

Síntesis del derivado de Teofilina-Triazol-Galactosa (TTG) utilizando un catalizador heterogéneo óxido mixto Cu/Al

Sánchez Dolores Miguel Ángel, Bautista Hernández Claudia Isbeth*

Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Departamento de Ciencias Básicas, Av. San Pablo No. 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Ciudad de México, CP 02200, México.

*Autor para correspondencia: cla_isb_6@hotmail.com

Recibido:

20/junio/2017

Aceptado:

3/septiembre/2017

Palabras clave

Óxido mixto CuAl,
Teofilina-Triazol-
Galactosa, química “click”

Keywords

Mixed oxide Cu/Al,
Theophylline-Triazol-
Galactose, chemistry “click”

RESUMEN

El compuesto Teofilina-Triazol-Galactosa (TTG) es un nuevo derivado molecular que posee 3 núcleos orgánicos con gran actividad farmacológica. En este trabajo se reporta la síntesis del compuesto TTG, por medio de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino tipo “click”, usando el óxido mixto Cu/Al como catalizador heterogéneo. El nuevo compuesto TTG, el cual se caracterizó mediante infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN), es una molécula con potencial actividad biológica.

ABSTRACT

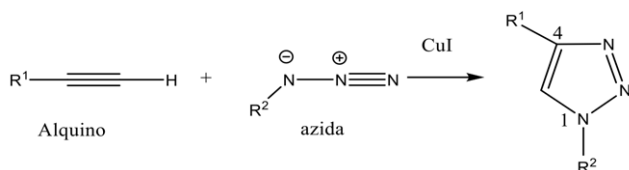
The compound Theophylline-Triazol-Galactose (TTG) is a new derivative that has 3 organic nuclei with great pharmacological activity. This work reports the synthesis of the compound TTG in a “click” type 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition reaction, using the mixed oxide Cu/Al as heterogeneous catalyst. The new compound TTG, which was characterized by infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR), is a molecule with a potential biological activity.

Introducción

La teofilina pertenece a la familia de los alcaloides purínicos (cafeína, teobromina, etc.) (Melnik et al., 2014) que poseen propiedades farmacológicas de gran importancia, en particular la teofilina posee un efecto broncodilatador y es utilizado como agente terapéutico para enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad obstructiva crónica COPD (Adharvana et al., 2016).

Los 1,2,3-triazoles son compuestos heterocíclicos con 3 átomos de nitrógenos en un anillo de 5 miembros. Estos compuestos poseen una alta actividad biológica y se encuentran presentes tanto en productos naturales como sintéticos (Tomé, 1994). Existen una gran cantidad de derivados de triazol con diversos usos en la síntesis química, medicina, agroquímica, y en aplicaciones industriales como foto-estabilizadores de polímeros, agentes blanqueadores fluorescentes, anticancerígenos, inhibidores de la corrosión, etc. (Stanovnik et al., 2002).

(Sharpless et. al., 2002; Meldal et. al., 2002) fueron los pioneros al desarrollar una técnica que permite obtener el 1,4-disustituido 1,2,3-triazol de forma selectiva mediante el uso de catalizadores de Cu(I) en la reacción de cicloadición azida-alquino (**Esquema 1**). Esta reacción es altamente conocida como CuAAC por sus siglas en inglés (Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition).



Esquema 1. Representación de la reacción CuAAC.

Los carbohidratos son biomoléculas polifuncionales que pertenecen a una clase natural de compuestos químicos que juegan roles muy importantes en procesos bioquímicos. En particular la D-galactosa es un monosacárido vital en funciones biológicas del humano.

Es posible construir derivados de 1,2,3-triazoles de alto peso molecular, de forma rápida y eficiente, mediante la formación de enlaces carbono-heteroátomo, incluyendo núcleos de biomoléculas como los carbohidratos, en su forma de triazoles (Wang et al., 2015).

También se encuentra descrito la síntesis de compuestos teofilina-triazol-nucleósido con propiedades anticáncer y antimicrobiana (Adharvana et al., 2016).

Los óxidos mixtos corresponden a una fase de los hidróxidos dobles laminares (LDH), materiales tipo hidrotalcita (HT), una clase de arcilla aniónica que contiene iones intercambiables (Cavani et al., 1991). Estos materiales han sido estudiados ampliamente por sus propiedades y utilizados en diversas áreas como la catálisis heterogénea, remoción de contaminantes, etc. (Teik-Thye et al., 2008). Al calentar el material seco de los LDHs a una temperatura que va de 500 a 600 °C se induce la formación de los óxidos mixtos, cuya estructura compactada consiste en pequeños cristales con una gran área superficial y estabilidad térmica. Recientemente hemos sintetizado, caracterizado y utilizado el óxido mixto Cu/Al, como catalizador en reacciones de cicloadición 1,3, en sistemas etanol-agua (Negrón et al., 2016).

La síntesis de nuevos compuestos conformados por dos o más moléculas biológicamente activas reciben una importante atención por los químicos sintéticos debido a su potencial actividad como fármacos. Con el objetivo de contribuir en la generación de un nuevo compuesto con tres núcleos con una alta actividad biológica, en este trabajo se sintetizó el compuesto Teofilina-Triazol-Galactosa (TTG).

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 ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker Ascend-400 trabajando a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ como disolvente. La difracción de rayos X se obtuvieron empleando el instrumento Philips X'Pert con radiación Cu-Kα (45kV, 40 mA). Las imágenes SEM-EDS y los espectros de emisión se obtuvieron utilizando un microscopio Zeiss SUPRA 55 VP.

Síntesis del catalizador heterogéneo óxido mixto Cu/Al

El precursor del óxido mixto es el LDH, el cual se obtuvo por el método de coprecipitación (Lwin et al., 2001). La primera solución consiste en 166 ml de agua en el que se disolvieron 10.83g de Cu(NO₃)₂·2.5H₂O y 5.80g de Al(NO₃)₃·9H₂O, la segunda con 150 ml de agua desionizada y 7.95 g (0.5 M) de Na₂CO₃, ambas soluciones se adicionaron de forma simultánea en un recipiente con agitación vigorosa a 40 °C por 15 minutos, el precipitado resultante se filtra y se lava con agua desionizada hasta obtener un pH<9 y eliminar excesos de iones Na⁺ y iones

NO_3^- , se seca a 90 °C durante 12 horas, obteniéndose un polvo fino de color azul que corresponde al LDH Cu/Al.

Para obtener el óxido mixto Cu/Al se aplica un tratamiento térmico al LDH Cu/Al en una mufla tubular bajo las siguientes condiciones de operación: una rampa de temperatura de 2 °C/min hasta 540 °C y con flujo de nitrógeno durante 6 horas, obteniéndose así el óxido mixto Cu/Al como un sólido café oscuro.

Síntesis del derivado propargilado

1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona

En un matraz de bola de 100 mL, 2 g (11.1 mmoles) de teofilina y 1.9 g (13.7 mmoles) de K_2CO_3 se disolvieron en 30 mL de DMF. La mezcla de reacción se agito por 20 min y posteriormente se agregó 1.68 mL (22 mmoles) de bromuro de propargilo y la mezcla se agitó por 2 horas más. El crudo de reacción se diluyó con 20 mL de agua fría y se filtró a vacío realizando lavados con éter de petróleo, al precipitado formado, el cual se recrystalizó con cloroformo y éter de petróleo.

Síntesis del precursor de la azida orgánica

2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosil bromuro

En un matraz bola de 100 mL, 2.5 g (13.88 mmol) de D-galactosa se disolvió en 12.5 mL de anhídrido acético y se adicionó 2.5 mL de HBr-HOAc. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h. Posteriormente se adicionó 12.5 mL más de HBr-HOAc y la mezcla se agitó por 6 h más. Terminado el tiempo de reacción se adicionó 50 mL de CH_2Cl_2 a la mezcla y ésta se vertió en agua fría. La fase orgánica se separó y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (3 x 15 mL) y NaCl (1 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (70:30 v/v) y el producto se recrystalizó con THF/Hexano.

Síntesis de la azida orgánica

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil azida

En un matraz bola de 50 mL, 2g (4.86 mmol) de la galactosa bromada se disolvió en 10 mL de DMF y se adicionó 0.95 g (14.59 mmol) de NaN_3 . La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo atmósfera de N_2 durante la una noche (16h). Una vez completada la reacción se

adicionó solución saturada de NH_4Cl (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH_4Cl (2 x 15 mL), NaCl (1 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (75:25 v/v) y el producto se recrystalizó con éter de petróleo/ CH_2Cl_2 .

Síntesis de la Teofilina-Triazol-Galactosa

En condiciones térmicas clásicas

En un matraz de bola de 100 mL, 220 mg (1 mmol) de la teofilina propargilada, 447.6 mg (1.2 equivalentes) del azida galactosa, 45 mg del óxido mixto Cu/Al y 45 mg de ascorbato de sodio se disolvieron en 10 mL de una solución de EtOH/ H_2O (4:1 v/v). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez completada la reacción se adicionó una solución saturada de NaCl (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/etanol (97:3 v/v) y el producto se recrystalizó con éter de petróleo/ CH_2Cl_2 .

Asistido por reactor de microondas

En un tubo para microondas, 55 mg (0.25 mmoles) de la teofilina propargilada, 112 mg (1.2 equivalentes) de azida galactosa, 40 mg (0.20 mmoles) de ascorbato de sodio y 40 mg del óxido mixto Cu/Al se disolvieron en 3 mL de una mezcla EtOH/ H_2O (4:1), la mezcla de reacción se hace reaccionar en un reactor de microondas a 70 °C, 30 Watts de potencia y máxima agitación por 30 minutos. El crudo de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con solución saturada de NaCl, se eliminaron residuos acuosos con Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/etanol (97:3 v/v) y el producto se recrystalizó con éter de petróleo/ CH_2Cl_2 .

Resultados y discusión

Caracterización del óxido mixto Cu/Al

Difracción de rayos X

Los difractogramas obtenidos (Figura 1), muestran los patrones de difracción característicos de la fase malaquita de los Hidróxidos dobles laminares Cu/Al, y de la fase tenorita característico de los óxidos mixtos Cu/Al.

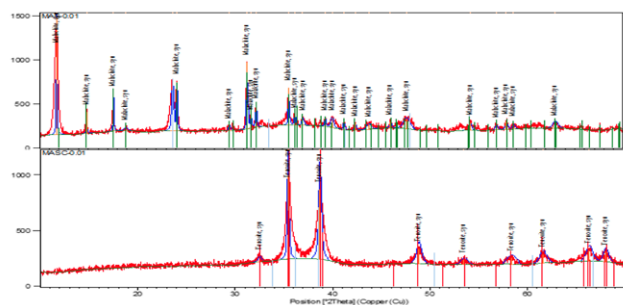


Figura 1. Difractogramas LDH Cu/Al (arriba), fase de óxido mixto Cu/Al (abajo).

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Se observa en la figura 2 la micrografía del material LDH Cu/Al donde se identifica la morfología y estructura laminar característica de los hidróxidos dobles laminares (LDH). Por otro lado, en la figura 3 se observa la imagen del material en su fase como óxido mixto, estructura compactada del LDH.

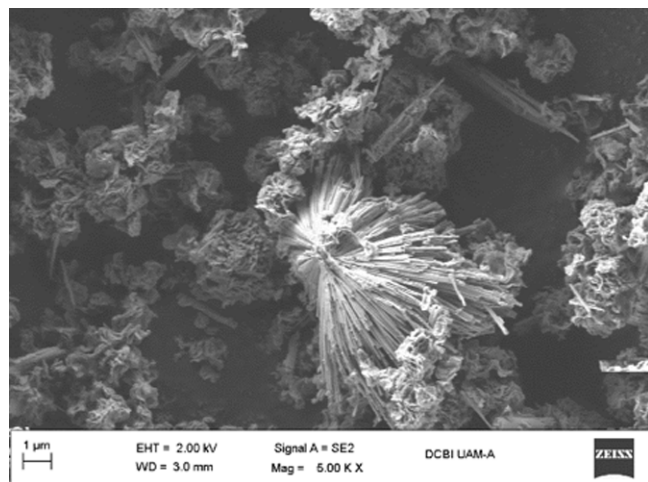


Figura 2. Micrografía del LDH Cu/Al.

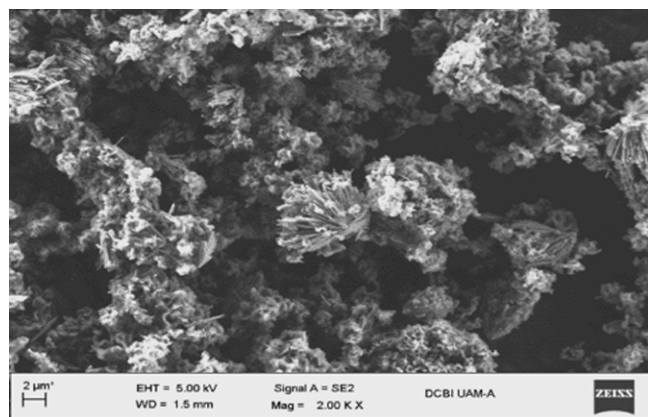
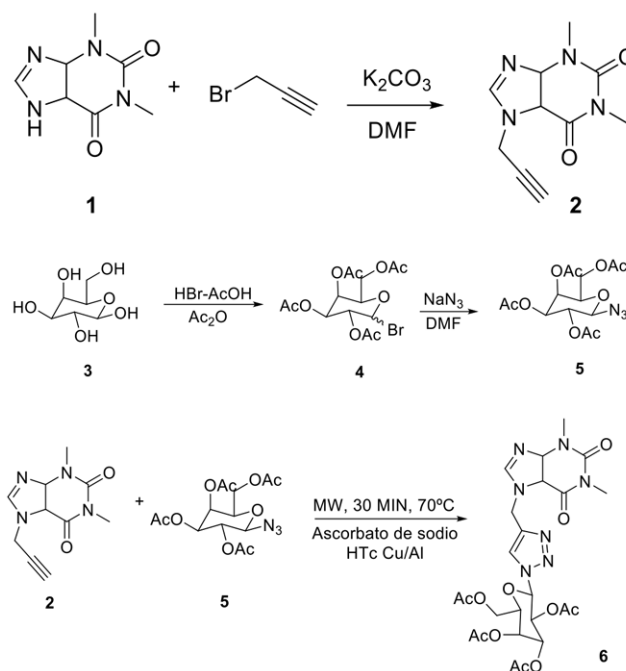


Figura 3. Micrografía del Óxido Mixto Cu/Al.

Síntesis y caracterización del compuesto Teofilina-Triazol-Galactosa

Con la finalidad de comprobar la capacidad catalítica del óxido mixto Cu/Al en la reacción CuAAC se sintetizaron los correspondientes precursores derivados de azida y alquino. Por una parte se hizo reaccionar la teofilina **1** con K_2CO_3 y bromuro de propargilo para obtener el alquino terminal **2** (derivado propargilado) con un rendimiento del 83%. Por otro lado la D-galactosa **3** se hizo reaccionar con anhídrido acético y HBr-HOAc para dar lugar al precursor bromado **4** (80%), el cual se hizo reaccionar con NaN_3 en DMF para obtener la azida de la galactosa **5** con un 70% de rendimiento. Una vez obtenidos el derivado propargilado y la azida orgánica se hicieron reaccionar en la reacción CuAAC usando el óxido mixto Cu/Al como catalizador, en condiciones térmicas clásicas y asistido por reactor de microondas obteniéndose el producto TTG (**6**) con un excelente rendimiento de 85%.



Esquema 2. Proceso para la obtención del TTG.

1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona (**2**)

Sólido blanco, p.f. = 215 °C, 83%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, J en Hz): δ 2.62 (1H, t, J = 2.59, H12), 3.42 (s, 3H, N1- CH_3), 3.61 (s, 3H, N3- CH_3), 5.18 (d, 2H, J = 2.47, H10), 7.85 (s, 1H, H8). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.22, 151.62, 148.91, 140.46, 106.72, 76.14, 75.42, 36.48, 29.84, 28.01. IR $\tilde{\nu}$ = cm^{-1} 3244, 3112, 2948, 2126, 1703, 1605.

2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopiranosil bromuro (4)

Sólido blanco, p.f. = 77-78 °C, 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , J en Hz): δ 2.03 (3H, s, OCH_3), 2.08 (3H, s, OCH_3), 2.13 (3H, s, OCH_3), 2.17 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (1H, dd, J = 6.77, 11.43), 4.20 (1H, dd, J = 6.35, 11.44), 4.51 (1H, t, J = 6.60), 5.07 (1H, dd, J = 3.96, 10.65), 5.42 (1H, dd, J = 3.29, 10.64), 5.54 (1H, dd, J = 1.02, 3.19), 6.72 (1H, d, J = 3.35). IR $\tilde{\nu}$ = cm^{-1} 2987, 1740, 1368, 1211.

2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopiranosil azida (5)

Sólido blanco, p.f. = 93-94 °C, 70 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , J en Hz): δ 2.01 (3H, s, OCH_3), 2.09 (3H, s, OCH_3), 2.12 (3H, s, OCH_3), 2.19 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (1H, t, J = 6.76), 4.17 (1H, dd, J = 4.26, 9.38), 4.21 (1H, dd, J = 4.88, 9.4), 4.62 (1H, d, J = 8.74), 5.05 (1H, dd, J = 3.36, 10.36), 5.18 (1H, dd, J = 8.79, 10.33), 5.44 (1H, dd, J = 1.02, 3.19). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.44, 170.17, 170.06, 169.43, 88.31, 72.85, 70.72, 68.02, 66.83, 61.24, 20.73, 20.71, 20.67, 20.57. IR $\tilde{\nu}$ = cm^{-1} 2981, 2948, 2124, 1735, 1375.

Teofilina-Triazol-Galactosa (6)

Sólido blanco, p.f. = 110 °C, 85 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , J en Hz): δ 1.85 (3H, s, CH_3), 2.02 (3H, s, CH_3), 2.06 (3H, s, CH_3), 2.25 (3H, s, CH_3), 3.45 (3H, s, CH_3), 3.59 (3H, s, CH_3), 4.13-4.25 (3H, señales sobrepuestas, H17, H18), 5.25 (1H, dd, J = 3.36, 10.32, H15), 5.49 (1H, t, J = 9.34, H14), 5.56 (1H, d, J = 3.23, H16), 5.59-5.70 (2H, sistema AB, H10) 5.81 (1H, d, J = 9.25, H13), 7.79 (1H, s, H8), 8.08 (1H, s, H12). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.35, 170.02, 169.82, 168.98, 155.49, 151.66, 148.90, 142.67, 141.25, 122.30, 106.58, 86.43, 74.20, 70.57, 67.95, 66.73, 61.17, 53.47, 41.35, 29.84, 28.04, 20.73, 20.67, 20.53, 20.21. IR $\tilde{\nu}$ = cm^{-1} 2958, 1747, 1702, 1654, 1547, 1369, 1211, 1043.

Conclusiones

Se logró la síntesis del derivado Teofilina-Triazol-Galactosa mediante la reacción de cicloadición azida-alquino usando al óxido mixto Cu/Al como catalizador heterogéneo. La reacción se realizó mediante 2 metodologías, la primera bajo condiciones térmicas clásicas en un lapso de 2 horas con un 85% de rendimiento y la segunda, asistido por un reactor de microondas con un 80% de rendimiento en tan sólo 30 minutos. Además, el compuesto TTG posee en su estructura tres núcleos de gran importancia biológica, por lo cual es un candidato perfecto para estudiar sus propiedades farmacológicas.

Agradecimientos

A los Laboratorios de Difracción de Rayos X y Divisionales de Resonancia Magnética Nuclear y Microscopía Electrónica de la UAM-A y a los Proyectos CONACyT 181448 y Divisional CB010-13 UAM-A, así como a la beca SNI de ayudante.

Referencias

- Adharvana C. M., Radhakrishnam R. R., Ravindar K., Munichandra B. T., Rajendra W., Shobha D., Ravichandar M., Baburao K., Lakshmana S. P. (2016). Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123: 379-396.
- Cavani F., Trifiro F., Vaccari A. (1991). Hydrotalcite type anionic clays: Preparation, properties and applications. *Catalysis Today*, 11: 173-301.
- Lwin Y., Yarmob M. A., Yaakob Z., Mohamad A. B., Wan Daud W. D. W. (2001). Synthesis and characterization of Cu-Al layered double hydroxides. *Materials Research Bulletin*, 36: 193-198.
- Meldal M., Tornøe C. W., Christensen C. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.*, 67: 3057-3062.
- Melnik M., Sprusansky O., Musil P. (2014). Bio-Medical Aspects of Purine Alkaloids. *Advances in Biological Chemistry*, 4: 274-280.
- Negrón S. G. E., González O. R., Urquiza C. C. I., Ángeles B. D., Lomas R. L., Gutiérrez C. A., Lara V. H., Santillan R., Morales S. J. A. (2016). Cu-Al mixed oxide catalysts for the azide-alkyne 1,3-cycloaddition in ethanol-water. *RSC Advances*, 6: 63660-63666.
- Sharpless K. B., Fokin V. V., Rostovtsev V. V., Green L. G. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41, 2596-2599.
- Stanovnik B., Svete J., Kocar T., Recnik S. (2002). Transformations of 3-aminopyridazines. Synthesis of 4-oxo-4Hpyrimido[1,2-b] pyridazine and 1-(substituted pyridazin-3-yl)-1H-1,2,3-triazole derivatives. *ARKIVOC*, viii: 143-156.

Teik T. L., Kok H. G., Zhili D. (2008). Application of layered double hydroxides for removal of oxyanions: *A review. Water Research*, 42: 1343–1368.

Tomé A. C. (2004). Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 13: Five-Membered Heteroarenes with Three or More Heteroatoms. *Science of Synthesis*. P.415-418.

Wang G., Mangunuru H. P. R., Yerabolu J. R., Liu D. (2015). Synthesis of a series of glucosyl triazole derivatives and their self-assembling properties. *Tetrahedron Letters*, 56: 82–85.