

Síntesis e índices de reactividad de triazoles derivados de lactosa y las xantinas teofilina y teobromina

Mendoza Merlos Carlos¹, Navarrete López Alejandra Montserrat¹, Negrón Silva Guillermo Enrique^{1*}, 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: gns@azc.uam.mx

Recibido:

06/marzo/2020

Aceptado:

23/octubre/2020

Palabras clave:

Triazol,
DFT,
reactividad

Keywords:

Triazole,
DFT,
reactivity

RESUMEN

Mediante un sistema de reacción de cicloadición (3+2) regioselectiva, ha sido posible unir mediante una estructura principal de triazol a los grupos tipo carbohidrato –lactosa– y a los grupos derivados de la familia xantina – teobromina y teofilina– para obtener la síntesis del producto correspondiente. Se espera que este tipo de moléculas presenten actividad como inhibidores de la corrosión. Para su estudio y caracterización hemos usado los índices de reactividad globales basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) que han llegado a ser una poderosa herramienta para el estudio de la reactividad de compuestos orgánicos. Se muestran los siguientes parámetros como E_{HOMO} , E_{LUMO} , GAP, la dureza y el momento dipolar como indicadores del comportamiento inhibitor de la corrosión de las moléculas sintetizadas.

ABSTRACT

Through a regioselective cycloaddition (3+2) reaction system, it has been possible to link the carbohydrate-lactose- like groups and the groups derived from the xanthine-theobromine and theophylline-family through a triazole structure corresponding product. It is expected that this type of molecules present activity as corrosion inhibitors. For its study and characterization, we have used the global reactivity indices based on the Theory of Density Functionals (TFD) that have become a powerful tool for the study of the reactivity of organic compounds. The following parameters are shown as E_{HOMO} , E_{LUMO} , GAP, hardness and dipole moment as indicators of the corrosion inhibitory behavior of synthesized molecules.

Introducción

Previamente demostramos que 1,2,3-triazoles derivados de la xantina teofilina (Negron et al., 2019) han demostrado ser eficientes inhibidores orgánicos de la corrosión ácida de aceros al carbón (Espinoza-Vazquez et al., 2019). Recientemente pusimos en evidencia, que la lactosa funciona como inhibidor de la corrosión del acero API 5L X70 inmerso en una solución ácida. Lo anterior nos motivó a sintetizar 1,2,3-triazoles derivados de lactosa acoplada con las xantinas teofilina y teobromina. Los 1,2,3-triazoles antes mencionados se prepararon mediante reacciones de ciclo adición azida-alquino catalizadas con hidrotalcitas Cu/Al calcinadas.

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 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl_3 como disolvente.

Síntesis de la octaacetilactosa 1

Una suspensión de la lactosa, (1g, 2.9 mmol) en anhídrido acético (5.5ml por mmol) a 25°C se agitó por 24 horas, siguiendo la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina (CCF). Al término de este tiempo, se adicionó una solución de carbonato de sodio y la reacción 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 (silica gel, hexano: acetato de etilo, 1:1) obteniéndose 1.6g de lactosa octaacetilada como un sólido blanco p.f = $189\text{--}191^\circ\text{C}$ en un (81%) de rendimiento, los datos espectroscópicos coinciden con los ya reportados (Potewar et al 2013).

Síntesis de β azida lactosa 3

Una suspensión de la lactosa octaacetilada, (1g, 1.5 mmol) en ácido bromhídrico (6.7ml por mmol) a 25°C se agitó durante 3.5h a temperatura ambiente, siguiendo la reacción por cromatografía en placa fina. Al término de este tiempo, se adicionó una solución de carbonato de sodio y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida y el crudo de reacción (1g, 1.4 mmol) se disolvió en DMF anhidra (8.6ml por mmol) y se adicionó NaN_3 (0.111g, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 18h. Al término de este tiempo, la mezcla se lavó con agua, y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica (silica gel, hexano: acetato de etilo, 1:1) para dar 0.710g de la β -azida-lactosa como un sólido blanco p.f = $72\text{--}75^\circ\text{C}$ en un 75% de rendimiento.

Síntesis de teofilina propargilada

1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1Hpurin-2,6-diona 4

En un matraz de bola de 100ml dotado de un agitador, se colocó la teofilina (2g, 11.1 mmol) y K_2CO_3 (1.9 g, 13.7mmol) disueltos en 30 ml de CH_3CN anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y posteriormente se agregó el bromuro de propargilo (0.68ml, 22 mmol). El crudo de reacción, se agitó durante 5h más a temperatura ambiente. Una vez consumida la materia prima, se adicionó 1ml de agua y se evaporó entonces el acetonitrilo. El crudo se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica (silica gel, hexano: acetato de etilo, 1:1) obteniéndose 2g de la propargil-teofilina como un sólido amarillo p.f = $208\text{--}210^\circ\text{C}$ en un (84%) de rendimiento. Los datos espectroscópicos coinciden con los ya reportados (Casaschi, et al 2000).

Síntesis de la teobromina propargilada 5

En un matraz de fondo redondo con su respectivo agitador magnético se disuelve la teobromina comercial (0.500g, 2.76 mmol) en 3 ml de acetonitrilo (CH_3CN) se lleva a agitación constante durante 10 minutos, en seguida se añaden (0.266 g, 6.657 mmol) de NaH, finalmente y de manera lenta se agrega el bromuro de propargilo (0.495g, 3.329mmol). La mezcla 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 anhídrido (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 4 como un sólido cristalino café claro con un punto de fusión de $70\text{--}72^\circ\text{C}$, y un 70.89% de rendimiento.

Síntesis de la lactosa-triazol-teofilina 5 asistida por microondas

En un tubo para microondas dotado de su respectivo agitador, se disuelven la β -azida lactosa **3** (0.050g, 0.076 mmol) en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (0.7 ml por mmol), 0.010g de catalizador (Cu/Al), 0.010g de ascorbato de sodio y la correspondiente teofilina propargilada (0.02g, 0.091mmol). El crudo de reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 100°C con 30 Watts de potencia durante 40 minutos. 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 (silica gel, acetato: acetona, 1:1) para dar 0.059g del triazol. (Jennah, O., et al 2018). Sólido blanco p.f. = $142\text{-}144^\circ\text{C}$ en un (89%) de rendimiento.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H) 5.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 3H), 5.27 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.4, 7.9$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 10.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 12.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H) 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.32, 170.20, 170.06, 169.99, 169.46, 169.04, 169.03, 154.72, 151.28, 148.97, 144.13, 141.61, 130.84, 121.97, 101.06, 85.42, 75.84, 75.59, 72.70, 70.92, 70.88, 70.49, 69.08, 66.64, 61.79, 60.88, 35.82, 33.59, 29.72, 20.78, 20.67, 20.64, 20.60, 20.59, 20.46, 20.22.

Determinación de índices de reactividad

La estructura electrónica de las dos moléculas sintetizadas ha sido determinada usando el programa Gaussian09 (Frisch M. J. 2009). Todos los cálculos han sido llevados a cabo con el funcional híbrido B3LYP, y el conjunto de base 6-311++G, a través de optimizaciones totales y para asegurar que estamos estudiando la geometría de mínima energía, realizamos el cálculo de frecuencias.

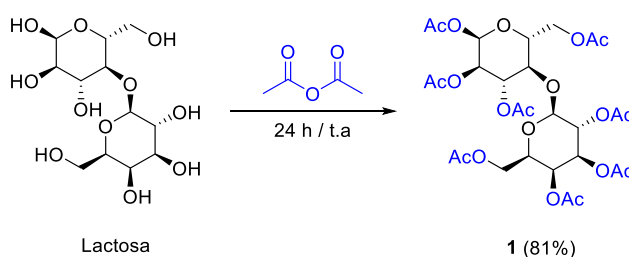
El efecto del solvente, en este caso agua, ha sido incluido a través del modelo SMD (*Solvation Model based on Density*) y para reproducir de una mejor manera el medio ácido, (HCl 1M) en que se llevó a cabo la parte experimental se ha considerado la protonación del nitrógeno.

Resultados y discusión

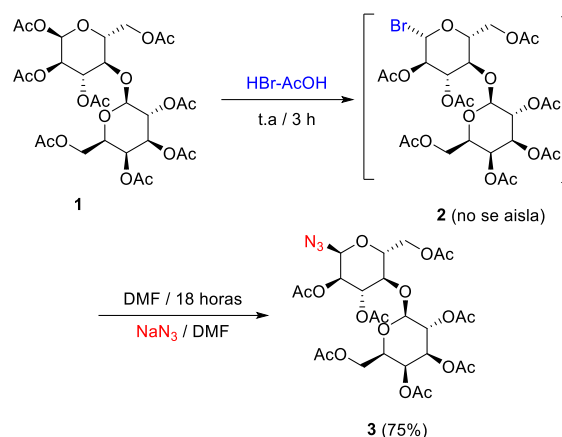
La lactosa comercialmente disponible fue tratada en condiciones ácidas con anhídrido acético durante 24 horas generando el compuesto octaacetilado **1** (Esquema 1).

El posterior tratamiento con HBr de la lactosa pentaacetilada **1**, durante 3h, nos permitió acceder al correspondiente derivado de carbohidrato bromado **2** como producto intermedio.

La subsecuente reacción de sustitución nucleofílica sobre posición anomérica (S_Na) con el azida sodio. Esquema 1

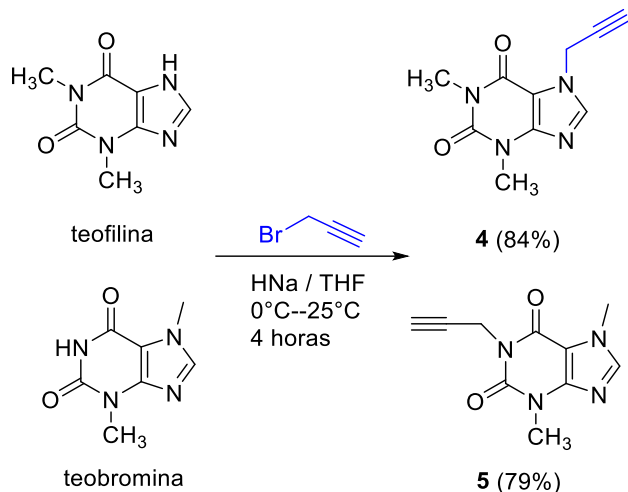


Esquema 1. Reacción de pentaacetilación de la lactosa en condiciones ácidas.



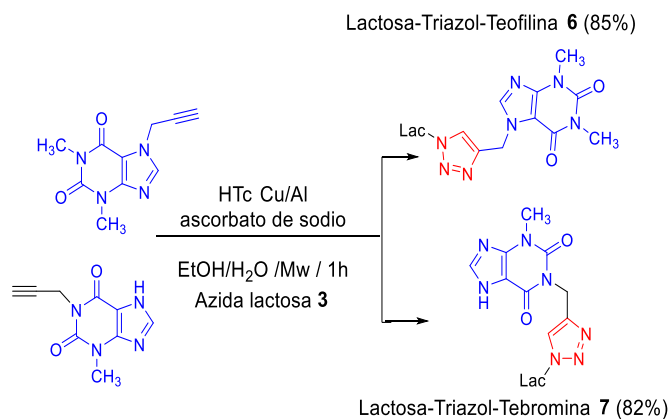
Esquema 2. Síntesis estereoselectiva de la β -lactosil-azida **3**.

Una vez obtenida la azida orgánica **3**, nos enfocamos en la obtención de los alquinos terminales **4** y **5**, derivados de la correspondientes Xantinas (teofilina y teobromina), en este sentido para la obtención de la teofilina propargilada, el alcaloide comercialmente disponible fue sometido a una reacción de sustitución nucleofílica, en presencia de bromuro de propargilo y en condiciones básicas rindiendo los compuestos propargilados **4** y **5** en muy buenos rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de las xantinas propargiladas **4** y **5**.

Con los alquinos terminales **4** y **5** y la correspondiente β -glucosil azida **3** derivada de la lactosa, se llevó a cabo la reacción de cicloadición, empleando como catalizador heterogéneo la hidrotalcita cobre/aluminio (HTC Cu/Al), sintetizada en nuestro grupo de trabajo. En este contexto, los derivados fueron sometidos a esta reacción de cicloadición empleando MW observando la formación del triazol deseado **6** y **7**, en muy buenos rendimientos y en tan solo 40 minutos de reacción (Esquema 4).



Esquema 4. síntesis de Lactosa-Triazol-Teofilina y Lactosa-Triazol-Teobromina a través de una reacción de ciclo adición.

La caracterización del triazol **7**, se logró mediante RMN ^1H y ^{13}C . El desplazamiento característico del Ha vinílico del heterociclo formado que aparece en 7.81 ppm e integra para 1H. Además de la incorporación de las dos nuevas señales simples correspondientes a los 2 grupos metilo presentes en la teofilina y que se encuentran en 4.00 y 3.57ppm.

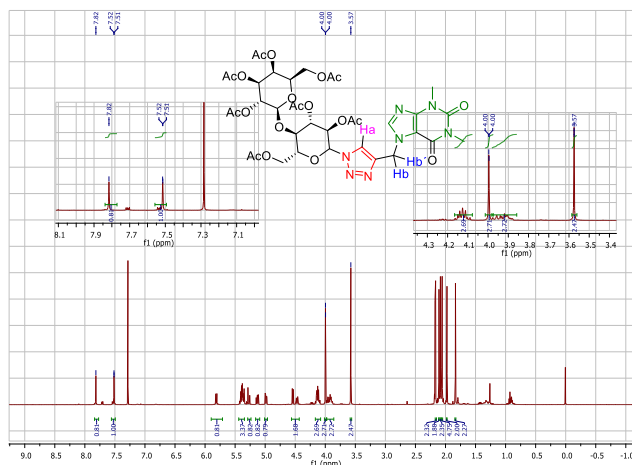


Figura 2. Caracterización ^1H -RMN de lactosa-triazol-teofilina **5**.

Por otra parte, mediante del análisis del espectro de IR de la Lactosa-Triazol-Teobromina se pudo apreciar las bandas correspondientes de los grupos que contiene la molécula como se muestra en la tabla 1 e Imagen 1.

Tabla 1. Vibraciones características para lactosa-triazol-teobromina.

Enlace característico	Vibración (cm^{-1})
—CH_3	2957.67
$\text{C}=\text{C}$	1741.02
$\text{N}=\text{N}$	1654.45
$\text{C}=\text{O}$	1212.68
C—N	1040.43

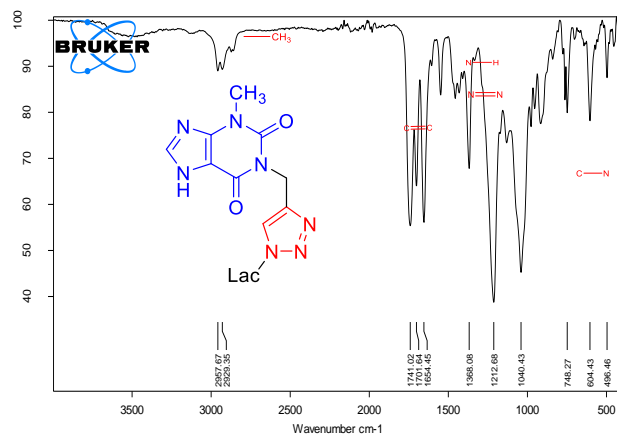


Figura 3. Espectroscopía IR de la lactosa-triazol-teobromina.

Determinación de índices de reactividad

Las geometrías de los compuestos de estudio antes de la protonación y protonados son presentadas en la figura 4.

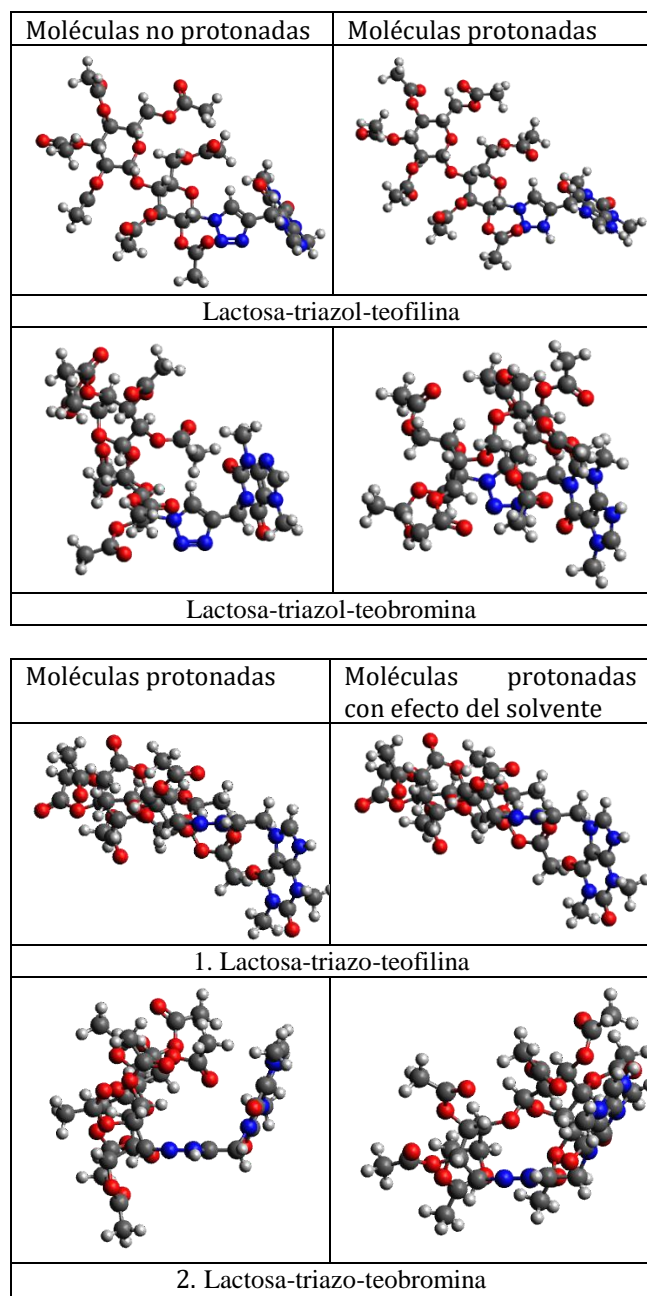


Figura 4. Geometrías optimizadas de las moléculas de estudio sin protonar y protonadas.

En particular observamos que la presencia de la teobromina y la protonación del nitrógeno llevan a un plegamiento mayor de la molécula. El efecto del solvente también es importante, incrementa el doblamiento de las moléculas y lo observamos en las conformaciones de la figura 2.

Con respecto a los parámetros de reactividad, la teoría de los orbitales frontera ha sido ampliamente utilizada para caracterizar las habilidades como inhibidores de la corrosión de varias moléculas orgánicas (Frisch, M. J. 2009).

La energía del orbital HOMO se relaciona con la disposición de una molécula de donar electrones hacia la superficie metálica y el orbital LUMO como la habilidad de aceptar densidad electrónica. En la tabla 1, observamos los valores de la energía de estos orbitales frontera.

Tabla 1. Valores para EHOMO y ELUMO (eV) para las moléculas sin protonar al vacío, protonadas y protonadas con solvente.

Molécula	Sin protonar	Protonada	Protonada con solvente
EHOMO			
1	-6.59	-10.30	-7.19
2	-6.38	-11.55	-7.19
ELUMO			
1	-1.66	-8.55	-2.50
2	-1.45	-7.92	-2.39

De la tabla 1, se observa que ambas moléculas muestran un comportamiento semejante a las que esta protonadas y con efecto del solvente, ambas son igualmente susceptibles a donar electrones hacia la superficie metálica. Mientras la molécula 2, podría recibir electrones más fácilmente que la 1.

Bentiss, (Bentis et all 2003) establecieron que las moléculas con baja energía de GAP, (ΔE) son buenos inhibidores de la corrosión, al necesitar bajas energías de excitación para remover un electrón del orbital HOMO. La tabla 2 muestra los valores de la energía de GAP.

Tabla 2. Valores de ΔE (eV) para las moléculas sin protonar al vacío, protonadas y protonadas con solvente.

Molecule	Unprotonated	Protonated	Protonated in solvent
5	4.93	1.85	4.69
6	4.93	3.63	4.80

Ambas moléculas muestran una habilidad muy similar, sin embargo, la molécula 1 podría presentar mejores eficiencias como anticorrosivo. En cuanto al momento dipolar, ambas moléculas muestran valores muy grandes, 26.36 D para la 2 y de 59.77 D para la 1.

Conclusiones

Se reporta una metodología eco-amigable para la síntesis de dos nuevos triazoles derivados de xantina-carbohidrato compuestos con un gran potencial biológico, en tan solo 4 etapas y excelentes rendimientos de cicloadición empleando como catalizador heterogéneo HTC Cu/ Al, calcinada sintetizada en nuestro laboratorio. Por otra parte, los resultados encontrados a partir de parámetros de reactividad confirman las excelentes eficiencias reportadas experimentalmente de estas moléculas como inhibidoras de la corrosión.

Agradecimientos

Se agradece a la UAM proyecto CB012-19 y al CONACYT proyectos 1014, 255819 y beca ayudante SNI 17215.

Referencias

Bentiss F., Traisnel M., Vezin H., Lagrenée M. (2003). Linear resistance model of the inhibition mechanism of steel in HCl by triazole and oxadiazole derivatives: structure-activity correlations. *Corrosion science*, 45(2), 371-380.

Espinoza-Vázquez A., Rodríguez-Gómez F. J., Martínez-Cruz I.K., Ángeles-Beltrán D., Negrón-Silva G.E., Palomar-Pardavé M., Lomas-Romero L., Pérez-Martínez D., Navarrete-López A. M. (2019). Adsorption and corrosion inhibition behavior of new theophylline-triazole based derivatives for steel in acidic medium. *Royal Society Open Science*, 6: 181738.

Espinoza Vázquez, A., Cervantes Robles, M. A., Negrón Silva G. E., Rodríguez Gómez, F. J., Palomar-Pardavé M., Lomas Romero L., Ángeles-Beltrán D., Pérez-Martínez D. (2019). Carbohydrates as Corrosion Inhibitors of API 5L X70 Steel Immersed in Acid. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 14 9206-9220.

Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G. Barone V., Mennucci, B., Petersson G.A., Nakatsuji H. Caricato M, Li. X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr, A., Peralta, J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J, Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts, R., Stratmann R.E., Yazyev, O., Austin A.J., Cammi, R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth G.A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski, J., Fox D.J. (2009). *Gaussian 09* (Gaussian, Inc., Wallingford CT).

Potewar T.M., Petrova K.T., Barros M.T. (2013a). Efficient microwave assisted synthesis of novel 1, 2, 3-triazole-sucrose derivatives by cycloaddition reaction of sucrose azides and terminal alkynes. *Carbohydrate research*, 379: 60-67.