

# Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados de teofilina

Martínez Cruz Ivonne Karina<sup>1</sup>, Negrón Silva Guillermo Enrique<sup>1\*</sup>, Lomas Romero Leticia<sup>2</sup>,  
Morales Serna José Antonio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C. P. 02200. México.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química. Av. San Rafael Atlixco No.186, Iztapalapa, Ciudad de México, C. P. 09340. México.

\*Autor para correspondencia: gns@correo.azc.uam.mx

## Recibido:

20/junio/2017

## Aceptado:

3/septiembre/2017

## Palabras clave

Teofilina, "click",  
multicomponentes,  
1,2,3-triazoles

## Keywords

Theophylline, "click",  
multicomponents,  
1,2,3-triazoles

## RESUMEN

Se logró la obtención de una familia de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados de teofilina mediante la reacción de multicomponentes tipo "click", utilizando hidrotalcita calcinada (HTc) Cu/Al como catalizador. El objetivo de este trabajo fue probar que este procedimiento elimina el manejo de azidas orgánicas, generándolas in "situ" dentro de la reacción. Todos los nuevos compuestos se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H) y carbono (<sup>13</sup>C), espectroscopía de infrarrojo (IR) y espectrometría de masas de alta resolución (ESITOF). Previamente se han descrito una gran variedad de compuestos constituidos por unidades de teofilina-triazol, que exhiben propiedades biológicas y/o inhibidores de la corrosión ácida de aceros.

## ABSTRACT

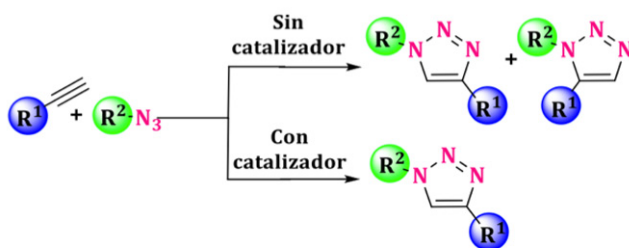
A family of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives of theophylline were obtained by the "click" type multicomponent reaction, using calcined hydrotalcite (HTc) Cu / Al as catalyst. The objective of this work was to prove that this process eliminates the handling of organic azides, generating them in situ within the reaction. All new compounds were characterized by nuclear magnetic resonance of proton (<sup>1</sup>H) and carbon (<sup>13</sup>C), infrared spectroscopy (IR) and high resolution mass spectrometry (ESI-TOF). A wide variety of compounds consisting of theophylline-triazole units, which exhibit biological and / or acid corrosion inhibitor properties of steels, have been previously described.

## Introducción

La teofilina es una metilxantina, que forma parte de una serie de compuestos que exhiben propiedades anticancerígenas y antimicrobianas (Chari et al., 2016) y presenta actividad inhibidora de la corrosión del cobre (Antonijević, 2014).

Los 1,2,3-triazoles estructuralmente están presentes en una gran variedad de compuestos y poseen actividad antimicrobiana y citotóxica (Ramadan et al., 2015), y también actúan como inhibidores de corrosión de aceros (Negrón et al., 2016).

La síntesis de 1,2,3-triazoles se lleva a cabo mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales, conocida como la reacción de Huisgen. Los productos de esta reacción son dos regioisómeros, 1,4 y 1,5 del 1,2,3-triazol (Huisgen, 1963). La cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC), fue reportada simultáneamente y de manera independiente por los grupos de (Meldal, 2012) en Dinamarca y (Sharpless, 2012) en Estados Unidos, lo que permite obtener de manera regioselectiva 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 1).



**Esquema 1.** Esquema general de la síntesis de 1,2,3-triazoles sin y con catalizador de Cu(I).

En virtud de la tolerancia de los grupos funcionales a las condiciones de la reacción CuAAC, ha permitido que se pueda generar in “situ” una azida orgánica haciendo que la CuAAC adquiera el carácter de una reacción de multicomponentes (MCR) y “click”, esto significa que la reacción tiene un amplio alcance, rendimientos altos y genera productos inofensivos (Tiwari et al., 2016), además permite generar una estructura compleja a partir de moléculas simples y con una alta eficiencia atómica (Müller et al., 2015).

El uso de catalizadores heterogéneos tipo hidrotalcitas calcinadas Cu/Al (Negrón et al., 2016) y el calentamiento por microondas en este tipo de reacciones permite llevar a cabo reacciones en menos tiempo.

Con la finalidad de contribuir en la síntesis de nuevos derivados con posible actividad biológica o propiedades inhibidoras de la corrosión, en este trabajo se sintetizó una familia de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados de teofilina mediante la reacción de multicomponentes tipo “click”.

## Metodología

### Síntesis de 1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2)

En un matraz bola con una barra de agitación magnética, se colocaron 11.1 mmoles de teofilina (1), 14.4 mmoles carbonato de potasio, 30 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos se añadió 22.2 mmoles de bromuro de propargilo a la mezcla de reacción y se calentó a 85 °C por 2 h. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, el crudo de reacción fue enfriado a 0 °C, se añadió agua y se formó un sólido, el cual fue filtrado, obteniéndose a 2 con un rendimiento del 90% (Chari et al., 2016).

### Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (3-7)

En un tubo de microondas con una barra de agitación magnética, se colocaron, 1 mmol de 1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2), 0.2 mmoles de ascorbato de sodio, 1.2 mmoles de azida de sodio, 1.2 mmoles del correspondiente haluro de bencilo y 40 mg de hidrotalcita calcinada Cu/Al, disueltos en 6 mL de etanol-agua (3:1), la reacción se colocó en un reactor de microondas (CEM discover) durante 30 min a 80 °C. La reacción fue monitoreada por TLC, posteriormente se centrifugó para retirar la hidrotalcita calcinada Cu/Al, se añadió agua y se extrajo con diclorometano, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH (95:05) para obtener puros los correspondientes productos 3-7, los cuales fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear, infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución.

## Resultados y discusión

Este trabajo se inició con la síntesis del derivado propargilado de la teofilina 2, el cual es el alquino clave para la síntesis de los nuevos triazoles. Así, la teofilina (1) se hizo reaccionar con bromuro de propargilo en presencia de carbonato de potasio y DMF, obteniéndose al compuesto 2 con un rendimiento del 90% (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis de 1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (**2**).

Una vez obtenido el compuesto **2**, nuestra atención se enfocó en la síntesis de los nuevos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados de teofilina **3-7** mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida. Es importante resaltar que la reacción de multicomponentes tipo "Click" permitió llevar a cabo la formación de la azida orgánica "in situ", la cual reacciona inmediatamente con el alquino para generar a los 1,2,3-triazoles, haciendo así a esta reacción más eficiente y sobre todo menos peligrosa. Así, el derivado propargilado **2** se hizo reaccionar con una serie de cloruros y bromuros de bencilo en presencia de  $\text{NaN}_3$ , hidrotalcita calcinada Cu/Al como catalizador heteroheneo y ascorbato de sodio en una mezcla de  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$  (3:1) como disolvente (Tabla 1). La mezcla de reacción se llevó bajo radiación de microondas (30 W) a  $80^\circ\text{C}$  por 30 min. Como se puede observar en la tabla 1, los compuestos se obtuvieron en buenos rendimientos, siendo el derivado **4** con el átomo de flúor el que se obtuvo con el mayor rendimiento (Entra 2). Cabe mencionar que la hidrotalcita calcinada Cu/Al ya se ha caracterizado y utilizado en nuestro grupo de investigación en la síntesis de 1,4-disustituidos 1,2,3-triazoles con excelentes resultados (Negrón, 2016).

**Tabla 1.** Rendimientos de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados de teofilina.

Entrada	Compuesto	X	R	Rendimiento (%)
1	3	Cl	H	78
2	4	Cl	F	90
3	5	Cl	Cl	76
4	6	Br	Br	63
5	7	Br	I	68

El derivado propargilado **2** y los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos **3-7** fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ ), carbono ( $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución (ESI-TOF).

### 1,3-dimetil-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (**2**)

Pf.  $220-226^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 2.60 (1H, t,  $J=2.61$  Hz, H12), 3.41 (3H, s, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.60 (3H, s, N3- $\text{CH}_3$ ), 5.17 (2H, dd,  $J=2.6, 0.62$  Hz, H10), 7.83 (1H, t,  $J=0.53$  Hz, H8).  $^{13}\text{C}$  NMR (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 27.96 (N1- $\text{CH}_3$ ), 29.79 (N3- $\text{CH}_3$ ), 36.44 (C10), 75.43 (C11), 76.07 (C12), 106.71 (C5), 140.42 (C8), 148.92 (C4), 151.60 (C2), 155.23 (C6). FT-IR/ATR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3243.55, 3111.71, 2946.11, 2127.13, 1703.88, 1651.15, 1543.95, 1477.34, 1437.21, 1373.59, 1232.32, 1190.89, 1025.01, 977.45, 744.20.

### 7-((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (**3**)

Pf.  $169-172^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3.38 (3H, s, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.56 (3H, s, N3- $\text{CH}_3$ ), 5.49 (2H, s, H13), 5.56 (2H, s, H10), 7.26 (2H, m, H15), 7.36 (3H, m, H17, H16), 7.75 (1H, s, H12), 7.81 (1H, s, H8).  $^{13}\text{C}$  NMR (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 27.98 (N1- $\text{CH}_3$ ), 29.81 (N3- $\text{CH}_3$ ), 41.48 (C10), 54.32 (C13), 106.45 (C5), 123.48 (C12), 128.09 (C15), 128.89 (C17), 129.15 (C16), 134.23 (C14), 141.32 (C8), 142.52 (C11), 148.93 (C4), 151.58 (C2), 155.40 (C6). FT-IR/ATR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3114.70, 2957.28, 1690.39, 1650.26, 1546.81, 1453.58, 1214.63, 1021.75, 749.91. HRMS (ESI-TOF) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 352.1516; encontrado: 352.1514.

### 7-((1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (**4**)

Pf.  $182-186^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3.39 (3H, s, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.56 (3H, s, N3- $\text{CH}_3$ ), 5.47 (2H, s, H13), 5.56 (2H, s, H10), 7.06 (2H, t,  $J=8.61$  Hz, H15), 7.26 (2H, dd,  $J=8.64, 4.34$  Hz, H16), 7.75 (1H, s, H12), 7.82 (1H, s, H8).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 27.99 (N1- $\text{CH}_3$ ), 29.82 (N3- $\text{CH}_3$ ), 41.47 (C10), 53.58 (C13), 106.45 (C5), 116.09 (C15), 116.31 (C15), 123.39 (C12), 129.98 (C16), 130.06 (C16), 141.35 (C8), 142.65 (C11), 148.99 (C4), 151.59 (C2), 155.44 (C6), 161.69 (C14 o C17), 164.17 (C14 o C17). FT-IR/ATR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3144.88, 3116.27, 3000.48, 2960.31, 1691.08, 1651.91, 1549.09, 1512.06, 1456.51, 1226.98, 1023.54, 786.67, 750.59, 615.31, 522.38. HRMS (ESI-TOF) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{F} + \text{H}^+$ : 370.1422; encontrado: 370.1419.

### 7-((1-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (5)

P.f. 195-198 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3.39 (3H, s, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.56 (3H, s, N3- $\text{CH}_3$ ), 5.47 (2H, s, H13), 5.56 (2H, s, H10), 7.20 (2H, d,  $J$ = 8.42 Hz, H15), 7.34 (2H, d,  $J$ = 842. Hz, H16), 7.77 (1H, s, H12), 7.82 (1H, s, H8).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 27.98 (N1- $\text{CH}_3$ ), 29.81 (N3- $\text{CH}_3$ ), 41.45 (C10), 53.58 (C13), 106.45 (C5), 123.53 (C12), 129.38 (C15), 129.44 (C16), 132.72 (C14), 135.01 (C17), 141.36 (C8), 142.77(C11), 149 (C4), 151.58 (C2), 155.44 (C6). FT-IR/ATR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3096.88, 3052.15, 2960.28, 1688.25, 1650.83, 1555.24, 1406.79, 1220.94, 1082.17, 1045.89, 978.31, 848.97, 785.63, 770.92, 608.01, 494.81. HRMS (ESI-TOF) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{Cl} + \text{H}^+$ : 386.1127; encontrado: 386.1124.

### 7-((1-(4-bromobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (6)

P.f. 194-198 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3.39 (3H, s, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.56 (3H, s, N3- $\text{CH}_3$ ), 5.45 (2H, s, H13), 5.56 (2H, s, H10), 7.13 (2H, d,  $J$ = 8.65 Hz, H15), 7.49 (2H, d,  $J$ = 8.61 Hz, H16), 7.76 (1H, s, H12), 7.80 (1H, s, H8).  $^{13}\text{C}$  NMR (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 27.96 (N1- $\text{CH}_3$ ), 29.79 (N3- $\text{CH}_3$ ), 41.46 (C10), 53.62 (C13), 106.45 (C5), 123.09 (C17), 123.49 (C12), 129.69 (C15), 132.33 (C16), 133.24 (C14), 141.31 (C8), 142.81 (C11), 149 (C4), 151.56 (C2), 155.42 (C6). FT-IR/ATR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3134.60, 3095.80, 3049.46, 2960.09, 1687.19, 1650.07, 1554.67, 1450.68, 1405.55, 1220.14, 1103.66, 1030.53, 978.62, 847.88, 607.67, 488.92. HRMS (ESI-TOF) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{Br} + \text{H}^+$ : 430.0621; encontrado: 430.0618.

### 7-((1-(4-yodobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (7)

P.f. 180-184 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3.39 (3H, s, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.56 (3H, s, N3- $\text{CH}_3$ ), 5.44 (2H, s, H13), 5.56 (2H, s, H10), 7.00 (2H, d,  $J$ = 8.38 Hz, H15), 7.69 (2H, d,  $J$ = 8.37 Hz, H16), 7.76 (1H, s, H12), 7.82 (1H, s, H8).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 28.02 (N1- $\text{CH}_3$ ), 29.84 (N3- $\text{CH}_3$ ), 41.46 (C10), 53.73 (C13), 94.76 (C17), 106.44 (C5), 123.54 (C12), 129.88 (C15), 133.88 (C14), 138.29 (C16), 141.35 (C8), 142.72 (C11), 148.98 (C4), 151.58 (C2), 155.43 (C6). FT-IR/ATR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3143.55, 3115.45, 2958.37, 1690.45, 1651.19, 1548.13, 1456.04, 1218.88, 1006.66, 750.30, 615.40, 498.95. HRMS (ESI-TOF) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{I} + \text{H}^+$ : 478.0483; encontrado: 478.0478.

## Conclusiones

Se lograron sintetizar una familia de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados de teofilina en buenos rendimientos mediante la reacción de tres componentes tipo "click" (derivado propargilado,  $\text{NaN}_3$ , haluros de bencilo), asistida por microondas y utilizando como catalizador la hidrotalcita calcinada (HTc) Cu/Al, el cual es fácil de recuperar y reutilizar. Estos nuevos compuestos se encuentran formados por dos núcleos con importante actividad biológica y propiedades inhibitoras de la corrosión, por lo cual dicha propiedad está siendo evaluada y los resultados se reportarán más adelante.

## Agradecimientos

A los Proyectos CONACyT 181448, Divisional CB010-13 UAM-A y la beca de ayudante SNI.

## Referencias

- Antonijević M., Petrović M. (2015). Copper Corrosion Inhibitors. Period 2008-2014. A Review. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 10: 1027-1053.
- Chari A., Raju R., Kotla R., Babu M., Wudayagiri R., Donthabakthuni S., Maroju R., Baburao K., Parasa L. (2016). Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 123: 379-396.
- Huisgen, R. (1963). Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, 2: 633-645.
- Meldal M., Tornøe C., Christensen C. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.*, 67: 3057-3062.
- Müller T., Hassana S. (2015). Multicomponent Syntheses based upon Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition *Adv. Synth. Catal.*, 357: 617-666.
- Negrón G., González R., Román V., Espinoza A., Rodríguez E., Santillan R. (2016). Multicomponent Synthesis and Evaluation of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Dihydropyrimidinones as Acidic Corrosion Inhibitors for Steel. *Molecules*, 21:1-13.

Negrón G., Lomas L., González R., Urquiza C., Angeles D., Gutiérrez A., Lara V., Santillan R., Morales J. (2016). Cu-Al mixed oxide catalysts for the azide-alkyne 1,3-cycloaddition in ethanol-water. *RSC Advances*, 6: 63660- 63666.

Ramadan M., Ali H., Moselhy M. (2015). Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25: 2824–2830.

Sharpless K., Fokin V., Rostovtsev V., Green L. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41: 2596–2599.

Tiwari V., Mishra B., Mishra K., Mishra N. Singh A., Chen X. (2016). Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry. *Chem. Rev.* 116: 3086–3240.