éster trifluorometanosulfónico **4** precursores del azida orgánico **5**, compuesto clave en la reacción de cicloadición. En este contexto, la Metil- α -D-glucopiranosas **1** fue protegida de manera regioselectiva, empleando el benzaldehído como grupo protector, permitiéndonos así, la obtención de la metil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosas **3** en muy buenos rendimientos, aislándose como un sólido blanco, p. f. = 145-147°C, en un 63%. El compuesto protegido **3** es tratado posteriormente con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de piridina obteniendo el éster sulfónico **4** en buenos rendimientos (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis del éster trifluorometanosulfónico **3**.

El análisis por espectroscopía de infrarrojo nos permite demostrar la presencia de las vibraciones correspondientes a los grupos funcionales. Se observa la vibración correspondiente al grupo S=O en 1300 cm⁻¹, la disminución de la banda de los grupos OH en 3200-3650cm⁻¹ (Figura 2).

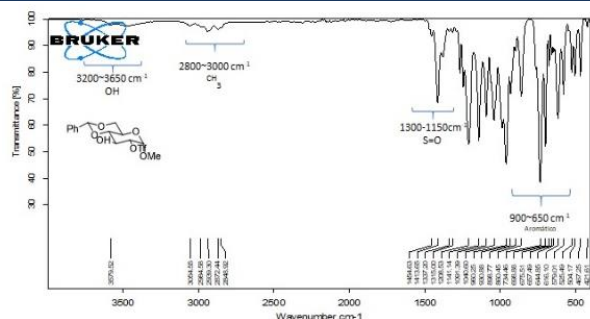
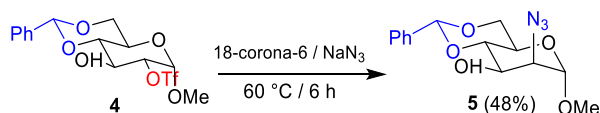


Figura 2. Espectro infrarrojo del éster trifluorometanosulfónico.

La obtención de la glucosil-azida se consiguió al tratar el correspondiente éster trifluorometanosulfónico **4** a una reacción de sustitución nucleofílica en presencia de azida de sodio empleando como disolvente DMF, obteniendo metil-2-azida-4,6-O-benciliden-2-deoxi- α -D-glucopiranososa **5**, la cual fue aislada como un sólido blanco, p.f. 115-118 °C, en un 76% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del glucosil-azida.

Otro de los análisis clave de esta síntesis, fue determinar la presencia del nuevo grupo azida en nuestro carbohidrato. En este sentido, el espectro de infrarrojo (IR) muestra la vibración correspondiente al N_3 que aparece en un intervalo de 2160-2095 cm^{-1} .

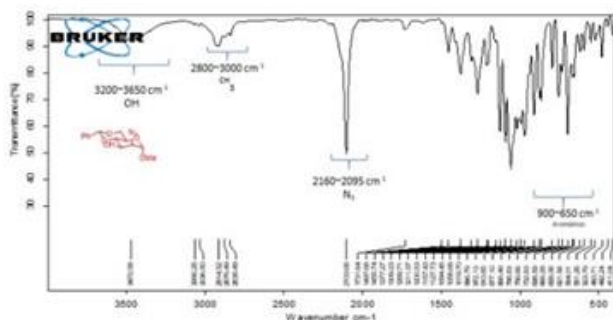
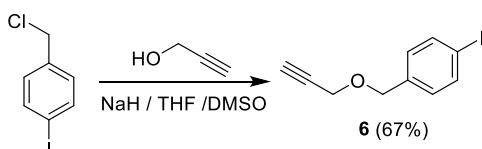


Figura 3. Espectro infrarrojo del glucosil-azida.

Por otra parte, la obtención del derivado propargílico se logró a través de una reacción de sustitución nucleofílica SN_2 , del cloruro de 4-yodobencilo con alcohol propargílico, obteniéndose así el alquino terminal **6** como un aceite incoloro, en un 67% de rendimiento. (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del alquino terminal **6**.

El análisis de espectroscopía de infrarrojo permite demostrar la presencia de la vibración correspondiente al $C\equiv C$ que aparece en 2140-2100 cm^{-1} , la vibración correspondiente al C-H se encuentra en 3650-3200 cm^{-1} y la vibración del enlace C-I en 600-485 cm^{-1} (Figura 4).

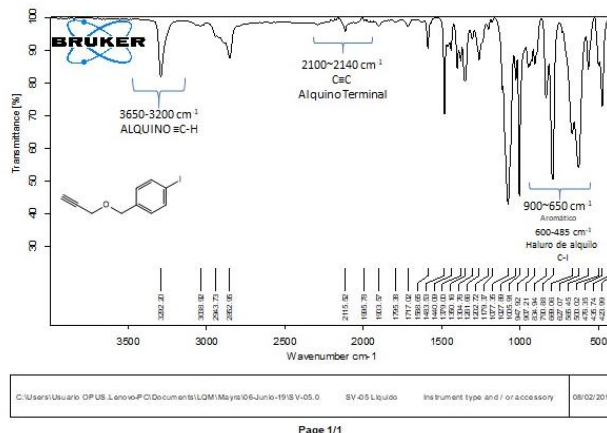
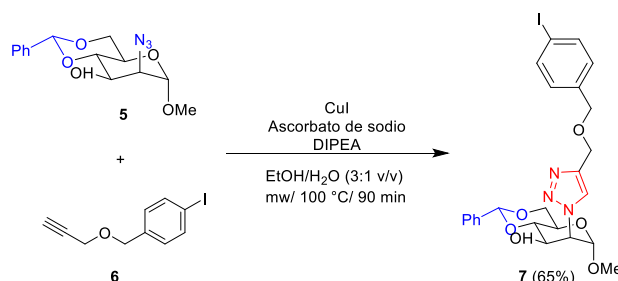


Figura 4. Espectro infrarrojo del 1-yodo-4-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benceno **6**.

Una vez obtenidos los compuestos deseados, la azida orgánica **5** y el derivado propargílico **6**, estos fueron sometidos a la reacción de cicloadición en presencia de CuI como catalizador en condiciones asistidas por microondas para obtener el producto deseado **7** (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del triazolil-glicoconjugado **7**.

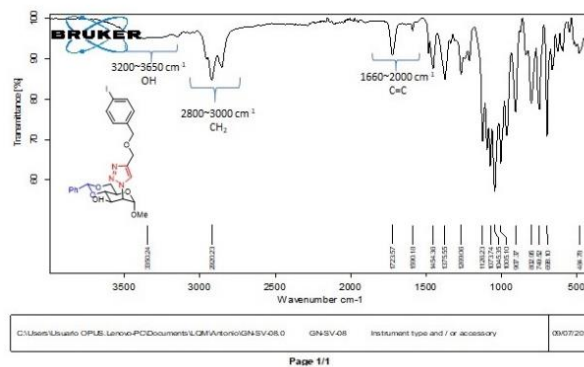


Figura 5. Espectro IR del triazol triazol metil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranososa **7**.

Finalmente, el análisis estructural del triazol **7** se determinó a través de los análisis de infrarrojo IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN (Figura 5).

El análisis por espectroscopia de infrarrojo nos muestra, las vibraciones correspondientes al grupo OH, en $3200\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ y a los grupos CH_2 en $2800\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$.

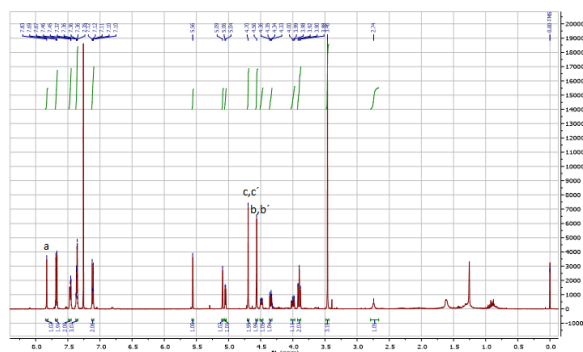


Figura 6. Espectro de ^1H -RMN del triazol metil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosida **7**.

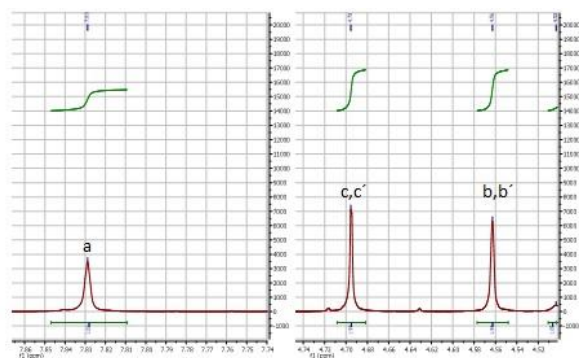


Figura 7. Espectro de ^1H -RMN, señales de protón vinílico (a), protones bencilicos (b,b') y protones alílicos (c,c').

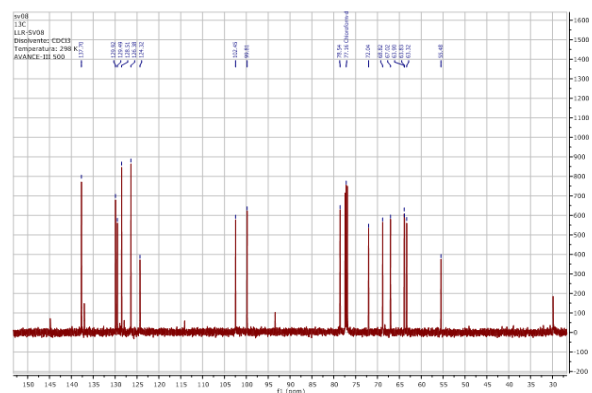


Figura 8. Espectro de ^{13}C -RMN del triazol **7**.

El análisis por ^1H -RMN, (Figura 7) demuestra una señal clave correspondiente al protón vinílico (a) presente en el anillo del triazol, el cual puede observarse en 7.83 ppm, el cual integra para 1H, otras señales características

importantes son los hidrógenos bencilicos que aparecen en 4.56 ppm (b,b') y los hidrógenos alílicos que tienen un desplazamiento en 4.69 ppm (c,c') respectivamente, con una integración para 2H cada uno, demostrando la formación del triazol **7**. De igual manera la caracterización por ^{13}C -RMN demostró la presencia de los carbonos presentes en nuestro triazol deseado (Figura 8).

Conclusiones

Se logró la síntesis del derivado triazol metil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosida mediante la reacción de cicloadición azida-alquino usando como catalizador yoduro de cobre (CuI). La reacción se realizó asistida por microondas durante 90 minutos y a una temperatura de 100°C , con un rendimiento del 65%. Además, el compuesto triazol metil-4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosida es un potencial inhibidor de corrosión y puede presentar actividad biológica, debido a sus características estructurales.

Agradecimientos

A los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear de la UAM-A y UAM-I y a los proyectos CONACyT 255819 y Divisional UAM-A CB010-13, así como a la beca SNI CONACyT 15557.

Referencias

- Dove A., (2001). The bittersweet promise of glycobiology, *Nature Biotechnology*, 19, 913-917
- Espinoza A., Cervantes M., Negrón G., Rodríguez J., Vergara I., Lomas L., Ángeles D., Palomar M., Pérez D. (2019). Carbohydrates as corrosion inhibitors of API 5L X70 steel immersed in acid medium. Aceptada en *Int J Electrochem*.
- Huisgen R. (1963). Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, 2: 633-645.
- Lauria A., Delisi R., Mingoia F., Terenzi A., Martorana A., Barone G., Almerico A.M. (2014). 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions, *Eur. J. O. Chem.*, 3289-3306.
- Rostovtsev V.V., Green L. G., Fokin V.V., Sharpless K.B., A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2596-2599.
- Peng H.X., Zeng Y.L., Zang Y., Li J., Field A.R., Rong C.G., (2016). *Carbohydrate Research*, 429, 1-22.
- Wilson B.L., Bornaghi L.F., Poulsen S.N., Houston T.A. (2006). *Tetrahedron*, 62, 8115-8125.