

Síntesis de triazol, a partir de alofuranosa y teobromina

Pacheco Gómez José Omar¹, Ramírez Domínguez Elsie*¹, García Martínez Cirilo¹, Corona Sánchez Ricardo²

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: erddominguez@gmail.com

Recibido:

06/marzo/2020

Aceptado:

18/octubre/2020

Palabras clave:

Alofuranosa,
teobromina,
triazol

Keywords:

Allofuranose,
theobromine,
triazole

RESUMEN

Se sintetizaron los productos intermedios propargil teobromina, triflato de glucofuranosa, azida alofuranosa y un nuevo compuesto heterociclo híbrido final alofuranosa-triazol- teobromina, en buen rendimiento y alta pureza, mediante una reacción de cicloadición [3+2] entre la azida alofuranosa y el alquino terminal propargil teobromina catalizada por la sal de cobre CuI, reacción conocida como CuACC. Los productos intermedios y finales se purificaron por extracciones líquido-líquido, cromatografía en columna y cristalización y se caracterizaron por las técnicas de infrarrojo, y resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C.

ABSTRACT

The intermediates propargyl theobromine, glucofuranose triflate, alofuranose azide and a new final hybrid heterocycle compound alofuranose-triazole-theobromine were synthesized, in good yield and high purity, through a cycloaddition reaction [3+2] between alofuranose azide and terminal alkyne propargyl theobromine catalyzed by the CuI copper salt, a reaction known as CuACC. The intermediate and final products were purified by liquid-liquid extractions, column chromatography and crystallization and were characterized by infrared techniques, and ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance

Introducción

La corrosión del acero dulce (MS) es un problema mundial que afecta en gran medida al entorno industrial y natural. Para extender la vida útil de los electrodomésticos, es necesario el control de la corrosión. Para proteger al MS de la corrosión, específicamente de las condiciones ácidas, uno de los enfoques prácticos y más finos es la aplicación de inhibidores. Los derivados de triazol son inhibidores de la corrosión (IC) ecológicos que tienen toxicidades intrascendentes, excelentes eficiencias de inhibición (IEs) contra la corrosión y una rentabilidad extremadamente alta. (Negron et al. 2019) figura 1.

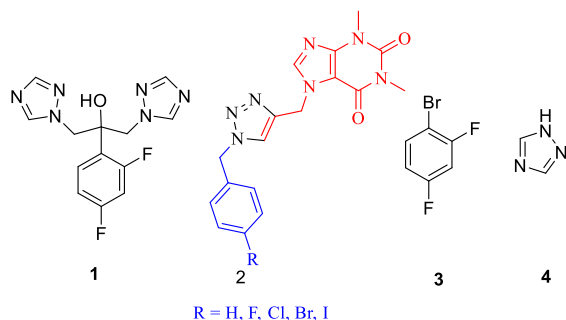


Figura 1: Inhibidores de la corrosión.

Los inhibidores orgánicos de la corrosión han alcanzado una importancia destacada en los últimos años, atribuida a sus muchos logros como agentes anticorrosión en un amplio espectro de entornos corrosivos. Se indica a partir de un estudio de la literatura que, en un ambiente ácido, existen numerosos compuestos orgánicos que son inhibidores de corrosión altamente efectivos como los aldehídos aromáticos α , β -insaturados, alcoholes acetilénicos, α -alquencil fenonas, sales cuaternarias de amonio, aminas, inhibidores que contienen carbonilo obtenidos por reacción de condensación y compuestos que contienen nitrógeno o azufre.

Entre estos compuestos orgánicos, los alcoholes acetilénicos se utilizan ampliamente como anticorrosivos en las industrias debido a su gran eficiencia de inhibición (IE) y disponibilidad comercial. Sin embargo, existen algunos inconvenientes en estos sistemas inhibidores: (i) la eficacia de los alcoholes acetilénicos es impresionante solo en grandes concentraciones, y (ii) en ambientes acidificantes, los alcoholes acetilénicos dan lugar a vapores tóxicos.

En este sentido un trabajo bastante interesante recientemente reportado por nuestro grupo de trabajo sobre la inhibición de la corrosión de derivados alil **5** y propargil de la xantina teofilina **6**, los cuales mostraron tener propiedades inhibitorias de la corrosión ácida del acero API 5L X70. (Espinoza-Vázquez, 2018), figura 2.

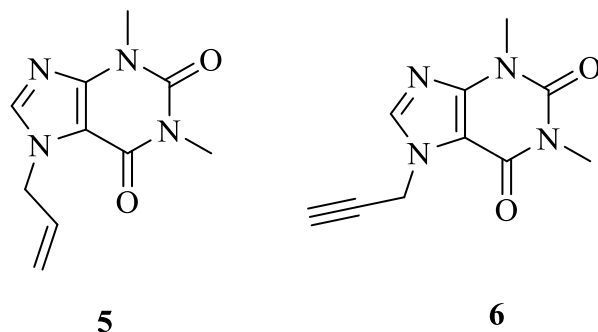


Figura 2. Estructuras de alil y propargil teofilina.

Xantinas

Es preciso mencionar que los compuestos 3,7-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona **9**, 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona **8**, y 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona **10**, conocidos comúnmente como teobromina, teofilina y cafeína respectivamente son derivados metilados de la 3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (xantina) **7**, de ahí que también se les denomine metilxantinas y son considerados alcaloides, ya que son sustancias fisiológicamente activas, contienen nitrógeno y se encuentran en las plantas.

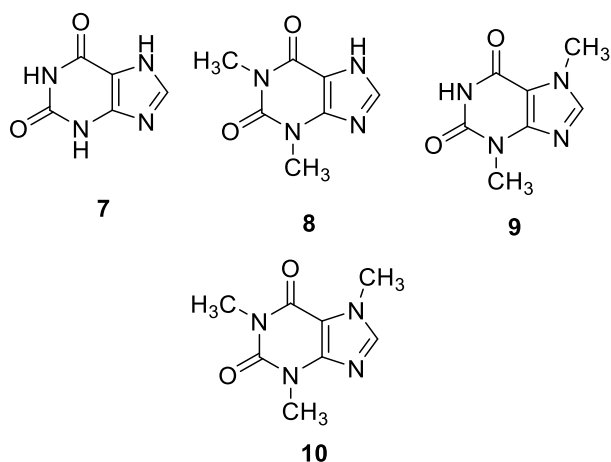


Figura 3. Estructuras de xantina, teobromina, teofilina y cafeína.

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 (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 x5. 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. El triflato A (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 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 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 **12** 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. **$^1\text{H NMR}$** (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). **$^{13}\text{C NMR}$** (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.

Síntesis de la teobromina propargilada

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

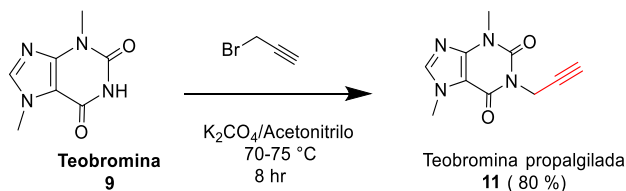
fue monitoreada por TLC. Al finalizar el tiempo de reacción, fue extraída en un embudo de separación de 50 ml con lavados de AcOEt y agua destilada x5, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) para eliminar la humedad. Posteriormente la fase orgánica resultante fue llevada al 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 **11** como un sólido cristalino café claro con un punto de fusión de 70-72°C, y un 70.89% de rendimiento.

Síntesis del triazol-teobromina-carbohidrato

En un tubo de microondas, se colocaron (0.08 g, 0.28 mmol) de la azida alofuranosa **12**, (0.068.8 g, 0.335 mmol) de teobromina propargilada **11**, (0.011g, 0.057 mmol) del catalizador CuI, y (0.0054 g, 0.027 mmol) de ascorbato de sodio como agente reductor, y por último se agregaron 0.018 ml de DIPEA (0.014 g, 0.10 mmol), para favorecer la reacción de cicloadición y reducir al mínimo la formación de subproductos. Como disolvente se utilizaron 0.9 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 x 5. 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 **14** 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 utilizando como disolvente acetato de etilo. La reacción tuvo un rendimiento del 69.7%. Su aspecto fue sólido color blanco, con un punto de fusión de 105 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 4.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98-3.07 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 154.76, 151.27, 148.85, 143.35, 141.59, 124.12, 113.74, 109.93, 107.63, 104.27, 79.11, 77.99, 75.54, 65.83, 62.98, 60.44, 35.85, 33.67, 29.74, 26.66, 26.36, 25.96, 24.91.

Resultados y discusión

Basados en los buenos precedentes obtenidos en nuestro grupo de trabajo nos propusimos la síntesis de un policiclo derivado de xantina y carbohidrato unido por un núcleo de triazol, como potencial inhibidor de la corrosión, por lo que nuestra síntesis comenzó con la obtención de los sustratos claves, el alquino terminal **11** y la azida orgánica. De esta forma y con el propósito de obtener el alquino terminal **11** derivado de la correspondiente teobromina, el precursor natural la teobromina **9**, fue sometida a una reacción de propargilación mediante una reacción de sustitución nucleofílica S_N2 , empleando como base el carbonato de potasio y como agente electrofílico al bromuro de propargilo. Obteniendo así el compuesto orgánico **11** se obtuvo en un 80% de rendimiento. **Esquema 1.**



Esquema 1. Síntesis de propargil teobromina.

De acuerdo con el análisis por espectroscopia infrarroja, se logró determinar que la banda ubicada en 3280 cm^{-1} corresponde al triple enlace entre C y C característico de la teobromina propargilada. De igual manera se encuentran los grupos $N=C$ y $N-C$ en 1649 y 926 cm^{-1} respectivamente, figura 4.

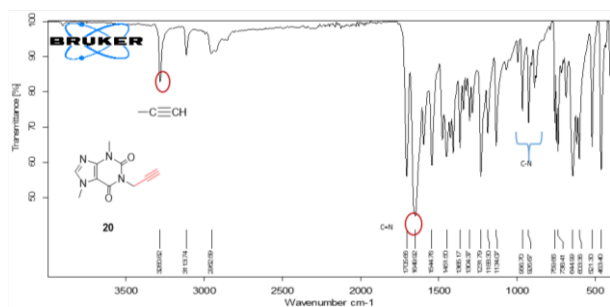
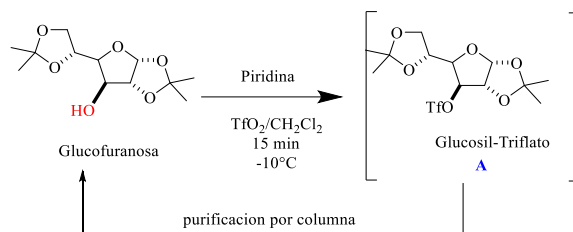


Figura 4. Espectro de IR, para teobromina propargilada.

Síntesis de α -glucosilazida.

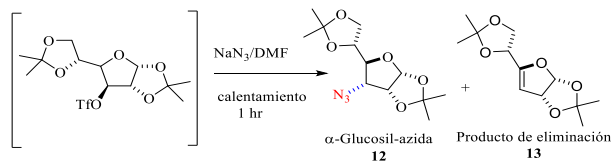
De forma paralela se llevó a cabo la síntesis de la azida orgánica derivada de un carbohidrato **12**. Con la finalidad de introducir el grupo azido en la posición 3 y al mismo tiempo invertir la configuración de esta posición, la glucofuranosa fue tratada con anhídrido trifluoroacético y piridina permitiéndonos la obtención del grupo saliente "A", es importante mencionar que al intentar llevar a cabo la purificación de este intermediario clave, sin embargo, después de la

purificación el producto obtenido era la materia prima de la cual se había partido, lo cual nos llevó a pensar que la acidez de la columna estaba provocando la hidrólisis de nuestro triflato. **Esquema 2.**



Esquema 2. Síntesis del grupo saliente A.

Teniendo esto en mente, la determinación del glucosil triflato se llevó a cabo a través del análisis del crudo de reacción por ^1H RMN. Con el crudo de en mano se procedió a la síntesis de la α -glucosil-azida **12**, para lograr esto el triflato **A** fue tratado con azida de sodio y DMF recién destilada, obteniendo así, la tan deseada glucosil azida **13** en rendimientos bastante bajos (29%), esquema 3.



Esquema 3. Síntesis de glucosil-azida.

Estos desafortunados resultados nos llevaron a cuestionarnos cual era razón del bajo rendimiento, de acuerdo al análisis cromatográfico y el análisis por ^1H RMN fue posible percatarnos que aparte de nuestro azida también estaba formándose el producto de eliminación **12** en un 36% rendimiento, si bien la formación de este producto de eliminación es termodinamicamente favorable, dado que tenemos un protón muy ácido en la posición β al grupo saliente, favoreciendo así la β -eliminación figura 5.

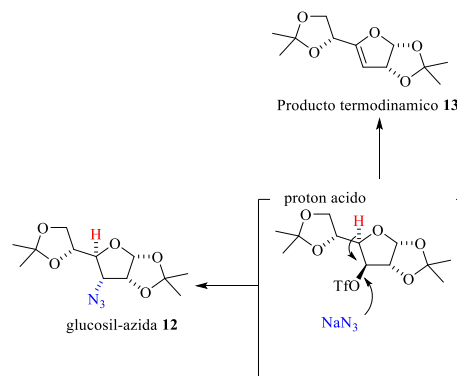


Figura 5. Protón ácido en posición β , responsable de la β -eliminación.

Se realizaron algunos cambios en algunas variables para favorecer en mayor rendimiento nuestra compuesto organico deseado **12**, tabla 1.

De acuerdo a los datos observados en la tabla 1, el mejor rendimiento obtenido es cuando pasamos de una temperatura 100 a 70°C en un tiempo mínimo de 40 minutos se obtiene un rendimiento mejor del 50%.

Nuevamente el análisis por espectroscopía de infrarrojo mostró una banda en 2967 cm⁻¹ la cual corresponde a los grupos metilos característicos de la α-glucosil azida **12**. Por otro lado tambien se aprecia una vibración en una longoitud de 2106.84 cm⁻¹ correspondiente al grupo N₃. Figura 6.

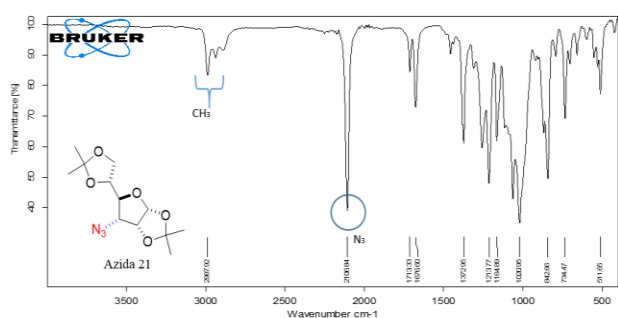
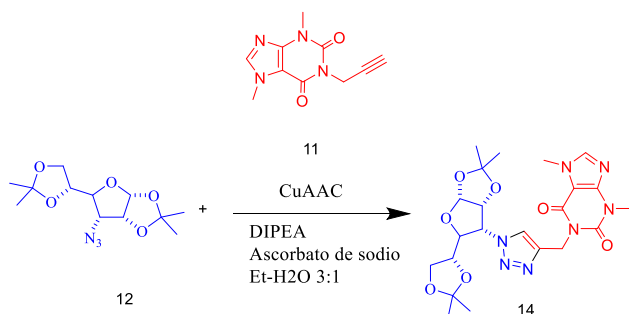


Figura 6. Espectro de IR, para la α-glucosil azida.

Síntesis del 1,2,3- triazol-1,4 disustituido Di-isopropiliden-α-D-glucofuranosa-teobromina

Finalmente, la síntesis de la glucosil-triazol-xantina **14**, la cual fue sintetizada en excelentes rendimientos (70%) empleando como reacción clave una reacción de cicloadición [3+2] catalizada por Cu (I).

En este sentido, la α-glucosil azida y la teobromina propargilada fueron colocados sobre un tubo de microondas con el respectivo catalizador de Cu, a 100°C durante 1 hora, conduciendo así a al pentaciclo **14** como un sólido blanco de buen rendimiento. Esquema 4.



Esquema 4. Síntesis del glucosil-triazol-teobromina

Tabla 1. Variantes en las condiciones de reacción para la formación de la glucosil-azida.

Entrada	Pyr (Eq)	Tf O ₂ (Eq)	NaN ₃ (Eq)	TBAF (Eq)	T (°C)	t	Rend. (%)
1	1.5	1.2	3	0.5	100	1:30 horas	29%
2	1.5	1.2	3	0.5	70	1:00	36%
3	1.5	1.2	3	0.5	70°C	40 min	50%

Una vez obtenido el triazol **14** ya purificado, se realizó un espectro en infrarrojo para determinar las longitudes de onda que se esperaban obtener y que corresponden a los grupos funcionales que conforman la molécula del triazol **14**. Figura 7.

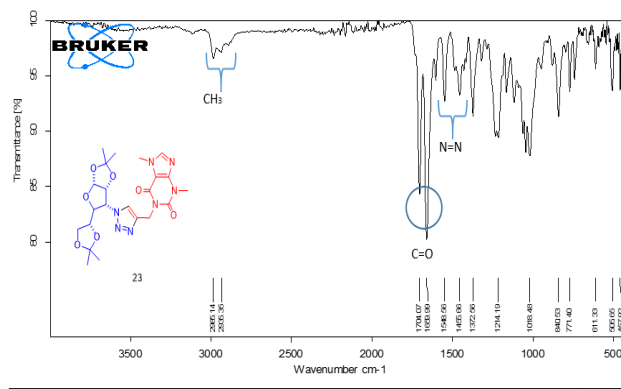


Figura 7. Espectro de IR, para la α-glucosil azida.

En el espectro se muestra una banda ubicada en una longitud de onda de 2935 cm⁻¹ el cual corresponde a los grupos metilos característico de la molecula de triazol **14**, tambien se ubica en el IR una banda en 1659 cm⁻¹ la cual corresponde al grupo C=O y por ultimo el enlace característico de triazol N=N ubicado en una longitud de onda de 1455 cm⁻¹.

Finalmente, el análisis espectroscópico por ¹H RMN demostró la presencia del nuevo anillo de triazol **14**, donde las principales señales claves son, el protón anomérico H₁ en 5.95 ppm con una integración para 1H, las 5 y las 4 señales simples que corresponden a los isopropilidenos y que integran para 3H y cada una que se encuentran de 1.17-1.66 ppm y finalmente la señal más importante, la señal simple del protón del anillo del triazol en 7.53 ppm y que integra para 1H. Figura 8.

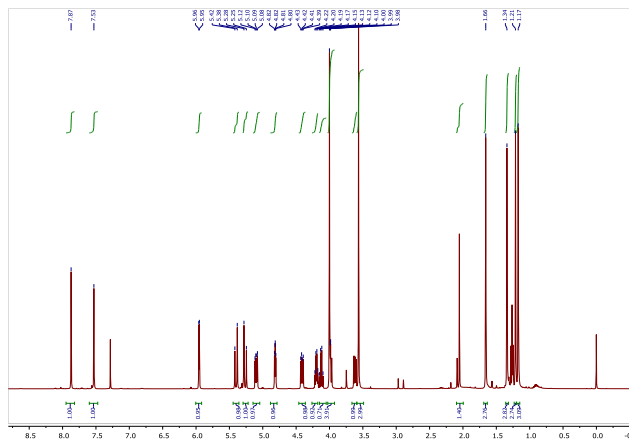


Figura 8. ^1H RMN para la glucofuranosa-triazol-teobromina.

Conclusiones

Se logró la síntesis y caracterización de un nuevo híbrido de carbohidrato-xantina utilizando como conector un corazón de triazol, mediante la reacción de cicloadición azida-alquino usando como catalizador yoduro de cobre (CuI). Los procesos de reacción se llevaron favorablemente obteniendo rendimientos superiores al 70 %. Su síntesis y obtención en buenos rendimientos permitirá a nuestro grupo de trabajo estudiar su potencial actividad biológica y su prometedora inhibición de la corrosión tal y como lo antecedentes algunos reportes hechos en el mismo laboratorio.

El nuevo gliconjugado fue caracterizado mediante técnicas espectroscópicas de Infrarrojo (IR), RMN ^1H ^{13}C

Agradecimientos

Se agradece a la UAM proyecto CB012-19 y al CONACYT proyectos 1014, 255819 y beca de licenciatura 30275, por los recursos aportados.

Referencias

Appukkuttan P., Dehaen W., Fokin V.V., Van der Eycken E. (2004). A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles via a copper (I)-catalyzed three-component reaction. *Organic Letters*, 6(23), 4223-4225, 2004.

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, 2019.

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 A., Rodríguez-Gómez F., Negrón Silva G.E., González-Olvera R., Ángeles Beltrán D., Palomar-Pardavé M., Miralrio A., Castro M., (2020). Fluconazole and fragments as corrosion inhibitors of API 5L X52 steel immersed in 1M HCl. *Corrosion Science* 174, 108853

Espinoza-Vázquez F.J. Rodríguez Gómez I. K. Martínez Cruz G. Negrón Silva G.E., Palomar-Pardavé M. (2018). Determination of Inhibition Properties of Caffeine, Theophylline and their Allylic and Propargylic Derivatives on API 5L X70 Steel Immerse in 1M HCl. *ECS Transactions*, 84 (1) 165-171.

Feldman A.K., Colasson B., Fokin V.V. (2004). One-pot synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2,3-triazoles from in situ generated azides. *Organic letters*, 6(22), 3897-3899.

Huisgen R. (1963). Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition*, 2(11), 633-645.

Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B.A. (2002). Stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*, 114(14), 2708-2711.

Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.