

Síntesis de nuevos triazolil-glicoconjugados con un fragmento carbazol

González Garrido Luis Diego, Corona Sánchez Ricardo, Lomas Romero Leticia*, González Sebastián Lucero, Gutiérrez Carrillo Atilano, Lara Corona Víctor Hugo

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma 1ra Secc., C.P. 09340 Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

Recibido:

12/marzo/2020

Aceptado:

26/octubre/2020

Palabras clave:

Carbazol,
1,2,3-triazol,
carbohidrato

Keywords:

Carbazole,
1,2,3-triazole,
carbohydrate

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis de tres nuevos híbridos carbazol-triazol-carbohidrato los cuales podrían ser de potencial utilidad como inhibidores de la enzima α -glucosidasa. Los derivados de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos fueron preparados mediante una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I) (CuAAC) entre glucosilazidas (derivadas de la glucosa y de los diacetónidos de la gluco- y alofuranosa) y el 9-propargil-9H-carbazol. Los triazolil-glicoconjugados con un fragmento carbazol se obtuvieron en buenos rendimientos empleando condiciones de microondas y en cortos tiempos de reacción. Estos productos fueron caracterizados adecuadamente por técnicas espectroscópicas convencionales.

ABSTRACT

In this work, the synthesis of three new carbazole-triazole-carbohydrate hybrids is presented, which could be potentially useful as inhibitors of the enzyme α -glucosidase. The 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives were prepared by a copper (I) catalyzed alkyne-azide cycloaddition reaction (CuAAC) between glucosylazides (derived from glucose and from the diacetonides of gluco- and alofuranose) and 9-propargyl-9H-carbazole. Triazolyl-glycoconjugates with a carbazole fragment were obtained in good yields using microwave conditions and in short reaction times. These products were adequately characterized by conventional spectroscopic techniques.

Introducción

Los 1,2,3-triazoles son compuestos heterocíclicos que contienen dos átomos de carbono y tres de nitrógeno en las posiciones 1,2,3. (Amblard et al., 2009) Es un motivo estructural importante en varios fármacos (Figura 1) como por ejemplo el Mubritinib (un inhibidor de la proteína quinasa) y el Tazobactam (un antibiótico); así como en compuestos biológicamente activos que poseen propiedades como antifúngicos, antibacterianos, anticancerígenos, antiinflamatorios, analgésicos, etc. (Witzak, 2010) Además, compuestos derivados de estos heterociclos han sido identificados como farmacóforos que poseen un conjunto de características estéricas y electrónicas que son necesarias para garantizar las interacciones supramoleculares óptimas con una diana biológica específica y también para desencadenar o inhibir su respuesta biológica. (Asif, 2016; Rani, 2014).

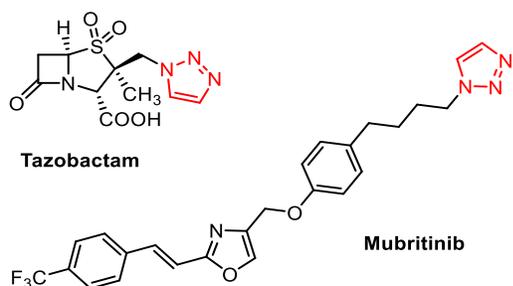


Figura 1. Ejemplo de fármacos con un anillo de triazol en su estructura.

Por otra parte, el carbazol es un heterociclo tricíclico con un sistema de anillo de 14 electrones π , compuesto por dos anillos de benceno fusionados en las posiciones 2,3 y 4,5 de un anillo de pirrol. (Das et al., 1965) El carbazol y sus derivados tienen un alto impacto comercial debido a su importancia farmacéutica. El anillo del carbazol está presente en una gran variedad de sustancias medicinales activas de forma natural y un sin número de moléculas sintéticas con propiedades biológicas. (Vishnu et al., 2019) Recientemente, se ha reportado que algunos derivados de carbazol pueden actuar de manera efectiva como inhibidores de la enzima α -glucosidasa la cual está implicada en el control de los niveles de glucosa en sangre de pacientes con diabetes mellitus (Figura 2).

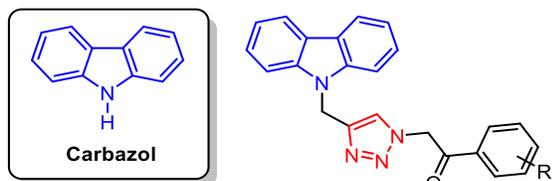


Figura 2. Estructura del carbazol y ejemplo de derivados de carbazol con actividad inhibitoria de α -glucosidasa.

Estos derivados son unos de los primeros ejemplos de inhibidores de glucosidasas que no contienen carbohidratos en su estructura, lo que los convierte en compuestos representativos para la búsqueda de nuevos derivados con alguna actividad mejorada.

Una de las rutas sintéticas por excelencia para la formación de moléculas híbridas es la cicloadición alquino-azida catalizada por Cu (I) o "reacción click" que produce 1,2,3-triazoles de manera rápida y eficaz (Figura 3). (Huisgen et al., 1967; Suárez, 2012) Se ha demostrado que el enfoque de la química "click" sirve como una herramienta prometedora para acoplar biomoléculas, como los carbohidratos, a compuestos de interés terapéuticamente relevantes para de esta manera mejorar su biodisponibilidad, bioactividad o bien redirigirlas como fármacos eficaces. (Tripathi, 2013).

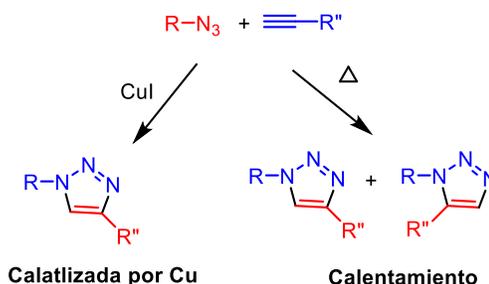


Figura 3. Reacción "click" para la formación de triazoles.

En este trabajo, se presenta la síntesis de nuevas moléculas híbridas carbazol-triazol-carbohidrato mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales, catalizada por cobre (I) y asistida por calentamiento con microondas.

Metodología

Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se utilizó gel de sílice Merck (tipo 60, 0,063-0,200 mm) para la cromatografía en columna. Todos los compuestos se caracterizaron mediante espectros de IR, realizados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27, mediante técnica ATR y todos los datos están expresados como números de onda (cm^{-1}). Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetro Bruker Avance DMX-500 (500 MHz) en cloroformo deuterado (CDCl_3) y los desplazamientos químicos se dan en ppm con TMS como referencia. Los experimentos de irradiación de microondas se realizaron usando un microondas CEM. La temperatura de reacción se controló mediante un sensor de infrarrojos en la pared exterior de la reacción.

Síntesis de N-propargil carbazol (1)

En un matraz de bola se disolvió el carbazol (1.00 g, 5.98 mmol) en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Posteriormente se añadió hidróxido de potasio (KOH) (0.671 g, 2 eq) y se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora. Posteriormente se añadió bromuro de propargilo (1.065 mL, 2 eq). Después de 72 h en agitación a temperatura ambiente se añadieron 30 mL de diclorometano (DCM) y se realizaon lavados con agua (3 x 20 mL) a la fase orgánica.

La fase orgánica se secó con sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro y se eliminó el disolvente utilizando una bomba de vacío. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (98:2).

Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropilidene- α -D-glucofuranosa (4)

Se disolvió la 1,2:5,6-Di-*O*-isopropilidene- α -D-glucofuranosa (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1 mL), la mezcla de reacción se llevó a 0°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido triflico (1.4 mL, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se realizó extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, obteniendo un sólido naranja. Éste triflato intermediario se disolvió en DMF (25mL) y se colocó en agitación a 0°C.

Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN₃) (9.84 mmol) y se dejó durante 3h bajo agitación a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropilidene- α -D-alofuranosa (9)

Parte A

Se colocaron la 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidene- α -D-glucofuranosa (1g, 3.842 mmol) con TBAHS (0.260g, 7.68 mmol) y TEMPO (0.30g, 0.067mmol) disueltos en 5 mL de una solución de CH₂Cl₂/Cloralex 13% (1:1 v/v) y se calentó a 33°C por 10 minutos. Una vez consumida la materia prima, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El progreso de la reacción, se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF). 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 cromatografía en columna (silica gel, hexano: acetato de etilo, 2:1) obteniéndose un sólido blanco en un 90% de rendimiento correspondiente a la 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidene- α -D-alofuranosa.

Parte B

Se disolvió la 1,2:5,6-Di-*O*-isopropilidene- α -D-glucofuranosa (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1 mL), la mezcla de reacción se llevó a 0°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido triflico (1.4 mL, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se realizó extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, obteniendo un sólido naranja. Éste triflato intermediario se disolvió en DMF (25mL) y se colocó en agitación a 0°C.

Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN₃) (9.84 mmol) y se dejó durante 3h bajo agitación a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilazida. (11)

Parte A

Se disolvió D-glucosa (1 g, 5.5 mmol, 1,0 equiv.) en piridina seca (10 ml) y se enfrió a 0 ° C. Posteriormente se añadió gota a gota anhídrido acético (10 ml) a 0 ° C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se vertió a una mezcla de agua helada que luego se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el crudo correspondiente a la glucosa pentaacetilada se utilizó directamente en el siguiente paso de la reacción.

Parte B

Se disolvió glucosa pentacilada (600 mg) en diclorometano (5 ml) y se adicionaron 5 mL de HBr en ácido acético gota a gota. Después de 2 horas, toda la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener el producto crudo que contiene tetra-O-acetil α -bromo glucosa. Esto fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

Parte C

A una solución de tetra-O-acetil α -bromo glucosa (200 mg, 0.48 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seco 5 ml), se añadió azida de sodio (30 mg) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 h.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sodio anhidro, sulfato y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el producto puro.

Síntesis de 9-((1-(3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-allofuranosa-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-9H-carbazol. (12a)

En un tubo de microondas de vidrio de 10 mL se colocó el *N*-propargil carbazol **1a** (50mg, 0.2436 mmol), la azida **2a** (69.47 mg, 1 eq), yoduro de cobre (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.016 mL, 0.4 eq) en 1.5 mL de solución EtOH - H₂O (3:1). La reacción se calentó con irradiación de microondas (MW) durante 80 min a 100°C. Posteriormente, el producto fue purificado a través de una recrystalización simple con EtOH.

Sólido blanco (63%). Pf: 106-108 °C. FT-IR/ATR ν_{max} cm⁻¹: 1453, 1210, 1159, 1066, 1009, 746, 724. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.59 - 7.25 (m, 4H), 7.27 - 6.83 (m, 3H), 6.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 140.0, 125.9, 123.6, 123.2, 120.4, 119.5, 112.4, 109.5, 108.6, 106.3, 83.2, 80.6, 72.0, 67.5, 65.7, 38.8, 29.7, 26.7, 26.6, 26.1, 24.4.

Síntesis de 9-((1-(3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-9H-carbazol. (12b)

En un tubo de microondas de vidrio de 10 mL se colocó el *N*-propargil carbazol **1a** (50mg, 0.2436 mmol), la azida **2b** (69.47 mg, 1 eq), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.4 eq) en 4 mL de solución EtOH - H₂O (3:1). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 50°C durante 18h. Finalmente se purificó en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (80:20), obteniendo un sólido blanco.

Sólido blanco (58%). Pf: 203-204 °C. FT-IR/ATR ν_{max} cm⁻¹: 1453, 1374, 1204, 1117, 1021, 840, 749, 721. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 5.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 140.1, 125.8, 123.1, 122.2, 120.3, 119.4, 113.5, 109.8, 108.8, 104.2, 79.0, 78.0, 75.7, 66.2, 63.4, 38.9, 29.6, 26.2, 26.1, 25.5, 24.7.

Síntesis de 9-((tetraacetilglucosil-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-9H-carbazol. (12c)

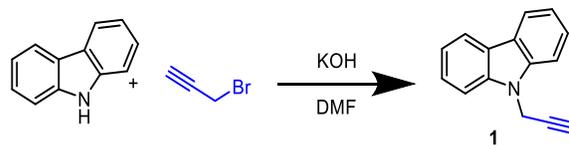
En un tubo de microondas de vidrio de 10 mL se colocó el *N*-propargil carbazol **1a** (50mg, 0.2436 mmol), la azida **2c** (90.9 mg, 1 eq), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.4 eq) en 1.5 mL de solución EtOH - H₂O (3:1). La reacción se llevó a cabo por microondas (MW) durante 80 min a 100°C. Posteriormente, se llevó a cabo una recrystalización simple con EtOH.

Sólido blanco (89%). Pf: 243-244 °C. FT-IR/ATR ν_{max} cm⁻¹: 12924, 2456, 1373, 1245, 1219, 1059, 1029, 845, 792. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.9 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.40 - 5.17 (m, 2H), 5.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 10.2, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.8, 169.2, 168.6, 145.1, 140.0, 126.0, 123.2, 120.4, 120.2, 119.5, 108.7, 85.6, 75.1, 72.5, 70.1, 67.6, 61.4, 38.7, 20.6, 20.4, 20.4, 19.9.

Resultados y discusión

Preparación del alquino terminal

Se procedió a sintetizar las materias primas requeridas para la síntesis de los híbridos carbazol-carbohidrato. Inicialmente nos enfocamos en la preparación del alquino necesario para efectuar las reacciones de cicloadición. En este sentido, decidimos que la manera más simple de introducir un alquino en nuestro sistema es mediante la *N*-propargilación del carbazol, la cual se realizó adicionando KOH a una solución de carbazol y bromuro de propargilo en DMF. (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del carbazol propargilado.

El compuesto fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales, donde el espectro infrarrojo ratifica la presencia del alquino terminal por la banda en 3264 cm⁻¹ que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace C_{sp}-H que es típica en este tipo de alquinos. Además, la banda que aparece cerca 2100 cm⁻¹ concierne a la vibración del enlace C≡C. Con respecto al espectro de RMN ¹H (Figura 4) del compuesto se distingue una señal triple en 2.20 ppm que corresponde al protón del alquino terminal y una señal doble en 4.95

ppm asociada al metileno del fragmento propargilo. La presencia del anillo de carbazol *N*-sustituido queda en evidencia por las 3 señales que aparecen en la zona aromática del espectro entre 7.2 y 8.0 ppm que corresponden a los ocho hidrógenos de dicho anillo heterocíclico.

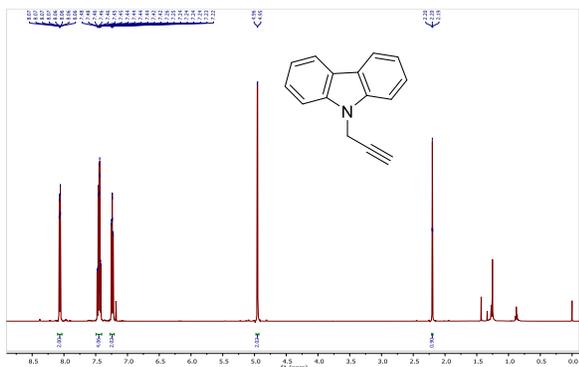
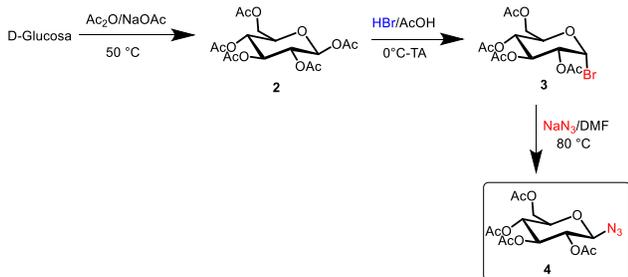


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 1.

Preparación de las glicosilazidas

Una vez preparado el alquino requerido para las reacciones de cicloadición, en la segunda parte de este proyecto se llevó a cabo la síntesis de tres glucosilazidas derivadas de carbohidratos tales como glucosa, glucofuranosa y alofuranosa. En primer lugar, la síntesis de la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida, se llevó a cabo en un proceso de tres pasos a partir de la D-glucosa (Esquema 2).



Esquema 2. 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida.

Cuando la glucosa se hace reaccionar con anhídrido acético (Ac_2O) en presencia de acetato de sodio a 50 °C es posible formar la 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil. Este compuesto fue transformado posteriormente al bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosil **3** mediante el tratamiento de **2** con ácido bromhídrico en ácido acético glacial (AcOH) a 0 °C durante 1 hora. Finalmente, la reacción de este compuesto bromado con azida de sodio en DMF a 80 °C produce la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida **4** como un sólido blanco cristalino en un 83% de rendimiento. Con respecto a la caracterización, el

espectro infrarrojo muestra una banda en 2117 cm^{-1} que corresponde al grupo azida y las señales características de los grupos acetilo se encuentran alrededor de 1750 cm^{-1} . En el espectro RMN ^1H se observa la presencia de cuatro señales simples que integran para tres hidrógenos cada una que, corresponden a los cuatro grupos acetatos de la molécula (Figura 5).

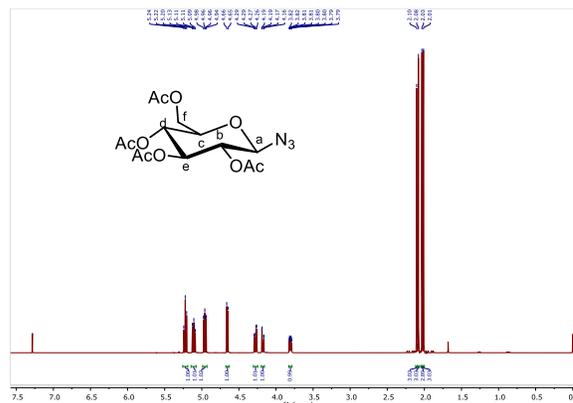
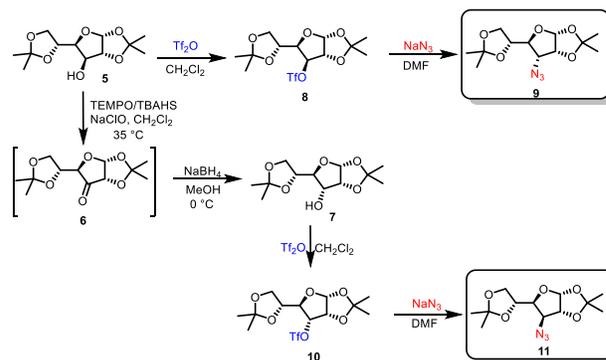


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 4.

Posteriormente, nos enfocamos en la síntesis de azidas derivadas de glucofuranosa **5** y alofuranosa **7**. Para este fin, fue necesario preparar en primera instancia la alofuranosa, la cual fue sintetizada mediante una secuencia de dos pasos que implican una oxidación del alcohol de la glucofuranosa **5** con la subsecuente reducción estereoselectiva de la cetona intermediaria formada (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de azidas derivadas de glucofuranosa y alofuranosa.

Cuando la glucofuranosa **5** se hace reaccionar con sulfato ácido de tetrabutilamonio (TBAHS) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi (TEMPO) en una solución de DCM e hipoclorito de sodio comercial al 5% (Cloralex), es posible oxidar el alcohol de la glucofuranosa a la respectiva cetona **6**, que se obtiene como un aceite de color amarillo es cual es tratado inmediatamente con borohidruro de sodio en metanol para reducir de manera estereoselectiva el compuesto **6** y obtener la alofuranosa

7 por la inversión del C-3. Este compuesto fue obtenido como un sólido blanco (pf=71-73 °C) después de su purificación por cromatografía en columna. Con los carbohidratos en mano, el siguiente paso fue triflar el alcohol de los respectivos carbohidratos **5** y **7** empleando anhídrido trifluorometansulfónico en diclorometano a -10 °C. Después de 30 minutos de reacción y con el posterior tratamiento de la reacción es posible obtener un aceite de color naranja el cual fue inmediatamente disuelto en DMF y la solución resultante se hizo reaccionar con 2 equivalentes de azida de sodio a 80 °C durante toda la noche. Al término de este tiempo y después de su purificación por cromatografía en columna es posible aislar las correspondientes azidas **9** y **11** en un 35 % y 81% de rendimiento, respectivamente. Es importante resaltar que la azida **9** (proveniente de la glucofuranosa) se obtiene en bajos rendimientos debido a que en la reacción, además de la azida esperada, se observa la formación del producto de eliminación del triflato intermediario que en algunos intentos, se obtuvo incluso en mayor cantidad que la respectiva azida.

Al igual que la azida **4**, las azidas **9** y **11** fueron caracterizadas por las técnicas de IR y RMN de ¹H y ¹³C. A manera de ejemplo, se muestra el espectro de RMN de ¹H de la azida **11** (Figura 6).

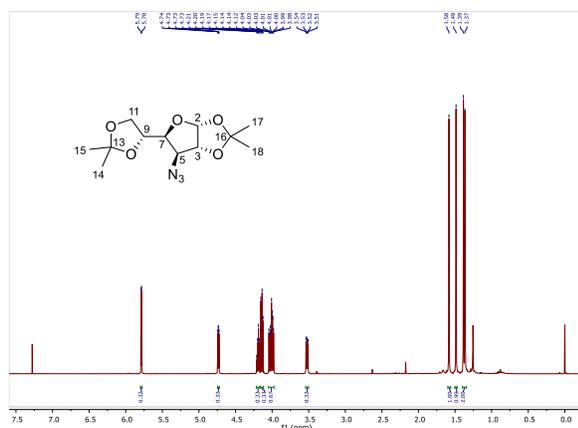


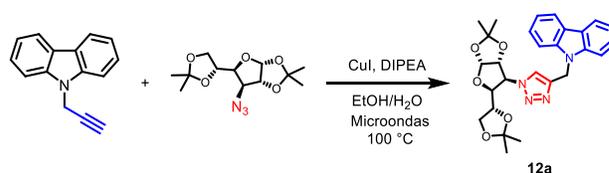
Figura 6. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **11**.

En el espectro de RMN ¹H de este compuesto se observa en la zona de protones alifáticos, cuatro señales simples que integran para tres hidrógenos cada una correspondientes a los grupos metilo de los acetales que funcionan como grupos protectores en el carbohidrato. La señal doble en 5.77 ppm se asigna al H-2, mientras que las señales dobles de dobles (dd) en 4.73 ppm 3.52 ppm corresponden al H-3 y H-7, respectivamente. La integración de las demás señales corresponde con los cuatro hidrógenos restantes del fragmento de carbohidrato. Es importante resaltar que no se observa ninguna señal correspondiente a un grupo OH lo que

indica que la sustitución de dicho grupo por la azida se ha llevado con éxito.

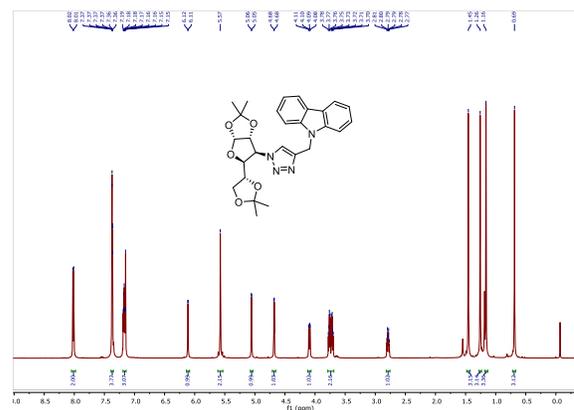
Preparación de triazolil-glicoconjugados con un fragmento triazol

Una vez que se han preparado las azidas necesarias, la siguiente etapa consistió en sintetizar tres nuevos híbridos indol-triazol-carbohidrato mediante reacciones de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre. En primer lugar, se probó la reacción de cicloadición entre la azida **11** y el *N*-propargil carbazol **1**. Las condiciones de reacción probadas para sintetizar el correspondiente triazol fueron el uso de CuI y diisopropilietilamina (DIPEA) en una mezcla de EtOH-H₂O como disolvente (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de triazolil-glicoconjugados con un fragmento triazol.

Con las condiciones indicadas fue posible aislar el triazol **12a**, después de su purificación en cromatografía, en un 63 % de rendimiento como un sólido blanco (pf = 150 – 152°C). Este nuevo triazol fue caracterizado por espectroscopía de IR y RMN de ¹H y ¹³C. La formación del anillo de 1,2,3-triazol se confirma mediante la señal simple en 7.36 ppm que corresponde al anillo de triazol (H-5) y que en el espectro se encuentra traslapada con señales del anillo del carbazol (Figura 7). La presencia del fragmento carbohidrato se ve claramente por las cuatro señales en la zona alifática que corresponde a los grupos -CH₃ de los acetales del carbohidrato. Por otro lado, la presencia del fragmento carbazol se hace evidente por la presencia de tres señales en la zona aromática que en total integran para los ocho protones del anillo de carbazol.



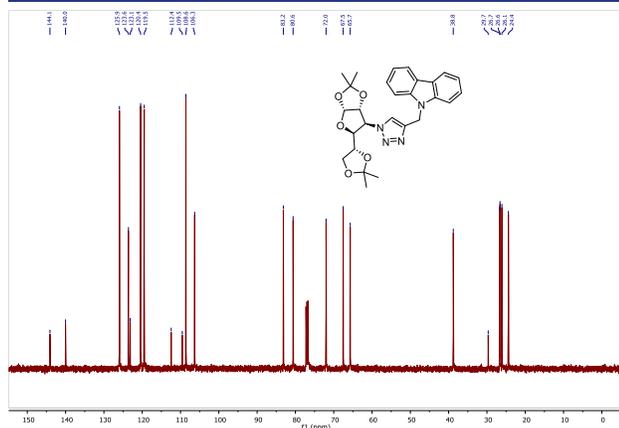


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **12a**.

Una vez que se preparó este triazol, se extrapolaron las mismas condiciones para la síntesis de otros triazoles derivados de las otras azidas que se prepararon. En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos al respecto.

Tabla 1. Síntesis de triazolil-glicoconjugados con un fragmento triazol.

Producto	Apariencia	Rendimiento
 12a	Sólido blanco	63%
 12b	Sólido blanco	58%
 12c	Sólido blanco	89%

Conclusión

Se sintetizó un compuesto alquino terminal, *N*-propargil carbazol en rendimientos moderados junto con tres glucosilazidas derivadas de glucosa, glucofuranosa y alofuranosa. Además, se implementó una metodología a partir del calentamiento por microondas para la síntesis de nuevas moléculas híbridas carbazol-triazol-carbohidrato que involucra una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (I) junto con un sistema CuI/DIPEA, el cual mostró ser el adecuado para la síntesis de estos nuevos 1,2,3- triazoles los cuales podrían tener potencial aplicación como inhibidores de la α -glucosidasa.

Referencias

- Amblard F., Cho J., Schinazi F. (2009). Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry *Chem. Rev.*, 109, 4207–4220.
- Asif M. (2016). Biological Potentials of Biological Active Triazole Derivatives: A Short. Review *Organic Chem Curr Res.* 5, 1-8.
- Das K.C., Chakrabort, D.P., Bose, P.K. (1965). *Antifungal activity of some constituents of Murraya koenigii spreng.* *Experientia*, 21(6), 340–340.
- Huisgen R., Szeimies G. Möbius L. (1967). 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chemische Berichte*, 100(8), 2494–2507.
- Rani P. (2014). 1,2,3-triazole and its applications in various fields. *International Refereed Journal of Reviews and Research*, 2.
- Suárez A. (2012). Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. *An. Quím.*, 108(4), 306–313.
- Tripathi R., Dwivedi P., Sharma, A., Kushwaha D., Tiwari V. (2013). Click Chemistry in Glycoscience. 293–323.
- Vishnu J., Arun S., Mahendra N., Ramendra P. (2019). The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles. 222-226.
- Witczak Z.J. (2010). Recent Advances in the Synthesis of Functionalized Carbohydrate Azides. *Carbohydr. Chem*, 36, 176–193.