

Triazoles derivados de alofuranosa-teofilina

García Nicolás Patricia, Carrasco Serrano Miguel, Sánchez Eleuterio Alma*, García Martínez Cirilo,
González Sebastián Lucero

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

* Autor para correspondencia: marsanele635@hotmail.com

Recibido:

6/marzo/2020

Aceptado:

18/octubre/2020

Palabras clave:

1,2,3-triazoles,
glicoconjugado,
xantinas

Keywords:

1,2,3-triazoles,
glycoconjugate,
xanthines

RESUMEN

Las reacciones de cicloadición son una de las técnicas catalíticas más benéficas usadas en la síntesis de 1,2,3-triazoles debido a sus altos rendimientos, su simple purificación y sus cortos tiempos de reacción, protocolo que permite el acceso a nuevos templetos moleculares. En este trabajo se reporta la síntesis de 2 nuevos glicoconjugados, el glucosil-triazol-teofilina y la alofuranosil-triazol-teofilina, híbridos con promisoría actividad biológica potencializada, tal y como lo preceden sus abundantes precursores naturales la glucofuranosa, alofuranosa y la xantina. La síntesis de estos andamios sintéticos fue posible a través de una reacción de cicloadición [3+2] catalizada por CuI, empleando un proceso térmico asistido por microondas. Estos triazoles fueron caracterizados por espectroscopia de infrarrojo (IR) y por RMN de ^1H .

ABSTRACT

Cycloaddition reactions are one of the most beneficial catalytic techniques used in the synthesis of 1,2,3-triazoles due to their high yields, simple purification and short reaction times, a protocol that allows access to new molecular templates. This paper reports the synthesis of 2 new glycoconjugates, glucosyl-triazole-theophylline and allofuranosyl-triazole-theophylline, hybrids with promising potentialized biological activity, as preceded by their abundant natural precursors, glucofuranose, allofuranose and xanthines. Synthesis of these synthetic scaffolds was possible through a cycloaddition reaction [3 + 2] catalyzed by CuI, using a microwave-assisted thermal process. The new carbohydrate-triazole-theophylline hybrids were adequately characterized by infrared (IR) spectroscopy and one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance (NMR).

Introducción

Las xantinas son alcaloides que se encuentran de manera natural en plantas de cacao, té verde, yerba mate, entre otros. Entre las xantinas más utilizadas se encuentran: la cafeína, la teofilina y la teobromina. Todas ellas activas en diversas locaciones del sistema nervioso central, ya que en dosis moderadas mejoran el rendimiento mental, físico, además de reducir el cansancio y el sueño (Moratalla, 2008).

La teofilina, una de las materias primas centrales en las reacciones de cicloadición [3+2] presentes en el trabajo, es utilizada farmacológicamente como broncodilatadora (Jenne, 1967) y posee efectos diuréticos (Osswald et al., 2010).

Por otra parte, los carbohidratos son una buena fuente de energía, y algunos, como la glucosa, son precursores de muchos complejos orgánicos del cuerpo humano (Kohlmeier, 2003)

Al unir un carbohidrato y una xantina por medio de un 1,2,3-triazol en una reacción de cicloadición [3+2] se obtienen moléculas con gran capacidad biológica (Ferreira et al., 2010). Además de obtener productos deseables en mayor rendimiento al utilizar como catalizador el CuI y emplear un proceso térmico asistido por microondas.

Metodología

Los puntos de fusión se determinaron mediante un aparato Fisher-Johns. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Alpha FT-IR/ATR.

Síntesis de la Teofilina propargilada

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

En un matraz de bola de 100mL dotado de un agitador magnético, se colocó la teofilina (1) (0.3g, 1.665 mmol) y K₂CO₃ (0.46g, 3.33mmol) disueltos en 4.5mL de acetonitrilo (CH₃CN) anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y posteriormente se agregó el bromuro de propargilo (0.223ml, 22.497 mmol). El crudo de reacción se agitó durante 4 horas en baño de aceite a una temperatura entre 70-80 °C. Al término de este tiempo el crudo se extrajo con acetato de etilo, fue secado con Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica (Sílica gel; Hexano: Acetato de etilo, 1:10) obteniéndose (2) como un sólido blanco, con punto de fusión de 180-185°C en un 70% de rendimiento.

Reacción de inversión de configuración de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa a 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (4)

En un matraz de bola de 100mL dotado de un agitador magnético, se colocó la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (3) (0.5g, 1.921 mmol) con TBAHS (0.130g, 0.384 mmol) y TEMPO (0.045g, 0.288mmol), se agregaron 4.4mL de Cloralex al 13% y 4.4mL de diclorometano (CH₂Cl₂). El crudo de reacción se agitó durante 45 min en baño de aceite a una temperatura entre 33-35 °C. Una vez consumida la materia prima, el crudo se llevó a baño de hielo durante 5 minutos y posteriormente se le agregó NaBH₄ (0.0145g, 3.84mmol). El crudo se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y secó con Na₂SO₄ anhidro y finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica (Sílica gel; Hexano: Acetato de etilo, 1:1) obteniéndose (4) como un sólido transparente, con punto de fusión de 65-68°C en un 79% de rendimiento.

Síntesis de la Azida-Glucofuranosa

3-Azido-1,2:5,6-Di-O-isopropilidene- α -D-glucofuranosa (5)

En un matraz bola de 50mL dotado de un agitador magnético, se colocó la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-allofuranosa (4) (0.250g, 0.96mmol) y con ambiente inerte, se colocó en un baño de hielo con sal. Posteriormente se le adiciono 2mL de CH₂Cl₂ por las paredes del matraz y piridina (0.116ml, 1.44mmol) justo en el centro. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y enseguida se le agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0.19 ml, 1.152 mmol). El crudo se agitó durante otros 25 minutos. Al término de este tiempo el crudo se extrajo con diclorometano, secado con Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida con temperatura menor a 30°C. Posteriormente al crudo de reacción se le colocó de nuevo un agitador magnético y se le adiciono azida de sodio (0.187g, 2.88 mmol), TBAF (0.126g, 0.48mmol) y 5mL de DMF. El crudo fue colocado a reflujo con temperatura de 70-80°C durante 1 hora. Al término de este tiempo el nuevo crudo se extrajo con acetato de etilo, secado con Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Fue purificado por columna cromatográfica (Sílica gel; Hexano:Acetato de etilo, 15:1) obteniéndose (5) como un líquido transparente, en un 85% de rendimiento.

Síntesis de la Azida-Alofuranosa

3-Azido-1,2:5,6-Di-O-isopropylidene- α -D-alofuranosa (6)

En un matraz bola de 50mL dotado de un agitador magnético, se colocó la 1,2:5,6-Di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranosa (3) (0.250g, 0.96mmol) y con ambiente inerte, se colocó en un baño de hielo con sal. Posteriormente se le adiciono 2 mL de CH₂Cl₂ por las paredes del matraz y piridina (0.116 ml, 1.44 mmol) justo en el centro.

La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y enseguida se le agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0.19 ml, 1.152 mmol). El crudo se agitó durante otros 25 minutos. Al término de este tiempo el crudo se extrajo con diclorometano, secado con Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida con temperatura menor a 30°C.

Posteriormente al crudo de reacción se le colocó de nuevo un agitador magnético y se le adiciono azida de sodio (0.187g, 2.88 mmol), TBAF (0.126g, 0.48mmol) y 5mL de DMF. El crudo fue colocado a reflujo con temperatura de 70-80°C durante 1 hora. Al término de este tiempo el nuevo crudo se extrajo con acetato de etilo, secado con Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Fue purificado por columna cromatográfica (Sílica gel; Hexano:Acetato de etilo, 10:1) obteniéndose (6) como un líquido transparente, en un 45% de rendimiento.

Síntesis del alofuranosil -triazol-teofilina

7-((1-((3aR,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (7)

En un tubo de microondas dotado de su respectivo agitador magnético se le colocó azida de la alofuranosa (6) (0.066g, 0.231 mmol), teofilina propargilada (2) (0.0607g, 0.277 mmol), CuI como catalizador (0.0088g, 0.0462 mmol), ascorbato de sodio (0.0046g, 0.0231 mmol), DIPEA (0.016mL, 0.0924 mmol), disueltos en 1.5mL de CH₃OH/H₂O (3:1). El crudo de reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 100°C durante 1 hora. Al término de este tiempo, la reacción se lavó con agua, y se extrajo con acetato de etilo.

La fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica (Sílica gel; Hexano:Acetato de etilo, 1:5) para dar el triazol (7), en un 88% de rendimiento.

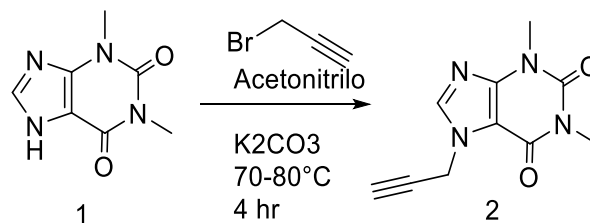
Síntesis del glucofuranosil -triazol-teofilina

7-((1-((3aR,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (8)

En un tubo de microondas dotado de su respectivo agitador magnético se colocó azida de la glucofuranosa (5) (0.049g, 0.1717mmol), teofilina propargilada (2) (0.0451g, 0.206 mmol), CuI como catalizador (0.0065g, 0.0343 mmol), ascorbato de sodio (0.0034g, 0.0172 mmol), DIPEA (0.012mL, 0.0687 mmol), disueltos en 1.5 de CH₃OH/H₂O (3:1). El crudo de reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 100°C durante 1 hora. Al término de este tiempo, la reacción se lavó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica (Sílica gel; Hexano: Acetato de etilo, 5:1) para dar el triazol (8), en un 89% de rendimiento.

Resultados y discusión

Para la obtención de los dos triazoles se comenzó por la síntesis de los 3 reactivos principales a utilizar. El primer reactivo para formar los triazoles fue la teofilina propargilada (2) a partir de la teofilina (1) por una reacción de sustitución S_N2 con el bromuro de propargilo. (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de la teofilina propargilada (2).

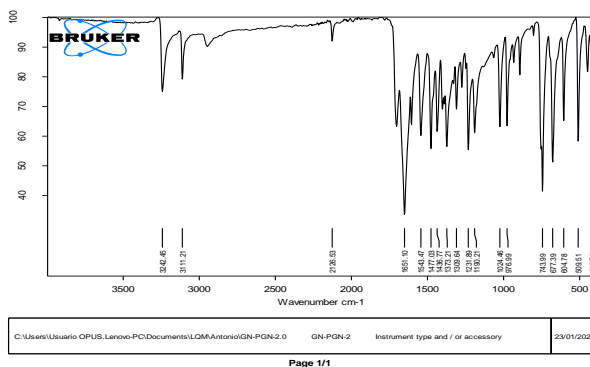
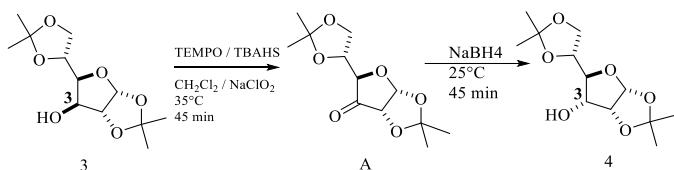


Figura 1. Espectro de Infrarrojo del compuesto (2).

El análisis del Espectro Infrarrojo (Figura 1) nos permitió identificar a la molécula (2). Esto por la ubicación de la vibración correspondiente al alquino terminal presente en la molécula (2) ubicado a 2126 cm^{-1} .

Para la obtención de azida-glucofuranosa fue necesario llevar a cabo la inversión de configuración en el C3 a partir 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (4) a partir de la oxidación de (3) con TEMPO/NaClO donde se obtuvo el intermediario A el cual no fue aislado y posteriormente fue reducido con boro hidruro de sodio (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (4).

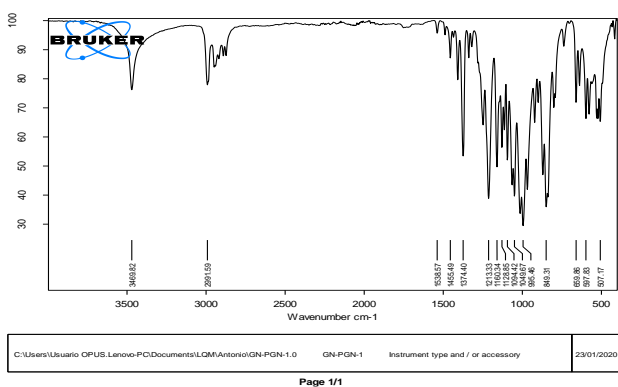
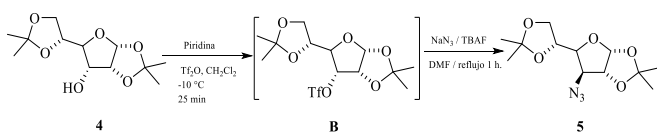


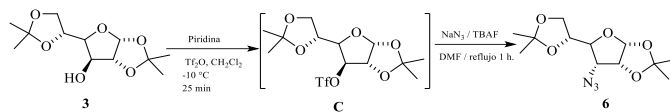
Figura 2. Espectro Infrarrojo de la molécula (4).

La presencia de la vibración ubicada en 3469 cm^{-1} en el Espectro Infrarrojo (Figura 2) indica la presencia de un grupo OH característico de la molécula (4).

Se obtuvieron dos azidas por una reacción de sustitución. La primera azida (5) a partir de la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (4) (Esquema 3) y la segunda azida (6) a partir de la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (3) (Esquema 4), obteniendo como intermediarios de reacción B y C, los cuales no fueron aislados.



Esquema 3. Síntesis de azida glucofuranosa (5).



Esquema 4. Síntesis de azida alofuranosa (6).

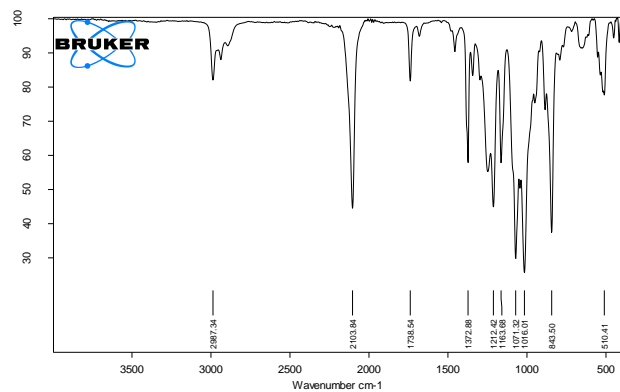


Figura 3. Espectro Infrarrojo de la molécula (5).

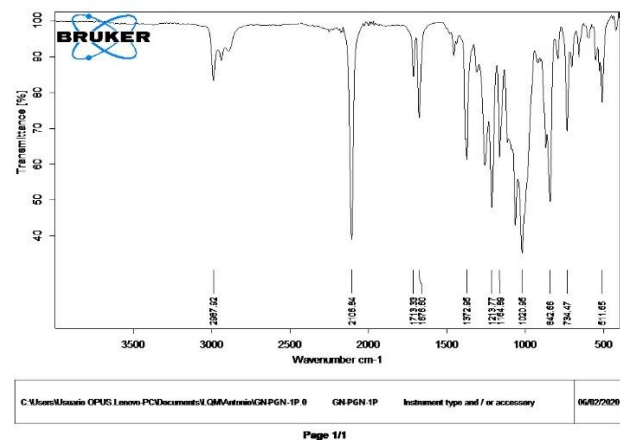
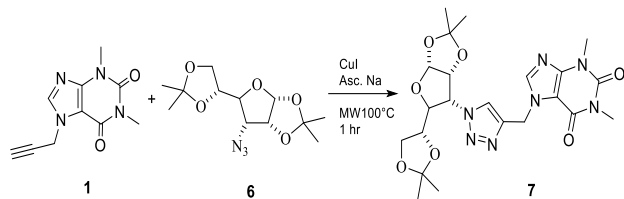


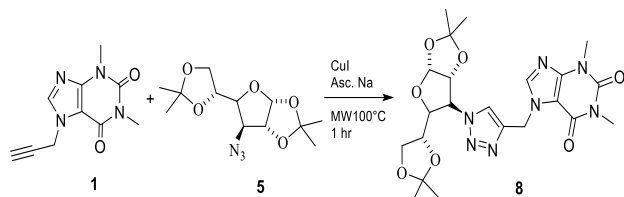
Figura 4. Espectro Infrarrojo de la molécula (6).

Ambos Espectros Infrarrojos (Figura 3 y 4) presentan vibraciones en 2103 cm^{-1} y 2106 cm^{-1} respectivamente, ambas vibraciones indican la presencia del enlace $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ en las moléculas 5 y 6. En el caso de la molécula 6 su Espectro Infrarrojo (Figura 4) fue comparado con el Espectro Infrarrojo (Figura 2) de su molécula precedente 4 para comprobar que la vibración característica al enlace OH no estuviera presente.

Una vez obtenidos los reactivos principales (2), (5) y (6) se procede la reacción de cicloadición [3+2] para la obtención de los 1,2,3 triazoles correspondientes (7) (Esquema 5) y (8) (Esquema 6). Estos productos fueron obtenidos con altos rendimientos debido al catalizador utilizado (CuI) que favoreció las reacciones.



Esquema 5. Síntesis del alofuranosil -triazol-teofilina



Esquema 6. Síntesis del glucosil -triazol-teofilina

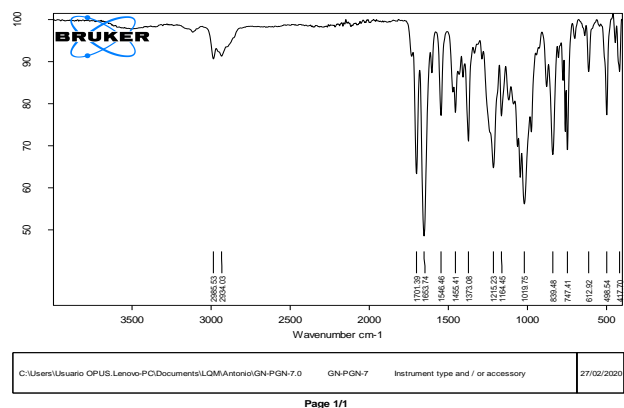


Figura 5. Espectro Infrarrojo de la molécula (7).

En este espectro infrarrojo correspondiente a la molécula 7 (Figura 5) se observan las siguientes vibraciones:

Tabla 1. Vibraciones características de la molécula 7.

Enlace característico	Vibración cm^{-1}
C-H	2934-2985
C=O	1701
N-H	1653
C-O	1019

Todas estas vibraciones representan enlaces característicos presentes en la molécula número (7), lo que permite su identificación. Con respecto a la molécula (8), las vibraciones son muy parecidas ya que se trata de un estereoisómero.

Conclusiones

Se presenta la metodología para la obtención de dos triazoles que son estereoisómeros entre sí. Estos triazoles se obtuvieron por una reacción de cicloadición [3+2] entre una azida y un alquino, potencializando su rendimiento debido al uso del catalizador CuI debido a que le dio selectividad a la reacción. En ambas moléculas se utilizó teofilina como materia prima para su formación, siendo el alquino que se unió con la azida, por lo que aumentan la probabilidad de tener actividad biológica, ya que esta por si sola cuenta con ella.

Agradecimientos

Se agradece a la UAM proyecto CB012-19 y al CONACYT proyectos 1014, 255819 y beca ayudante SNI 18950, por los recursos aportados.

Referencias

- Ferreira S., Sodero A., Cardoso M., Lima E., Kaiser C., Silva F. Ferreira V. (2010). Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as r-Glucosidases Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(6), 2364-2375.
- Jenne J. (1967). Theophylline as a Bronchodilator in COPD and Its Combination with Inhaled β -Adrenergic Drugs. *CHEST*, 92(1), 7S-14S.
- Kohlmeier M. (2003). Carbohydrates. *Nutrient Metabolism*, 187-193.
- Moratalla R. (2008). Neurobiología de las metilxantinas. *Trastornos Adictivos*, 10(3), 201-207.
- Osswald H., Schnermann J. (2010). Methylxanthines and the Kidney. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 391-412.