

Síntesis de Triazoles Tricíclicos Fusionados Vía Cicloaddición Intramolecular [3+2]

Cortezano Arellano Omar, Negrón Silva Guillermo Enrique*

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

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

Recibido:

20/junio/2017

Aceptado:

31/agosto/2017

Palabras clave

Triciclos, cicloaddición,
triazoles

Keywords

Tricycles, cycloaddition,
triazoles

RESUMEN

En el presente trabajo reportamos una síntesis asequible, eficiente y atractiva para la formación de triazoles tricíclicos fusionados con dos centros quirales definidos. A partir de una reacción de multicomponentes, que previamente se logró obtener propargilaminas de modo diastereoselectivo, estas fueron aprovechadas y funcionalizadas para llevar a cabo la incorporación de una azida y promover una cicloaddición intramolecular *in situ*.

ABSTRACT

In the present work, we report an affordable, efficient and attractive synthesis for the formation of tricyclic triazoles fused with two defined chiral centers. From a multicomponent reaction, which was previously able to obtain propargylamines in diastereoselective mode, these were exploited and functionalized to carry out the incorporation of an azide and promote an intramolecular cycloaddition *in situ*.

Introducción

Las reacciones de multicomponentes ofrecen una amplia gama para aplicar procedimientos *one pot* al combinar tres o más productos de partida logrando así la síntesis de moléculas complejas y al mismo tiempo reduciendo costos, residuos y, por ende, el incremento del rendimiento químico en una reacción (Dömling et al., 2012). La síntesis de propargilaminas han atraído la atención en los últimos años por ser consideradas intermediarios sintéticos clave para la síntesis de compuestos biológicamente activos (Olanow, 2006), síntesis de productos naturales (Xu et al., 2004) y como precursores para la preparación de compuestos heterocíclicos nitrogenados (Litinas et al., 2011).

La cicloadición de Huisgen entre azidas y alquinos es una herramienta poderosa para la síntesis de 1,2,3-triazoles (Padwa, 1984). Algunas estrategias novedosas destacan aquellas catalizadas por cobre (I) con azidas en fase sólida (Meldal, et al., 2002), el uso de sulfato de cobre y ascorbato de sodio (Sharpless et al., 2002) y la cicloadición entre un alquino y una azida orgánica catalizada por rutenio (Fokin et al., 2005). En la actualidad se han reportado 1,2,3-triazoles derivados de carbohidratos (Zhang et al., 2012), aminoácidos (Deng et al., 2012) y de chalconas (Ramagathan et al., 2015), (Figura 1).

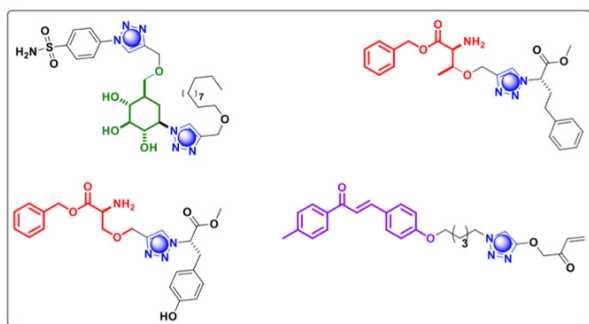


Figura 1. Triazoles representativos.

Recientemente nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de multicomponentes de 1,2,3-triazoles derivados de pirimidina (Negrón-Silva et al., 2013), 2-mercaptobenzimidazol (Negrón-Silva et al., 2014) y de dihidropirimidonas (Negrón-Silva et al., 2016).

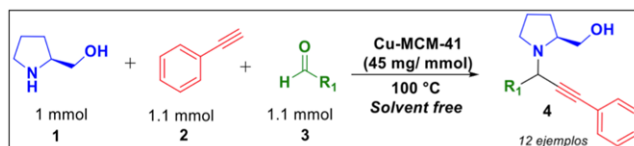
Uno de los grandes problemas que enfrenta la industria petrolera son los procesos de corrosión que sufren los ductos al transportar la mezcla de hidrocarburos, por lo que ha surgido el gran desafío de desarrollar diferentes sustancias que puedan impedir dicha corrosión y al mismo tiempo, sean menos agresivos con el medio ambiente. Los triazoles se perfilan como candidatos idóneos al inhibir la corrosión de acero en medio ácido.

Debido a lo anterior, existe un gran potencial de emplear a las propargilaminas como intermediarios sintéticos para preparar compuestos que contengan en su estructura el fragmento triazólico. De ahí la gran necesidad de desarrollar nuevas metodologías sintéticas para construir este tipo de moléculas de gran importancia.

Metodología

Procedimiento *one-pot* para la síntesis diastereoselectiva de las propargilaminas 4

En un matraz de 5 mL, se colocó 1.1 mmol de fenilacetileno **2**, 1 mmol de (*S*)-prolinol **1**, 1.1 mmol del aldehído correspondiente **3** y 45 mg del catalizador Cu-MCM-41. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se siguió por TLC hasta el consumo total del prolinol, (Esquema 1).



Esquema 1.

Posteriormente, a la mezcla de reacción se adicionó 5 mL de EtOAc, se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se purificó a través de cromatografía flash en columna y el diastereoisómero mayoritario de **4** se caracterizó por IR, HRMS, RMN de ¹H y ¹³C respectivamente, (Negrón-Silva et al., 2017).

Procedimiento para la síntesis de triazoles tricíclicos fusionados vía cicloadición intramolecular [3+2]

En un matraz de 25 mL se disolvió la propargilamina **4** (1 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro y bajo atmósfera inerte a 0 °C, se adicionó la Et₃N (2 mmol) seguido del MsCl (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h, se agregó H₂O (5 mL) y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3x5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto obtenido **5** se utilizó como crudo para la siguiente reacción.

El crudo de la propargilamina mesilada **5** (1 mmol) se disolvió en 10 mL de DMF, se agregó la NaN₃ y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 h. Se realizaron extracciones con EtOAc (3x10 mL), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (1x10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se purificó a

través de cromatografía flash en columna (2:1 Hex-EtOAc) para obtener los triazoles tricíclicos fusionados **7** que fueron caracterizados por IR, HRMS, RMN de ^1H y ^{13}C respectivamente, (Esquema 2).

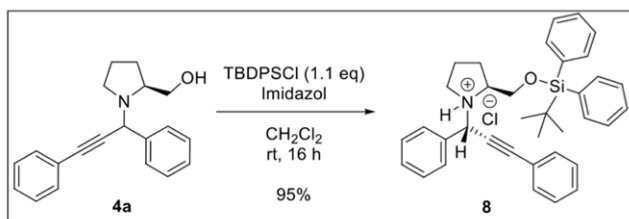


Esquema 2.

Resultados y discusión

Determinación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico de las propargilaminas

Uno de los problemas a resolver antes de comenzar este proyecto, fue la determinación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico de las propargilaminas **4** obtenidas anteriormente. Después de realizar infinidad de pruebas, se pudo proteger de forma satisfactoria el alcohol de **4a** obteniendo al producto **8** en forma de cristal, (Esquema 3).



Esquema 3.

La estructura y la configuración absoluta de **8** fue confirmada a través del análisis de difracción de rayos X (figura 2), la cual indicó que el nuevo estereocentro tiene la configuración (*S*), (Negrón-Silva et al., 2017).

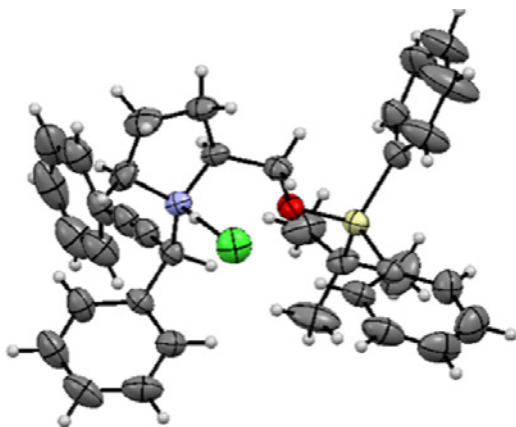
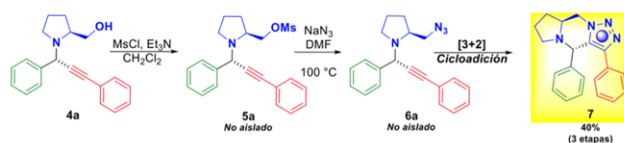


Figura 2. Representación ORTEP del compuesto **8**.

Habiendo resuelto el problema sobre la configuración absoluta, se procedió llevar a cabo la síntesis de los triazoles tricíclicos fusionados. Como primera etapa de reacción y a su vez como estudio preliminar, se funcionalizó **4a** al introducir un grupo mesilo para que posteriormente se realizara la sustitución con la azida. El producto mesilado **5a** mostró ser inestable a la purificación y después de varios intentos fallidos para su aislamiento y caracterización, se optó por utilizarlo como crudo e inmediatamente someterlo a la siguiente reacción. Para nuestra complacencia, el resultado fue alentador, ya que el mismo calentamiento que se empleó para generar la azida **6a**, favoreció la cicloadición [3+2] y de este modo se logró la síntesis del triazol tricíclico fusionado **7** en buen rendimiento para tres etapas de reacción, (Esquema 4).



Esquema 4.

El compuesto **7** se ajustó perfectamente a los datos espectroscópicos reportados (Chen et al., 2016). Por último, se pretende aplicar esta metodología al menos con cuatro sustratos más y una vez sintetizados, se procederá a llevar un estudio minucioso para saber si muestran actividad hacia la inhibición de la corrosión de acero, (Figura 3).

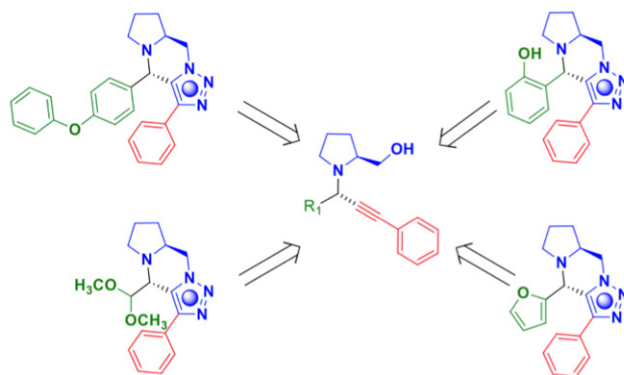


Figura 3. Los cuatro sustratos de interés de la síntesis.

Conclusiones

Se logró aplicar una síntesis eficiente para la generación de triazoles tricíclicos fusionados a partir de propargilaminas. Se estableció la configuración absoluta del nuevo centro asimétrico generado y que a la postre,

será de gran importancia conocer su configuración dentro del fragmento tricíclico. Los estudios en cuanto a la actividad hacia la inhibición de la corrosión quedarán pendientes y serán reportados a su debido curso.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento a la UAM-Azcapotzalco por las facilidades brindadas para la realización de este proyecto y a CONACyT por el apoyo económico otorgado (proyecto No. 181448). Agradecemos también el soporte técnico en cuanto a la difracción de rayos X, Masas de Alta Resolución y Resonancia Magnética Nuclear: M. en C. Pablo Labra Vázquez (Facultad de Química, UNAM), Dra. Rosa Santillán (CINVESTAV) y por último a la Dra. Deyanira Ángeles Beltrán por el catalizador Cu-MCM-41 proporcionado para llevar a cabo la preparación de las propargilaminas.

Referencias

Chen, C.; S. N. Afraj, S. N. (2016). Tin(II) Chloride Catalyzed Multicomponent Synthesis of Propargylamines and Intramolecular [3+2] Cycloaddition. *Asian J. Org. Chem.* 5, 257.

Deng, Q.; Ding, N.-N.; Wei, X.-L.; Cai, L.; He, X.-P.; Long, Y.-T.; Chen, G.-R.; Chen, K. (2012) Identification of diverse 1,2,3-triazole-connected benzyl glycoside-serine/threonine conjugates as potent corrosion inhibitors for mild steel in HCl. *Corros. Sci.*, 64, 64.

Dömling, A., Wang, W., Wang, K. (2012). Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions. *Chem. Rev.* 112, 3083.

Fokin, V. V., Zhang, L., Xue, P., Sun, H. H. Y., Williams, I. D., Sharpless, K. B., Jia, G. (2005). Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 15998.

Litinas, K. E., Symeonidis, T. S., Kallitsakis, M. G. (2011). Synthesis of [5,6]-fused pyridocoumarins through aza-Claisen rearrangement of 6-propargylaminocoumarins. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 5452.

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.

Negrón-Silva, G. E., Cruz-Gonzalez, D.Y.; González-Olvera, R.; Lomas-Romero, L.; Gutiérrez-Carrillo, A.; Palomar-

Pardavé, M.E.; Romero-Romo, M.A.; Santillan, R.; Uruchurtu, J. (2014) One-pot three-component synthesis of new mono- and bis-1,2,3-triazole derivatives of 2-benzimidazolethiol with a promising inhibitory activity against acidic corrosion of steel. *Synthesis*, 46, 121.

Negrón-Silva, G. E., González-Olvera, R.; Espinoza-Vázquez, A.; Palomar-Pardavé, M.E.; Romero-Romo, M.A.; Santillan, R. (2013). Multicomponent click synthesis of new 1,2,3-triazole derivatives of pyrimidine nucleobases: promising acidic corrosion inhibitors for steel. *Molecules* 2013, 18, 15064.

Negrón-Silva, G. E.; Cortezano-Arellano, O.; Hernández Gasca, M. A.; Ángeles Beltrán, D. and Santillán, R. (2017). Diastereoselective Synthesis of Propargylamines Catalyzed by Cu-MCM-41. Artículo sometido para su publicación.

Negrón-Silva, G. E.; González-Olvera, R.; Román-Rodríguez, V.; Espinoza-Vázquez, A.; Rodríguez-Gómez, F. J.; and Santillan, R. (2016) Multicomponent Synthesis and Evaluation of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Dihydropyrimidinones as Acidic Corrosion Inhibitors for Steel. *Molecules*, 21, 250.

Olanow, W. (2006). Rationale for considering that propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. *Neurology*, 66, S69.

Padwa, A. (1984). R. Huisgen in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley, New York.

Ramagathan, B.; Gopiraman, M.; Olasunkanmi, L.O.; Kabanda, M.M.; Yesudass, S.; Bahadur, I.; Adekunle, A.S.; Obot, I.B.; Ebenso, E.E. (2015) Synthesized photo-cross-linking chalcones as novel corrosion inhibitors for mild steel in acidic medium: experimental, quantum chemical and Monte Carlo simulation studies. *RSC Adv.*, 5, 76675.

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

Xu, M., Jiang, B. (2004). Highly Enantioselective Construction of Fused Pyrrolidine Systems That Contain a Quaternary Stereocenter: Concise Formal Synthesis of (+)-Conessine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2543.

Zhang, H.-L.; He, X.-P.; Deng, Q.; Long, Y.-T.; Chen, G.-R.; Chen, K. (2012) Research on the structure-surface adsorptive activity relationships of triazolyl glycolipid derivatives for mild steel in HCl. *Carbohydr. Res.*, 354, 32.