

Reacción CuAAC entre azida alofuranosa y derivados propargilados del 2-mercaptobenzimidazol

Gris Fox Astrid Estefani¹, Ramírez Domínguez Elsie^{1*}

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:

24/octubre/2020

Palabras clave:

Triazoles-azida
alofuranosa,
propargilados -
benzimidazol,
catalizador CuI

Keywords:

Triazoles allofuranose
azide,
propargylated
benzimidazole,
CuI catalyst

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de dos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos obtenidos mediante una reacción de cicloadición catalizada por cobre (I) (CuACC), entre la azida de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosa y uno de los alquinos terminales del 2-mercaptobenzimidazol (monopropargilado o dipropargilado). Las reacciones se realizaron en condiciones clásicas asistidas por microondas, se purificaron por extracciones y cromatografías en columna y se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de ¹H. Los precursores 2-mercaptobenzimidazoles y carbohidratos han demostrado numerosos ejemplos de glicoconjugados de triazolium que poseen una variedad de efectos biológicos tales como propiedades antimicrobianas, antitumorales o antiinflamatorias y efectos inhibidores de la corrosión en aceros API 5L X52 y API 5L X70. Los carbohidratos están involucrados en el proceso de adhesión celular y otras interacciones que son cruciales para el desarrollo de infecciones bacterianas y virales. Los mercaptobenzimidazoles han exhibido propiedades biológicas y /o inhibidoras de corrosión de aceros.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of two 1,2,3-triazoles 1,4-disubstituted obtained by a copper catalyzed cycloaddition reaction (I) (CuACC), between the azide of 1,2:5,6-Di-O-isopropylidene- α -D-glucopyranose and one of the terminal alkyne of the monopropargylated or dipropargylated 2-mercaptobenzimidazole. The reactions were performed under classic microwave-assisted conditions, purified by column extractions and chromatography, and characterized by infrared spectroscopy, and ¹H nuclear magnetic resonance imaging. 2-mercaptobenzimidazole precursors and carbohydrates have demonstrated numerous examples of triazolium glycoconjugates that possess a variety of biological effects such as antimicrobial, antitumor or anti-inflammatory properties and corrosion inhibitory effects in API 5L X52 and API 5L X70 steels. Carbohydrates are involved in the process of cellular adhesion and other interactions that are crucial for the development of bacterial and viral infections and mercaptobenzimidazole has exhibited biological properties and/or corrosion inhibitors of steels.

Introducción

El concepto de química “click” fue introducido para definir metodologías de síntesis que proporcionan mayor variedad en la obtención de estructuras complejas vía enlaces carbono-heteroátomo a partir de moléculas pequeñas (Kolb, 2001). La química “click” produce reacciones de alto rendimiento, eficientes, selectivas y regioespecíficas que requieren de condiciones de reacción sencillas y de métodos de purificación accesibles, dando lugar a un amplio rango de aplicaciones en la síntesis orgánica, ciencias de los materiales y ciencias biomédicas. Entre la gran cantidad de reacciones que cumplen con este tipo de características, encontramos el método de cicloadición 1,3- dipolar entre azidas y alquinos. Esta reacción es la más importante para la síntesis de 1, 2, 3- triazoles, descrita por primera vez en 1960 por Huisgen.

En un principio, esta reacción se realizó con azidas orgánicas y acetilenos en condiciones poco prácticas, como largos tiempos de reacción, altas temperaturas y reflujo en disolventes; dando resultado una mezcla de 1,4 y 1,5 regioisómeros de 1, 2, 3-triazoles (Wang, 2005). Posteriormente se dio a conocer una variante de la cicloadición, la cual indica que en presencia de sales de cobre la reacción se produce en condiciones de química “click” obteniendo una reacción altamente selectiva con altos rendimientos. La catálisis por cobre permitió el desarrollo y aplicación de complejos en distintas áreas de la química.

Los triazoles son heterociclos aromáticos insaturados de cinco átomos, de los cuales tres son de nitrógeno y el resto carbonos, $C_2H_3N_3$. Estos átomos de nitrógeno se pueden acomodar consecutivamente o no, lo que se conoce como 1, 2, 3-triazoles o 1, 2, 4-triazoles. Las propiedades entre los isómeros 1, 2, 3-triazol y 1, 2, 4-triazol son muy distintas y dependen del tipo de mecanismo de reacción, ya que N2 sustituido tiene propiedades distintas al N1 o al N3, a pesar de su similitud estructural. En la investigación farmacéutica se tiene particular interés en la síntesis de 1, 2, 3-triazoles N2 sustituido.

Se ha demostrado que sistemas heterocíclicos derivados de carbohidratos y benzimidazoles cuentan con una amplia gama de actividad biológica, como la antibacteriana (Gill, 2008) (Reck, 2005), antiviral (Tonelli, 2010), antimicrobiano (El-masry, 2000) y anticancerígeno (Nofal, 2011).

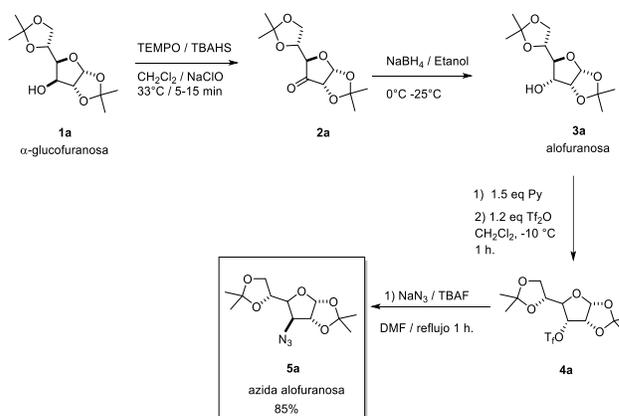
En el 2004, el equipo del laboratorio de Química de Materiales del Área de Química, de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Azcapotzalco de investigación, demostraron que el 2-Mercaptobenzoimidazol inhibía la corrosión ácida del acero API 5L X52 (Morales, 2004),

años después en el 2013 en nuestro grupo de investigación, se sintetizó el primer 1,2,3-triazol-1,4-disustituídos, al cual se le determinó su actividad inhibidora de la corrosión ácida del acero API 5L X52 (González, 2013) y recientemente demostramos que los carbohidratos glucosa, galactosa y lactosa, inhiben la corrosión ácida del acero API 5L X70 (Espinoza, 2019).

En este trabajo de investigación, se describe la síntesis de dos nuevos triazoles, mediante con una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC).

Metodología

Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-azida- α -D-alofuranosa 5a



Esquema 1. Síntesis de azida alofuranosa.

Procedimiento 5a

Obtención de la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa 3a

En un matraz bola de 100 ml provisto de una barra magnética, se adicionó **1a** 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 1g (3.84 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) 90 mg (0.58 mmol) y sulfato de hidrógeno tetrabutilamonio (TBAHS) 260.7 mg (0.77 mmol); posteriormente se agregaron a la reacción 5.32 ml de diclorometano (CH_2Cl_2) y 5.32 ml (0.77 mmol) clorito de sodio (Na_2ClO). El matraz se coloca en un baño de aceite a una temperatura de 35°C, durante 15 minutos monitoreándose por TLC, obteniendo el producto **2a**, la mezcla se lleva a 0°C y se agrega borohidruro de sodio ($NaBH_4$) 290.7 mg (7.68 mmol) y retirar del baño de hielo, la reacción se deja en agitación por 30 minutos y fue monitoreada por TLC, se neutralizó adicionando 2 mL de agua, la extracción se llevó a cabo con (2 X 10 mL) CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó al vacío, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 2:1, obteniendo 630 mg de alofuranosa **3a**. Los datos espectroscópicos correspondieron a los

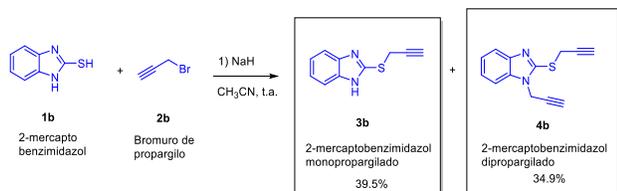
reportados. Obteniendo un sólido blanco con rendimiento del 80% y punto de fusión de 73-76 °C.

Obtención de la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-azida-D-alofuranosa 5a

En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra magnética, se preparó una solución de 630 mg (2.42 mmol) de alofuranosa **3a** en 8 mL de diclorometano seco y se llevó a una temperatura de -10 °C, después se agregaron 0.3 mL (3.63 mmol) de piridina y posteriormente 0.5 mL (2.90 mmol) de anhídrido trifluorometano sulfonato, la reacción se dejó a esta temperatura por 1 hora, se filtró y se evaporó a presión reducida. Enseguida el producto **4a** se disolvió en 3.5 mL de DMF seca y se agregaron 1.2 mL (1.21 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y 449.5 mg (7.26 mmol) de azida de sodio, la reacción se llevó a reflujo por 1 hora y posteriormente se extrajo con una mezcla agua / acetato de etilo (1:1), el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 9:1, obteniendo 460 mg de la azida **5a**. Líquido incoloro de rendimiento del 85%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.98 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(prop-2-in-1-iltio)-1H-benzo[d]imidazol 3b/ 1-(prop-2-n-1-il)-2-(prop-2-in-1-iltio)-1H-benzo[d]imidazol 4b



Esquema 2. Síntesis de alquinos terminales 2-mercaptobenzimidazol monopropargilado y dipropargilado.

Procedimiento 3b/4b

En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra magnética, se preparó una solución de 2-mercaptobenzimidazol **1b** 800 mg (5.33 mmol) en 10.5 mL de acetonitrilo (CH₃CN), se llevó a 0°C y se agregó hidruro de sodio (NaH) 426 mg (17.75 mmol), después se adiciono 0.7 mL (7.9 mmol) de bromuro de propargilo **2b**, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente y en agitación constante por 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL), y se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en

columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 8:1, obteniendo 370 mg del producto **3b** y 420 mg del producto **4b**.

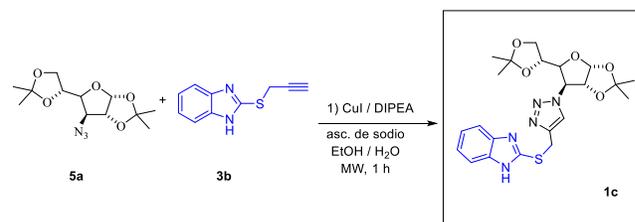
Siendo el producto **3b** un sólido café claro con punto de fusión entre 162 - 165°C y rendimiento del 39.5%

Siendo el producto **4b** un sólido amarillo claro con punto de fusión entre 69 - 72°C y rendimiento del 34.9%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.31 (t, 1H), 4.03(d, 2H), (s, 3H), 7.24 (m, 2H). **3b**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.26 (t, 1H), 2.37 (t, 1H), 4.12(d, 2H), 4.92(d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H). **4b**

Síntesis de triazol 1c (5a/3b)



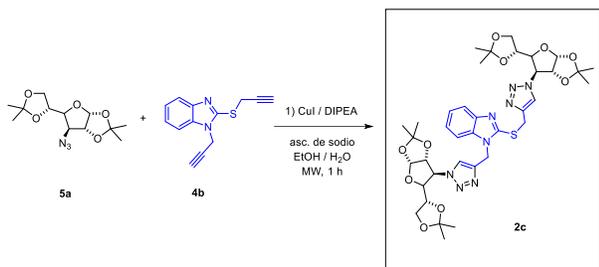
Esquema 3. Síntesis del triazol monopropargilado.

Procedimiento 1c

En un tubo de reacción provisto de una barra magnética, se colocaron los siguientes reactivos previamente pesados, se utilizó como materia prima **5a** (azida alofuranosa) 200 mg (0.7 mmol), 2-mercaptobenzimidazol monopropargilado **3b** 158.46 mg (0.84 mmol), yoduro de cobre (CuI) 13.36 mg (0.07 mmol) y ascorbato de sodio 14 mg (0.07 mmol); posteriormente se agregó a la reacción 1 ml de una mezcla etanol /agua (3:1) y 0.05 ml (0.28 mmol) de DIPEA. La mezcla de reacción fue irradiada (70 W) a 100°C por 1.10 h. entonces se adiciono 1 mL de solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3x 2 mL), se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por columna en un sistema 2:1 (hexano / EtOAc) para obtener un producto de apariencia solida de color blanco con un rendimiento 60% y punto de fusión 122 - 125°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) d: 1.11 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.58(s, 3H), 3.09 (dt, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.99(d, 1H), 5.12(d, 1H), 6.21 (d, 1H), 7.22(m, 2H), 7.56 (s,1H), 7.74 (s, 1H).

Síntesis de triazol 2c (5a/4b)



Esquema 4. Síntesis del triazol dipropargilado.

Procedimiento 2c

En un tubo de reacción provisto de una barra magnética, se colocaron los siguientes reactivos previamente pesados, se utilizó como materia prima **5a** azida alofuranosa 200 mg (0.7 mmol), 2-mercaptobenzimidazol dipropargilado **4b** 190.5 mg (0.84 mmol), yoduro de cobre (CuI) 26.72 mg (0.014 mmol) y ascorbato de sodio 14 mg (0.07 mmol); posteriormente se agregó a la reacción 1 mL de una mezcla etanol /agua (3:1) y 0.05 mL (0.28 mmol) de DIPEA. La mezcla de reacción fue irradiada (70 W) a 100°C por 1.10 h, posteriormente se adiciono 1 mL solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 2 mL), se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por columna en un sistema 2:1 (hexano / EtOAc) para obtener un compuesto de apariencia líquida de color amarillo claro con un rendimiento 56%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.11 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.58(s, 3H), 3.09 (dt, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.99(d, 1H), 5.12(d, 1H), 6.21 (d, 1H), 7.22(m, 2H), 7.56 (s,1H), 7.74 (s, 1H).

Resultados y discusión

La oxidación con TEMPO del producto comercial 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-glucofuranosa **1a** seguida de una reducción estereoselectiva con hidruro de sodio, permite generar la 2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-alofuranosa **3a**, la que posteriormente se transforma en el triflato correspondiente, para que posteriormente mediante una reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio se forma el 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-azida-α-D-glucofuranosa **5a**. Los alquinos terminales monopropargil **3b** y dipropargil **4b** del 2-mercaptobenzimidazol se obtienen mediante sustituciones nucleofílicas del bromuro de propargilo con 2-mercaptobenzimidazol en medio básico (NaH). La reacción de ciclo adición catalizada por Cu(I) en el medio básico di isopropil etil amina (DIPEA) asistida por microondas entre los alquinos terminales **3b** y **4b** genera

los sistemas mono- triazol **1c** y di triazol **2c** correspondientes.

Reacción CuACC entre azida alofuranosa y 2-mercaptobenzimidazol monopropargilado.

A través de la resonancia magnética nuclear de protones (RMN, ¹H) se observó la presencia del nuevo anillo de triazol **1c**, las principales señales que indican la formación del triazol es el desplazamiento del protón anomérico **H1** en 6.21 ppm el integra para un hidrogeno (1H), y la señal más importante, es la señal simple del protón del anillo del triazol **H8** en 7.74 ppm que integra para 1 hidrogeno (**1H**), como se observa en la figura 1.

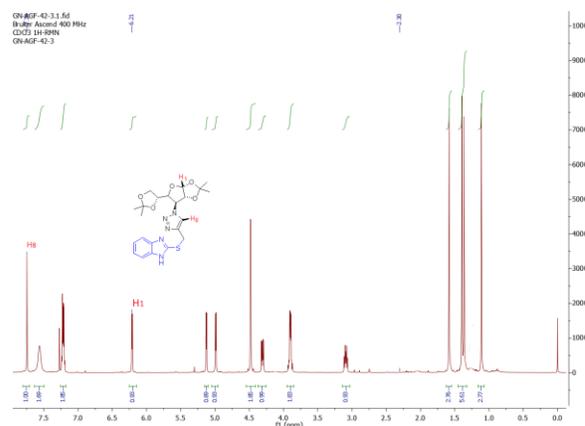


Figura 1. RMN ¹H de triazol monopropargilado **1c**.

Reacción CuACC entre azida alofuranosa y 2-mercaptobenzimidazol dipropargilado

Gracias a la resonancia magnética nuclear de protón (RMN, ¹H) se observaron los hidrógenos pertenecientes a los dos anillos de triazol generados, dichos protones tienen un desplazamiento de 7.78 y 7.55 ppm y cada señal integra para 1H, ver figura 2.

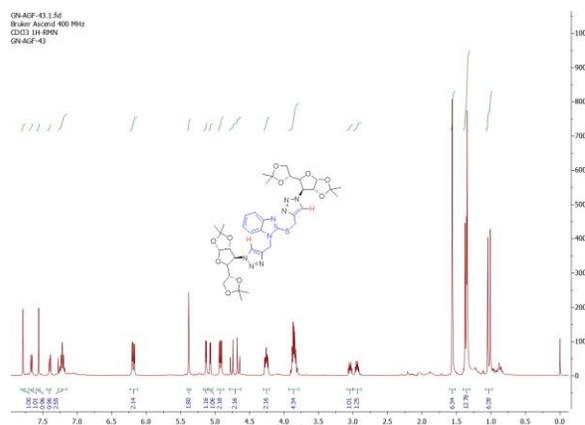


Figura 2. RMN ¹H de triazol dipropargilado **2c**.

Conclusiones

Se sintetizaron en buenos rendimientos y alta pureza los productos intermedios 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa y 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-azida- α -D-glucofuranosa **5a**, a partir del producto comercial 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **1a**, así como 2-(prop-2-in-1-iltio)-1H-benzo[d]imidazol **3b** y 1-(prop-2-n-1-il)-2-(prop-2-in-1-iltio)-1H-benzo [d]imidazol **4b**, a partir del producto comercial 2-mercaptobenzoimidazol y los productos finales **1c** y **2c**, mediante reacciones de cicloadición asistidas por microondas catalizadas por Cu(I), CuACC entre la azida **5a** con los alquinos terminales **3b** y **4b**, se logró obtener los triazoles 1c/ 2c los cuales son derivados de carbohidratos y del derivado heterocíclico benzimidazol, los cuales se ha demostrado presentan actividad biológica por lo que se someterán a pruebas biológicas y de corrosión.

Agradecimientos

Se agradece a la UAM proyecto CB012-19 y al CONACYT proyectos 1014, 255819 y beca de licenciatura 29820, por los recursos aportados.

Referencias

- El-masry A., Fahmy H., Ali Abdelwahed S. (2000). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives, *Molecules*, 5, 1429-1438.
- Espinoza Vázquez A., Cervantes Robles M., Negrón Silva G., Rodríguez Gómez F., 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.
- Gill C., Jadhav G., Shaikh M., Kale R., Ghawalkar A., Nagargoje D., Shiradkar M. (2008). Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 6244.
- González Olvera R., Espinoza Vázquez A., Negrón-Silva G., Palomar-Pardavé M., Romero Romo M., Santillan R. (2013). Multicomponent Click Synthesis of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Pyrimidine Nucleobases: Promising Acidic Corrosion Inhibitors for Steel, *Molecules*, 18,15064-15079.
- Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB, *Angew.* (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Chem. Int.*, 40.
- Morales-Gil P., Negrón-Silva G., Romero-Romo M., Ángeles-Chávez C. and Palomar-Pardavé M. (2004). Corrosion inhibition of pipeline steel grade API 5L X52 immersed in a 1M H₂SO₄ aqueous solution using heterocyclic organic molecules, *Electrochimica Acta*, 49, 4733-4741.
- Nofal Z. M., Soliman E. A., Abd El-Karim S. S., El Zahar M. I., Srouf A. M., Sethumadhavan S., Maher T. J. (2011). Novel benzimidazole derivatives as expected anticancer agents, *Acta Pol. Pharm.* 68, 519.
- Reck F., Zhou F., Girardot M., Kern G., Eyermann C.J., Hales N.J., Ramsay R.R., Gravestock M.B. (2005). Identification of 4-substituted 1,2,3-triazoles as novel oxazolidinone antibacterial agents with reduced activity against monoamine oxidase A, *Med. Chem.*, 48, 499.
- Tonelli M., Simone M., Tasso B., Novelli F., Boido V., Sparatore F., Paglietti G., Pricl S., Giliberti G., Blois S., Ibba C., Sanna G., Loddo R., La Colla P. (2010). Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives, *Med. Chem.* 18, 2937.
- Wang Q., Chittaboina S., Barnhill H.N. (2005). Highlights in Organic Chemistry Advances in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azides and Alkynes - A Prototype of "Click" Chemistry, *Lett Org. Chem*, 2, 293-301.