



Síntesis de lactosa-triazol-teofilina

Mendoza Merlos Carlos¹, Sánchez Eleuterio Alma¹, Negrón Silva Guillermo Enrique^{1*},
Corona Sánchez Ricardo², Lara Corona Víctor Hugo², 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:

21/julio/2019

Aceptado:

06/septiembre/2019

Palabras clave:

Triazol,
xantina,
glicoconjugado

Keywords:

Triazol,
xanthine,
glycoconjugate

RESUMEN

Es conocido, que la combinación de triazoles con un fragmento carbohidrato produce moléculas híbridas con potencial actividad biológica. En este trabajo se presenta el diseño y síntesis un nuevo glicoconjugado lactosa-1,2,3-triazol que contiene un fragmento de teofilina como sustituyente. Los triazoles fueron preparados fácilmente mediante una reacción de cicloadición [3 + 2] catalizada por un hidróxido doble laminar (HDL) de Cu/Al calcinado, empleando como materiales de partida la 1-azidolactosa y el derivado propargilado de la teofilina. Los nuevos híbridos carbohidrato-triazol-xantina fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones (RMN).

ABSTRACT

It is known that the combination of triazoles with a carbohydrate fragment produces hybrid molecules with potential biological activity. In this work, we present the design and synthesis of a new lactose-1,2,3-triazole glycoconjugate containing a *theophylline* moiety as a substituent. Triazoles were easily prepared by using a [3 + 2] cycloaddition reaction catalyzed by a calcined double laminar hydroxide (HDL) of Cu/Al, using 1-azidolactose and the propargylated derivatives of theophylline as starting material. The new carbohydrate-triazol-xanthine hybrids were adequately characterized by infrared (IR) spectroscopy and one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance (NMR).

Introducción

La lactosa es el principal carbohidrato de origen natural que se encuentra en la leche y productos lácteos. La lactosa está formada por glucosa y galactosa unidos por un enlace β -1,4-glicosídico, que el cuerpo utiliza directamente como fuente de energía. En la industria farmacéutica, la lactosa es el excipiente más utilizado. Por otra parte, la teofilina, es una xantina natural presente en el té verde, té negro y en la yerba mate, y se caracteriza por ser estimulante del sistema nervioso central y por su actividad broncodilatadora. Desde el descubrimiento de la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (I), la reacción CuAAC ha sido ampliamente utilizada en el campo de la glucoquímica para construir varios glucoconjugados. Hasta ahora, la gran mayoría de los análogos de carbohidratos modificados con triazol reportados poseen el sustituyente 1,2,3-triazolilo en el átomo glicosídico o en el átomo terminal C-6 para las hexosas. Se considera que los compuestos tipo lactosa-triazol-xantina son promisorios en cuanto a su actividad biológica, ya que de manera independiente forman parte de estructuras más complejas, que exhiben actividad biológica (Figura 1).

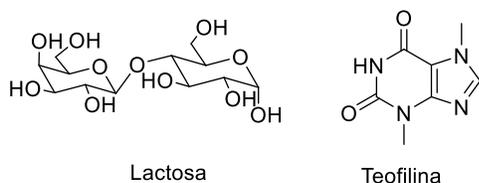


Figura 1. Estructuras de la lactosa y teofilina

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 octoacetillactosa 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 (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 1:1) obteniéndose 1.6g de lactosa octoacetilada 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, T. M., et al 2013).

Síntesis de β azida lactosa 3

Una suspensión de la lactosa octoacetilada, (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 anhídrido (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 (sílica 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 mmoles) y K_2CO_3 (1.9 g, 13.7mmol) disueltos en 30 ml de CH_3CN anhídrido. 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 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 (sílica 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, A., et al 2000).

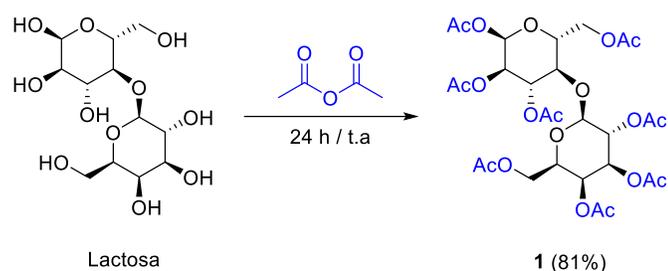
Síntesis de la lactosa-triazol-teofilina 5 asistida por microondas

En un tubo para microondas dotado de su respectivo agitador, se disuelven la β -azida lactosa **2** (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 (sílica gel, acetato: acetona, 1:1) para dar 0.059g del triazol. (Jennah, O., et al 2018).

Sólido blanco p.f. = 142-144°C en un (89%) de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 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.

Resultados y discusión

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



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

Mediante el análisis comparativo por espectroscopía (IR), de la materia prima y el producto deseado se logró observar las principales vibraciones características correspondientes a los enlaces siguientes mostrados en la figura 1 y tabla 1.

Tabla 1. Vibraciones características para la lactosa.

Enlace característico	Vibración principal (cm ⁻¹)
OH	3200

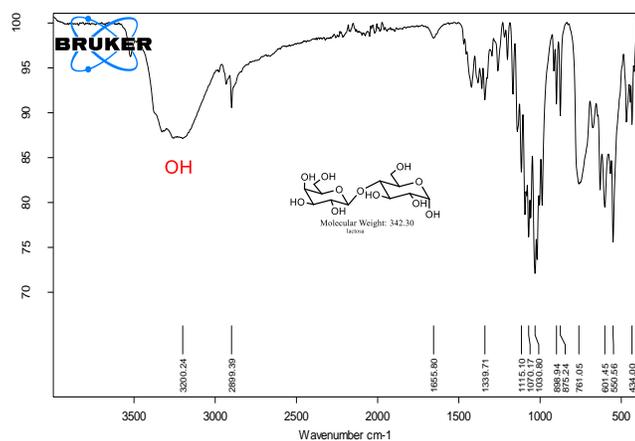


Figura 2. Espectro de infrarrojo de la lactosa.

De acuerdo con el análisis comparativo de los espectros de IR de la lactosa y la lactosa pentacetilada, pueden apreciarse las bandas correspondientes a los grupos hidroxilo, presentes en la materia prima y la desaparición consecuente en el producto acetilado, observando por tanto la presencia del grupo carbonilo correspondientes a los acetilos presentes en el producto **1**. Se muestra el espectro IR del compuesto octoacetilado en la Figura 2 y en la tabla 2 se muestra la vibración del enlace característico C=O.

Tabla 2. Vibraciones características para la lactosa acetilada.

Enlace característico	Vibración principal (cm ⁻¹)
C=O	1740

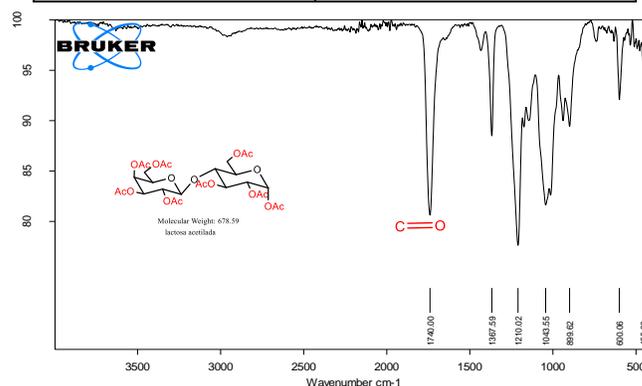
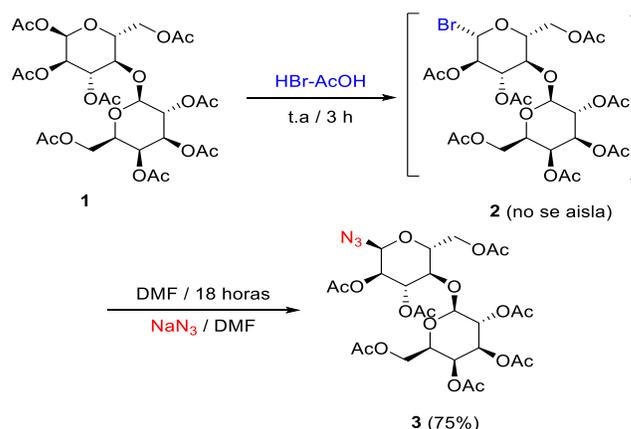


Figura 1. Espectro de infrarrojo de la lactosa acetilada.

El posterior tratamiento con HBr de la lactosa pentacetilada **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 la azida de sodio metálica, se completó en tan solo un paso a la β-lactosil-azida **3** en excelentes rendimientos (Esquema 2).



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

El análisis cualitativo de la espectroscopía de IR permite observar las vibraciones características, correspondientes a la azidación de la lactosa, las cuales se muestran en la figura 3 y la tabla 3.

Tabla 3. Vibraciones características para la lactosa azida.

Enlace característico	Vibración principal (cm ⁻¹)
$\text{N}=\text{N}=\text{N}$	2118

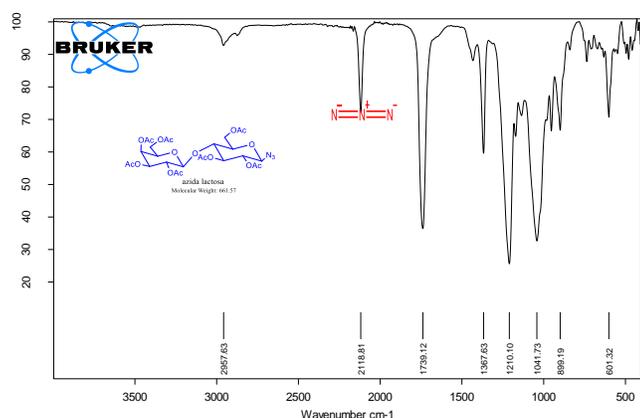
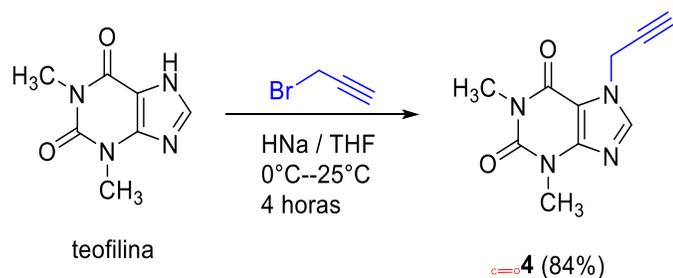


Figura 2. Espectro de infrarrojo de la lactosa azida.

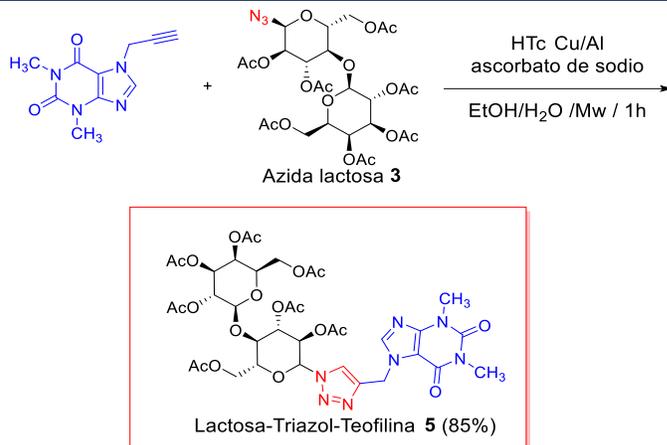
Una vez obtenida la síntesis de la azida orgánica **3**, nos enfocamos en la obtención del alquino terminal **4**, derivado de la correspondientes Xantina (teofilina), en este sentido para la obtención de la teofilina propargilada, el alcaloide comercialmente disponible fue sometido a una reacción de sustitución nucleofílica, en presencia de bromuro de propargilo y en condiciones básicas obteniendo el compuesto propargilado **4**, en muy buenos rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3.- Síntesis de la teofilina propargilada **4**.

Con el alquino terminal **3** y la correspondiente β-glucosil azida **4** 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 (Silva, G. B. D., et al 2013) observando la formación del triazol deseado **4**, en muy buenos rendimientos y en tan solo 40 minutos de reacción (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis de Lactosa-Triazol-Teofilina a través de una reacción de ciclo adición.

Mediante del análisis del espectro de IR de la Lactosa-Triazol-Teofilina se pueden apreciar las bandas correspondientes de los grupos que contiene la molécula como se muestra en la tabla 4 e Imagen 4.

Tabla 4. Vibraciones características para lactosa-triazol-teofilina.

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

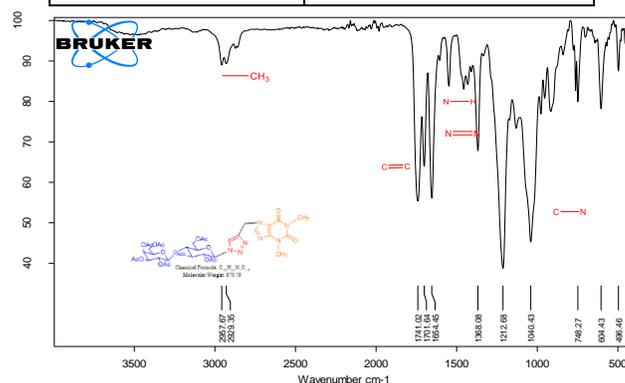


Figura 4. Espectro de infrarrojo de la lactosa-triazol-teofilina.

Finalmente, la caracterización del triazol **5**, se logró mediante RMN ¹H y ¹³C. 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.

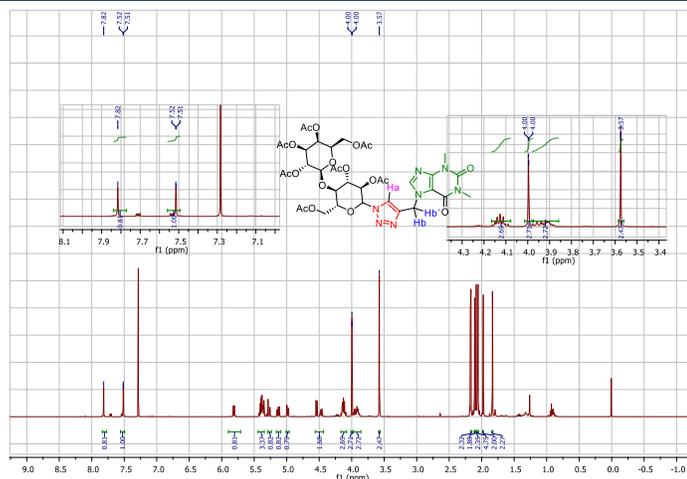


Figura 5. Espectro de ^1H -RMN de la lactosa-triazol-teofilina 5.

Conclusiones

Se reporta una metodología para la obtención del pentaciclo 4, la lactosa-triazol-teobromina compuesto, con un gran potencial biológico, en tan solo 4 etapas y excelentes rendimientos, utilizando condiciones de reacción estándares y teniendo como etapa clave una reacción de cicloadición empleando como catalizador heterogéneo HTC Cu/Al, calcinada sintetizada en nuestro laboratorio.

Agradecimientos

Carlos Mendoza Merlos agradece al Proyecto Divisional de la UAM-A y al CONACYT proyecto 255819 y beca ayudante SNI 17215.

Referencias

Casaschi A., Grigg R., Sansano J.M. (2000). Palladium catalysed tandem cyclisation–anion capture. Part 6: Synthesis of sugar, nucleoside, purine, benzodiazepinone and β -lactam analogues via capture of in situ generated vinylstannanes. *Tetrahedron*, 56, 7553-7560.

Jannah O., Beniazza R., Lozach C., Jardel D., Molton F., Duboc C., Vincent J. M. (2018). Photoredox Catalysis at Copper (II) on Chitosan: Application to Photolabile CuAAC. *Adv. Synth. & Catal.* 360, 4615-4624.

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. *Carbohydr. Research*, 379, 60-67.

Silva G.B.D., Guimarães B.M., Assis S.P., Lima V.L., Oliveira R.N.D. (2013). Ultrasound-assisted synthesis of 1-N- β -D-glucopyranosyl-1H-1, 2, 3-triazole benzoheterocycles and their anti-inflammatory activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 24, 914-921.