

Obtención de un carbohidrato-triazol-aminoácido

Sánchez Ordaz Miriam¹, Sánchez Eleuterio Alma¹, Ramírez Domínguez Elsie¹, Negrón Silva Guillermo Enrique^{1*}, Lomas Romero Leticia²

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:

24/octubre/2020

Palabras clave:

Triazol,
carbohidrato,
aminoácido

Keywords:

Triazole,
carbohydrate,
aminoacid

RESUMEN

El concepto click hace referencia a la facilidad, la eficiencia y las transformaciones químicas selectivas entre un alquino y una azida para generar un triazol empleando como catalizador CuI. Un gran número de triazoles han demostrado tener aplicaciones importantes en química de materiales como agentes anticorrosivos, también han demostrado poseer actividad biológica y algunos derivados de aminoácido-triazol han presentado actividad como organocatalizadores en reacciones de condensación 1,4; cuando dichos triazoles están conformados por carbohidratos y aminoácidos se incrementa la enantioselectividad de la reacción. En este trabajo, se presenta la síntesis de un nuevo triazol conformado por alofuranosa y prolina catalizada por CuI, los cuales individualmente son compuestos con mucho potencial, debido a los centros estereogénicos presentes en su estructura. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados adecuadamente por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

ABSTRACT

The click concept refers to ease, efficiency and selective chemical transformations between an alkyne and an azide, to generate a triazole using a CuI catalyst. A big number of triazoles have proven to have important applications in materials chemistry as anticorrosive agents, they have also demonstrated possessing biological activity and some amino acid-triazole derivates have presented activity as organocatalysts in condensation reactions 1,4. When those triazoles are made up of carbohydrates and amino acids the enantioselectivity of the reaction is increased. In this work, the synthesis of a new triazole consisting of allofuranose and *trans*-proline is presented, which individually are compounds with a lot of potential, due to stereogenic centers present in their structure. The compounds were adequately characterized by infrared (IR) spectroscopy and nuclear magnetic resonance (NMR).



Introducción

Los triazoles son compuestos sintetizados fácilmente mediante la química click y tienen diversas aplicaciones en química médica, elaboración de fármacos, agroquímicos y tintes, así mismo se han reportado una variedad de actividades biológicas que poseen dichos compuestos (Keivanloo et al., 2019); muchos triazoles incluyendo bis-triazoles se utilizan como farmacóforos heterocíclicos para el desarrollo de agentes antivirales, anticancerígenos y antibióticos (Zhang et al., 2007).

El enfoque de la “química click” ha sido el método más utilizado para la síntesis de bibliotecas de un gran número de marcos moleculares biológicamente activos, en particular para la síntesis regioselectiva de 1,2,3 triazoles, que involucra el cobre(I) catalizando la reacción de cicloadición entre azidas y alquinos terminales (CuAAC) y ha encontrado aplicación en varias facetas que incluyen síntesis química, médica, biología molecular y ciencia de materiales (Rostovtsev et al., 2002; Wang et al., 2003)

La mayoría de las moléculas que contienen nitrógeno son farmacológicamente muy activas, lo que puede atribuirse al hecho de que los compuestos nitrogenados son parte integrante de la diversidad biomolecular. Entre los compuestos nitrogenados biológicamente activos encontramos a los aminoácidos, ya que son producidos por el cuerpo humano y al obtenerse aminoácidos quirales de proteínas que tienen la configuración L en su átomo de carbono α como en el caso de la prolina; ésta es relativamente compacta y tiene flexibilidad conformacional limitada al tener una cadena lateral cíclica. Además, las amidas de la prolina no tienen enlaces N-OH, así que no pueden formar puentes de hidrógeno. En consecuencia, la presencia de prolina afecta la forma de una cadena peptídica, más que la mayoría de los demás aminoácidos (Carey, 1999b).

Por otra parte los carbohidratos son fuentes de producción de energía, así también son estructuras fundamentales de las células y componentes de numerosas rutas metabólicas (Carey, 1999a), siendo útiles como sintones quirales en síntesis orgánica pues permiten efectuar reacciones regio y estereoselectivas debido a su quiralidad intrínseca, la alosa por ejemplo es un carbohidrato poco abundante, sin embargo a partir de la glucosa se puede obtener tanto en su forma piranosa como furanosa, mostrando poseer propiedades como anticancerígeno, antiinflamatorio, antioxidante y presenta actividades inmunosupresoras (Lim y Oh, 2011).

En el presente trabajo se preparó un bis-triazol derivado de moléculas biológicamente activas como la azida

derivada de la α , D- glucofuranosa y el propargilo derivado de la L prolina, al tener presentes los centros estereogénicos de ambos compuestos; alofuranosa y prolina, así como sus propiedades, son estructuras con potencial para la formación de un bis-triazol unido por un compuesto aromático formando una estructura con potencial biológico o con actividad en química de materiales.

Metodología

Síntesis de carbohidrato

Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa 8

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética, se agregó 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **6** (1 g, 3.84 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (0.09 g, 0.58 mmol) y sulfato de hidrógeno tetrabutilamonio (TBAHS) (0.2607 g, 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 **7**, 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 monitoreandola por TLC, se neutraliza adicionando 2 mL de agua, la extracción se lleva a cabo con (2 X 10 mL) CH_2Cl_2 , el disolvente se elimina 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 **8**. Los datos espectroscópicos correspondieron a los reportados. Obteniendo un sólido blanco con rendimiento del 80% y punto de fusión de 73-76°C.

Síntesis de azidas

Síntesis de etil-(2S,4S)-4-azida-2-(hidroxidifenilmetilo)-pirrolidina-1-carboxilato 5

Siguiendo la metodología (Niu et al. 2008) se sintetizó el compuesto **5**.

Síntesis de (3aR,5S,6S,6aR)-6-azida-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol 10

En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra magnética, se preparó una solución de (0.63 g, 2.42 mmol) de alofuranosa **8** 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 **9** 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 **10**. 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 alquinos

Síntesis de 4,4'-bis(prop-2-in-1-iloxi)-1,1'-bifenilo **13**

En un matraz de bola dotado de su respectivo agitador se colocaron (0.5 g, 2.6851 mmol) de 4,4-dihidroxibifenilo **11** y (1.1133 g, 80554 mmol) de carbonato de potasio disueltos en 10 mL de etanol. La mezcla se calentó en baño de aceite a 66°C, se agregó (7.178 mL, 8.0554 mmol) de bromuro de propargilo **12** y la mezcla de reacción se agitó durante 10h. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo mediante CCF. Al término de este tiempo, el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro se evaporó a sequedad a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna rindiendo **13** en un 70% de rendimiento como un sólido blanco.

Síntesis de triazoles

Síntesis de 1-((3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-4-(((4'-(prop-2-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol **14**

En un tubo de microondas con su respectivo agitador se colocaron (0.005 g, 0.0190 mmol) de 4,4'-bis(prop-2-in-1-iloxi)-1,1'-bifenilo **13**, (0.005 g, 0.0190 mmol) de (3aR,5S,6S,6aR)-6-azida-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol **10**, (0.0037 g, 0.0190 mmol) de ascorbato de sodio, (0.00072 g, 0.0038 mmol) de yoduro de cobre y (0.00098 g, 0.0076 mmol) de DIPEA disueltos en 1 mL de un sistema etanol/ agua (3:1) durante 1.15 horas. Al término de este tiempo, el crudo de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio(1mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). El crudo de reacción se purifica por columna en sílica gel en un

sistema 1:1 Hexano/ Acetato. Obteniéndose un sólido blanco **14** con un punto de fusión de 160-162°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 4H), 7.05 – 7.01 (m, 4H), 6.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

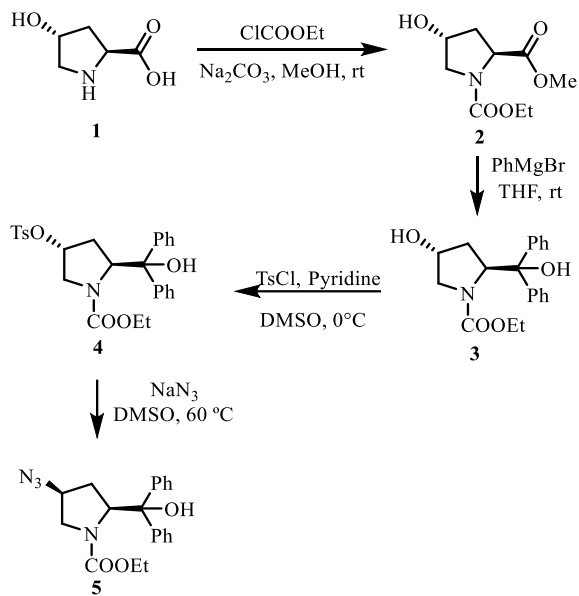
Síntesis de etil-(2S,4S)-4-(4-(((4'-(1-((3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato **15**

En un tubo de microondas con su respectivo agitador se colocaron (0.005 g, 0.0091 mmol) de **14**, (0.0033 g, 0.0190 mmol) del compuesto **5**, (0.0018 g, 0.0091 mmol) de ascorbato de sodio, (0.00034 g, 0.0018 mmol) de yoduro de cobre y (0.00047 g, 0.0036 mmol) de DIPEA disueltos en 1 mL de un sistema etanol/ agua (3:1) durante 1.15 horas. Al término de este tiempo, el crudo de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio(1mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). El crudo de reacción se purifica por columna en sílica gel en un sistema 1:2 Hexano/ Acetato. Obteniéndose un sólido blanco **15** con un punto de fusión de 204-206°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 2H), 7.53 (dt, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 5H), 7.48 – 7.43 (m, 8H), 7.42 – 7.35 (m, 8H), 7.33 – 7.21 (m, 8H), 7.05 – 6.99 (m, 8H), 6.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 3H), 5.26 – 5.04 (m, 10H), 5.01 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 6H), 3.08 (dt, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 2H), 2.85 (dt, *J* = 14.2, 9.5 Hz, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 14.2, 8.2, 5.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 7H), 1.43 (s, 5H), 1.38 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.04 (s, 5H).

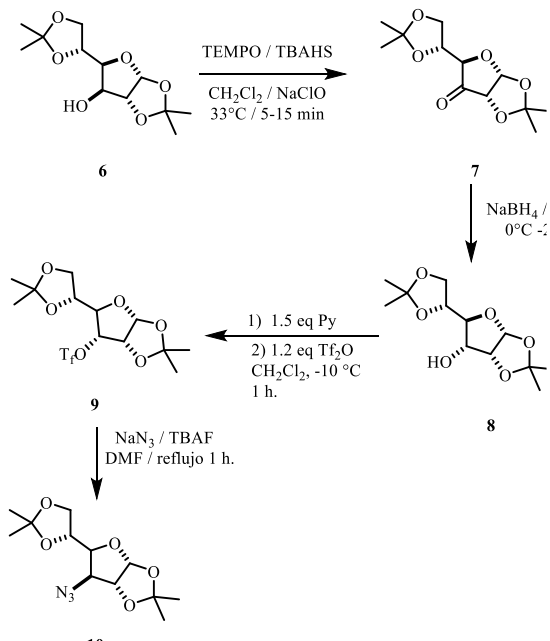
Resultados y discusión

Para la síntesis de nuestra azida **5**, fue necesario llevar a cabo la reacción de la 4-hidroxi-L-prolina **1** con cloroformiato de etilo y metanol dando el compuesto **2** que a su vez se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para obtener el compuesto **3**, éste se somete a una tosiliación en piridina para dar el producto tosiliado **4** que es desplazado por la azida de sodio obteniendo así nuestro producto **5** como sólido blanco con un punto de fusión de 77-80°C y un rendimiento de 80%.



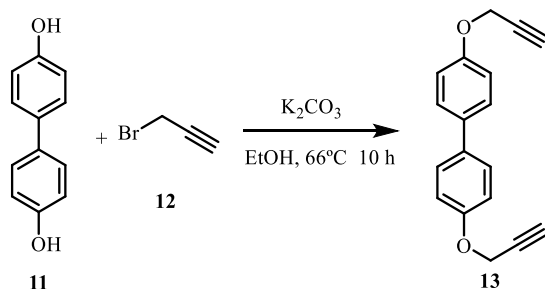
Esquema 1. Síntesis de etil-(2S,4S)-4-azida-2-(hidroxidifenilmetilo)-pirrolidina-1-carboxilato **5**.

Posteriormente partiendo 1,2:5,6-di-isopropilideno- α -D-glucofuranosa **6** se invierte la configuración para poder sintetizar la azida proveniente de la 1,2:5,6-di-isopropilideno- α -D-alofuranosa **8**, la cual se toсила obteniendo el compuesto **9** para finalmente invertir la configuración al hacer reaccionar con la azida de sodio, obteniendo un producto **10** con un rendimiento de 85%.



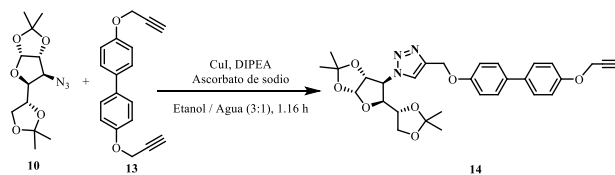
Esquema 2. Síntesis de (3aR,5S,6S,6aR)-6-azida-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol **10**.

Teniendo nuestra azida, procedemos a la síntesis del alquino **13** que será el que haga reacción posteriormente con éstas para la formación del triazol; para la obtención de dicho compuesto se sometió a una reacción de propargilación el 4,4'-dihidroxibifenilo **11**, obteniendo un sólido blanco con rendimiento del 70%.



Esquema 3. Síntesis de de 4,4'-bis(prop-2-in-1-iloxi)-1,1'-bifenilo **13**.

Teniendo nuestros productos de partida para la formación de triazoles se procedió a la síntesis de ellos, primero realizando la reacción entre la azida del carbohidrato **10** y el alquino del bifenilo **13**, obteniendo el compuesto **14** como sólido blanco con punto de fusión de 160-162°C (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de 1-((3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-4-(((4'-(prop-2-in-1-iloxil)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol **14**.

Como se puede observar en la (Imagen 1) la resonancia es congruente con la estructura del compuesto **14** al integrar para 33 protones en los cuales destacan los 12 de los metilos en 1.15, 1.38, 1.43, 1.59 ppm; el protón acetilénico **a** en 2.54 ppm; los protones de los anillos aromáticos **b, b', e** y **e'** en 7.02 y **d, d', c** y **c'** en 7.47 ppm; el protón del carbono anomérico **g** en 6.26 ppm y el protón **f** del anillo del triazol en 7.79 ppm.

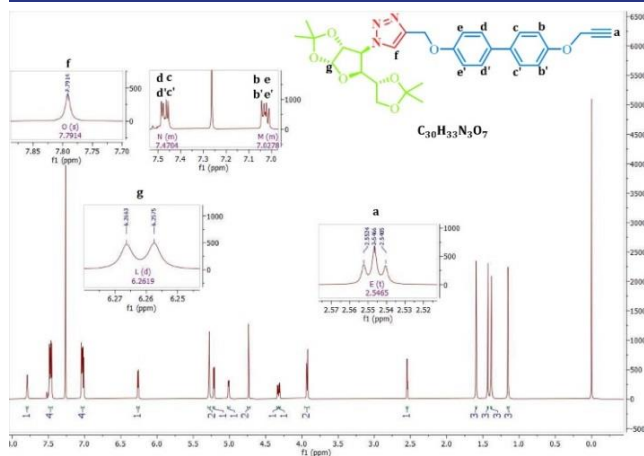
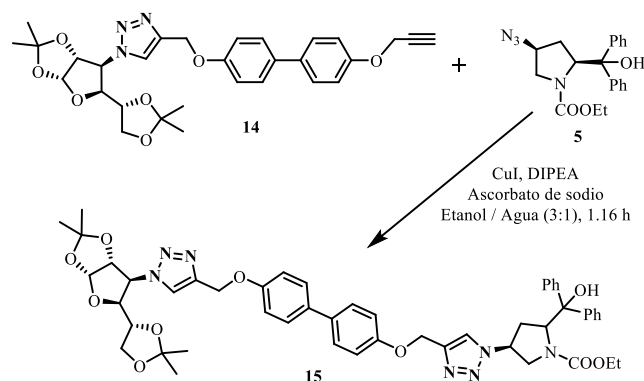


Figura 1. ^1H RMN de 1-((3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetilo-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-4-(((4'-(prop-2-in-1-iloxil)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol **14**.

Una vez obtenida la primera parte del triazol, se realiza el otro segmento uniendo la parte del alquino **14** con la azida **5** proveniente del aminoácido para así obtener el producto final **15** como sólido blanco con punto de fusión de 204-206°C.



Esquema 5. Síntesis de etil-(2S,4S)-4-(4-(((4'-(1-((3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetilo-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato **15**.

Como se puede observar en la (Imagen 2) la resonancia es congruente con la estructura del compuesto **15** al integrar para 55 protones de los cuales destacan los 3 del metilo **a** de la prolina en 1.04 ppm; los 12 de la alofuranosa en 1.15, 1.38, 1.43 y 1.59 ppm; los del anillo de la prolina **b** y **b'** en 2.46 y 2.85 ppm; el del carbono anomérico **c** en 6.25 ppm; los de los anillos aromáticos que se ubican de 7.01 a 7.53 ppm y los provenientes del anillo de los triazoles **d** y **e** en 7.53 y 7.78 ppm, respectivamente.

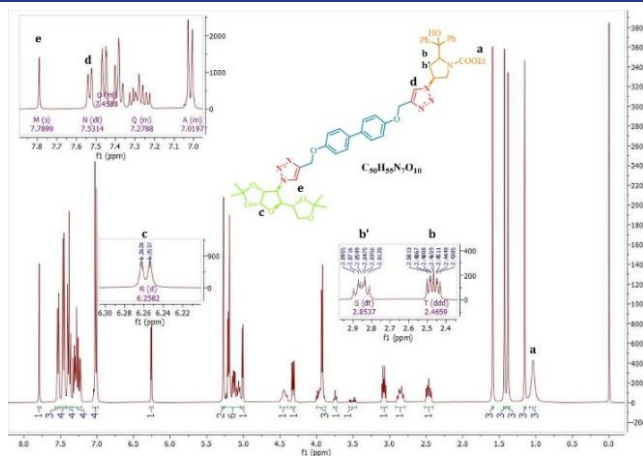


Figura 2. ^1H RMN de etil-(2S,4S)-4-(4-(((4'-(1-((3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetilo-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato **15**.

Conclusiones

Se sintetizó un bis-triazol en forma secuencial a partir de la unión de la función azida derivada de un carbohidrato y un aminoácido mediante un compuesto aromático, dicho triazol se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear de protón y será sometido a pruebas biológicas posteriormente.

Agradecimientos

Se agradece a la UAM proyecto CB012-19 y al CONACYT proyectos 1014, 255819 y beca de licenciatura 29242, por los recursos aportados.

Referencias

- Carey F.A. (1999a). *Química Orgánica*. 6ª edición Ed.McGraw-Hill p. 1038-1040.
- Carey F.A. (1999b). *Química Orgánica*. 6ª edición Ed.McGraw-Hill p. 1127-1129.
- Keivanloo A., Bakherad M., Mokhtarei L. (2019). Sodium 4-amino-5-hydroxy-7-sulfonaphthalene-2-sulfonate an efficient ligand for click reaction in water: Synthesis of 1,2,3-triazole pharmacophore linked-quinazolinone scaffold. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1-8
- Lim Y.-R., Oh D.-K. (2011). Microbial metabolism and biotechnological production of d-allose. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 91(2), 229-235.
- Niu Y., Yan Z., Li G., Wei H., Gao G., Wua L., Liang Y. (2008). 1,2,3-Triazole-linked dendrimers as a support for functionalized and recoverable catalysts for asymmetric borane reduction of prochiral ketones *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 912-920.



Pagliai F., Pirali T., Del Grosso E., Di Brisco R., Tron G.C., Sorba G., Genazzani, A.A. (2006)., Rapid Synthesis of Triazole-Modified Resveratrol Analogues via Click Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(2), 467–470.

Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596–2599.

Wang Q., Chan T.R., Hilgraf R., Fokin V.V., Sharpless, K.B., Finn M.G. (2003). Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, 125(11), 3192–3193.

Zhang X., Hsung R. Li H. (2007), A triazole-templated ring-closing metathesis for constructing novel fused and bridged triazoles *Chem. Communication.*, 2420–2422.