

Síntesis de derivados de Carbohidrato-Triazol- Esteroides con Potencial Actividad Biológica

Bautista Hernández Claudia Isbeth, Negrón Silva Guillermo Enrique*

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

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

Recibido:

20/junio/2017

Aceptado:

3/septiembre/2017

Palabras clave

Carbohidrato, triazol,
actividad biológica

Keywords

Carbohydrate, triazole,
biological activity

RESUMEN

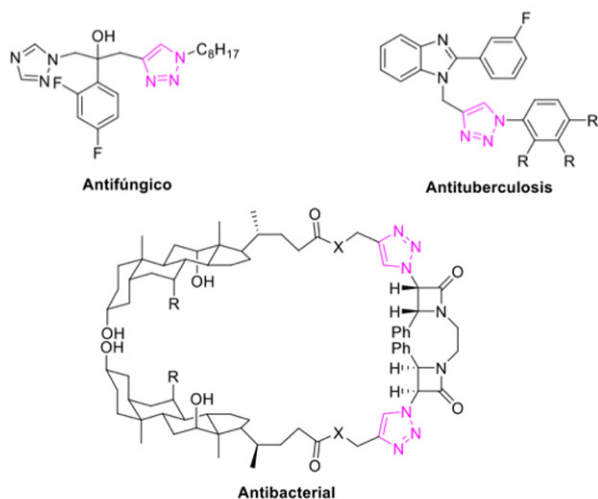
En el presente trabajo se reporta la síntesis de 8 nuevos compuestos con buenos rendimientos químicos (72 - 98%). Estos compuestos poseen la característica de poseer en su estructura núcleos de carbohidrato, triazol y esteroides, los cuales están presentes en numerosas moléculas con actividad biológica y propiedades farmacológicas, tales como antibacteriales, antifúngicos, antivirales, anticancerígenos, antituberculosis, sólo por mencionar algunos. Todos los compuestos sintetizados se lograron caracterizar correctamente mediante Infrarrojo (IR), Espectroscopia de Masas de Alta Resolución (HRMS) y Resonancia Magnética Nuclear (NMR) de una y dos dimensiones.

ABSTRACT

In this work, we report the synthesis of 8 new compounds with good chemical yields (72 - 98%). These compounds have the feature of possessing carbohydrate, triazole and steroid cores, which are in numerous molecules with biological activity and pharmacological properties, such as antibacterial, antifungal, antiviral, anticancer, antituberculosis. All synthesized compounds were correctly characterized by infrared (IR), High-Resolution Mass Spectroscopy (HRMS) and one- and two-dimensional Nuclear Magnetic Resonance (NMR).

Introducción

Los derivados de 1,2,3-triazol son compuestos orgánicos heterocíclicos con un amplio espectro de actividades biológicas y propiedades farmacológicas, tales como antibacteriales, antifúngicos, antivirales, anticancerígenos, antituberculosis, entre otros (Pore et al., 2014; Kelly et al., 2014; Srinivas et al., 2016; Hazra et al., 2008).



Este núcleo es también altamente utilizado como conector entre dos moléculas biológicamente activas, como son esteroides, carbohidratos, lípidos, compuestos aromáticos, aminoácidos, compuestos heterocíclicos y fármacos, esto con el objetivo de favorecer un efecto sinérgico, obteniendo así un incremento en su actividad farmacológica comparada con la generada individualmente por cada molécula (Lauria et al., 2014; Santoyo-González et al., 2004; Santoyo-González et al., 2003; Brouard et al., 2011; Thorson et al., 2005). Un ejemplo concreto es el caso del ácido betulínico (1) y su derivado de triazol 2, los cuales poseen un efecto citotóxico frente a varios tipos de cáncer humano, siendo el segundo el que mostró un mejor efecto inhibitor (Tabla 1) (Sangwan et al., 2013).

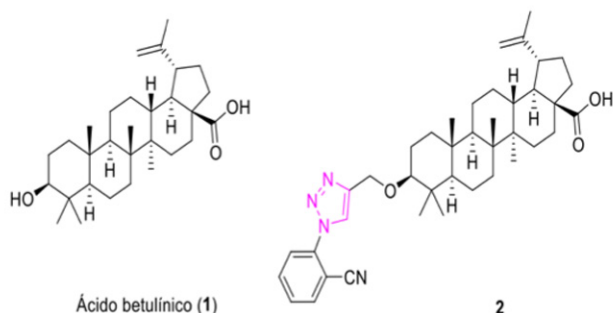


Tabla 1. Valores de IC₅₀ en μM del ácido betulínico (1) y su derivado de triazol 2 en varios tipos de cáncer humano.

Compuesto	Cáncer de		
	sangre	pecho	pulmón
1	20	37	31
2	4.5	4.8	5.0

La síntesis de triazoles se realiza mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una azida y un alquino terminal, conocida como la reacción de Huisgen. Los productos de esta reacción son dos regioisómeros, conocidos como regioisómero-1,4 y regioisómero-1,5 del 1,2,3-triazol (Huisgen, 1963). No obstante, años más tarde la formación exclusiva del regioisómero-1,4 se favoreció al catalizar la reacción con sales de cobre en presencia de agentes reductores (Figura 1) (Sharpless et al., 2002; Meldal et al., 2002).

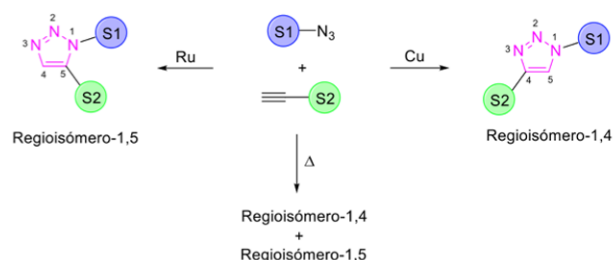


Figura 1. Comparación regioselectiva en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

La síntesis de glucósidos de 1,2,3-triazoles reciben una importante atención por los químicos sintéticos debido a su gran actividad biológica. Con la finalidad de contribuir en la preparación de nuevos compuestos con los núcleos carbohidrato-triazol-esteroide con potencial actividad biológica, en este trabajo se sintetizaron los compuestos 5-8, 10, 11, 13 y 14.

Metodología

Síntesis de los compuestos carbohidrato-triazol-esteroide 5-8, 10, 11, 13 y 14

Síntesis del compuesto 5

A un tubo (10 mL) para microondas se adicionó el compuesto 3 (100 mg, 0.279 mmol), 4 (232 mg, 0.558 mmol), HTc (Cu/Al) (40 mg) y ascorbato de sodio (40 mg, 0.202 mmol) en EtOH/H₂O (3:1 v/v, 4 mL). La mezcla de reacción se llevó bajo radiación de microondas (30 W) a 100 °C por 5 min. El crudo de reacción se purificó

mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (45:55 v/v).

Hidrólisis del compuesto 5

A una solución de **5** (500 mg, 0.420 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (1:5 v/v, 30 mL) se adicionó NaOH acuoso al 15% (1.7 mL, 6.375 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt /MeOH (96:04 v/v).

Síntesis de los derivados propargilados 7 y 8

A una solución enfriada a 0 °C de **6** (500 mg, 0.430 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó 4-DMAP (395 mg; 3.233 mmol), EDC.HCl (370 mg, 1.930 mmol), HOBT (100 mg, 0.653 mmol) y alcohol propargílico (150 µL; 2.577 mmol). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (30:70 v/v).

A una solución enfriada a 0 °C de **6** (500 mg, 0.430 mmol) en THF (20 mL) se adicionó gota a gota DIPEA (225 µL; 1.292 mmol) y la mezcla se agitó por 15 min. Posteriormente se adicionó gota a gota el ClCO₂Et (185 µL, 1.935 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por una hora más. Después la mezcla de reacción se enfrió a -60°C se adicionó la propargilamina (165 µL, 2.576 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (10:90 v/v).

Síntesis de los derivados 10 y 11

En un matraz de balón de 25 mL se adicionó el correspondiente derivado propargilado **7** (100 mg, 0.081 mmol) o **8** (100 mg, 0.081 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2.3 mg, 4 mol%), CuI (0.9 mg, 6 mol%) y el matraz se purgó con N₂. Posteriormente se adicionó 3 mL de una mezcla de THF/DIPEA (2:1 v/v) y 1,4-diiodobenceno (20 µL, 0.179 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Los correspondientes crudos de reacción se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (35:65 v/v) para dar el compuesto **10** y con éter de petróleo/AcOEt (10:90 v/v) para dar el compuesto **11**.

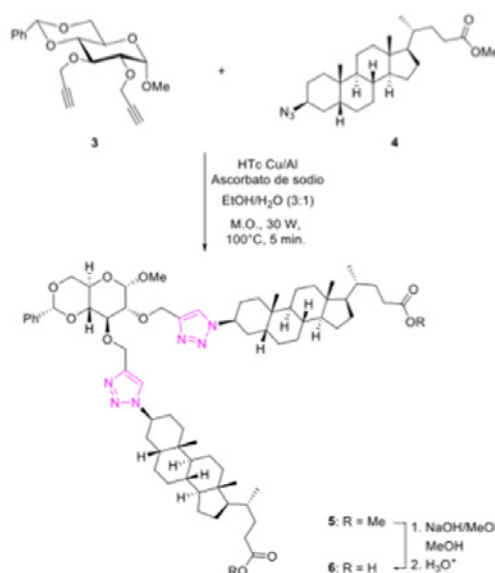
Síntesis de los derivados 13 y 14

A un tubo (10 mL) para microondas se adicionó el correspondiente derivado propargilado **7** (100 mg, 0.081 mmol) o **8** (100 mg, 0.081 mmol), la azida **12** (67 mg,

0.179 mmol), HTc (Cu/Al) (40 mg) y ascorbato de sodio (40 mg, 0.202 mmol) en EtOH/H₂O (3:1 v/v, 4 mL) (Negrón et al. 2016). La mezcla de reacción se llevó bajo radiación de microondas (30 W) a 80 °C por 5 min. Los correspondientes crudos de reacción se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (20:80 v/v) para dar el compuesto **13** y con AcOEt/MeOH (95:05 v/v) para dar el compuesto **14**.

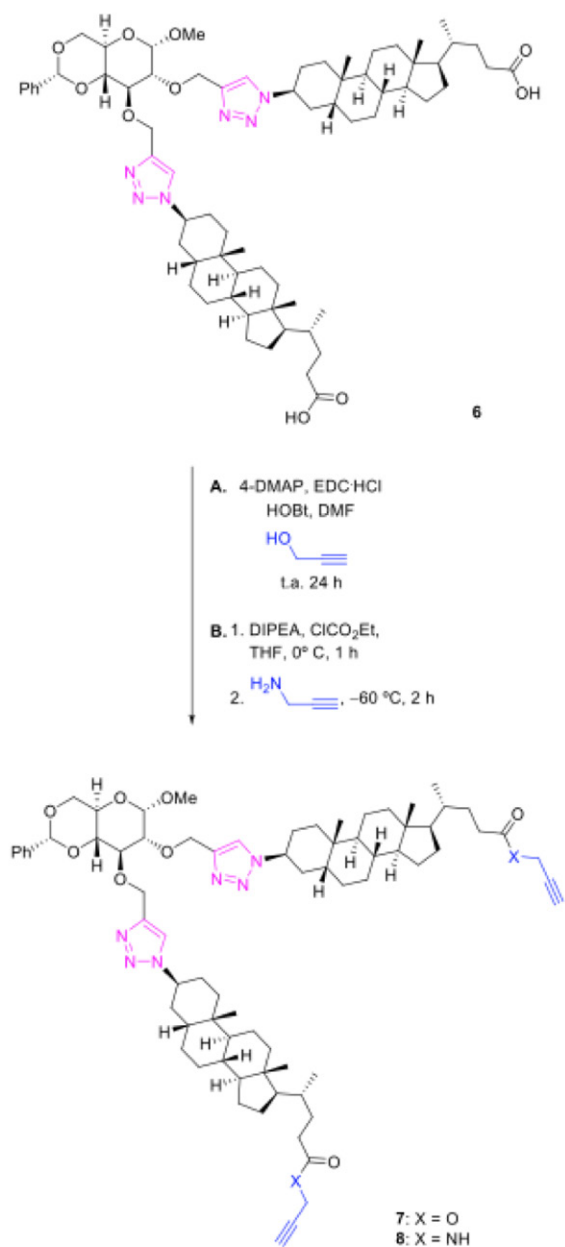
Resultados y discusión

Con la finalidad de obtener un nuevo derivado carbohidrato-ditriazol-diesteroido, el cual sirvió como compuesto de partida para la obtención de una serie de derivados con potencial actividad biológica, inicialmente se llevó a cabo la síntesis del compuesto **5** al hacer reaccionar el derivado dipropargilado de la methyl 4,6-O-benciliden-α-D-glucopiranososa (**3**) con el derivado de azida del litocolato de metilo (**4**) bajo condiciones de reacción de cicloadición 1,3-dipolar, utilizando hidrotalcita Cu/Al calcinada como catalizador y al ascorbato de sodio como agente reductor, obteniéndose el compuesto **5** con un 94% de rendimiento (Esquema 1). Cabe mencionar que la hidrotalcita Cu/Al calcinada 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. Una vez sintetizado el compuesto carbohidrato-ditriazol-esteroido **5**, se llevó a cabo su hidrólisis con NaOH acuoso al 15% y MeOH, generando al compuesto carbohidrato-ditriazol-diesteroido **6** en 98% de rendimiento (Esquema 1).



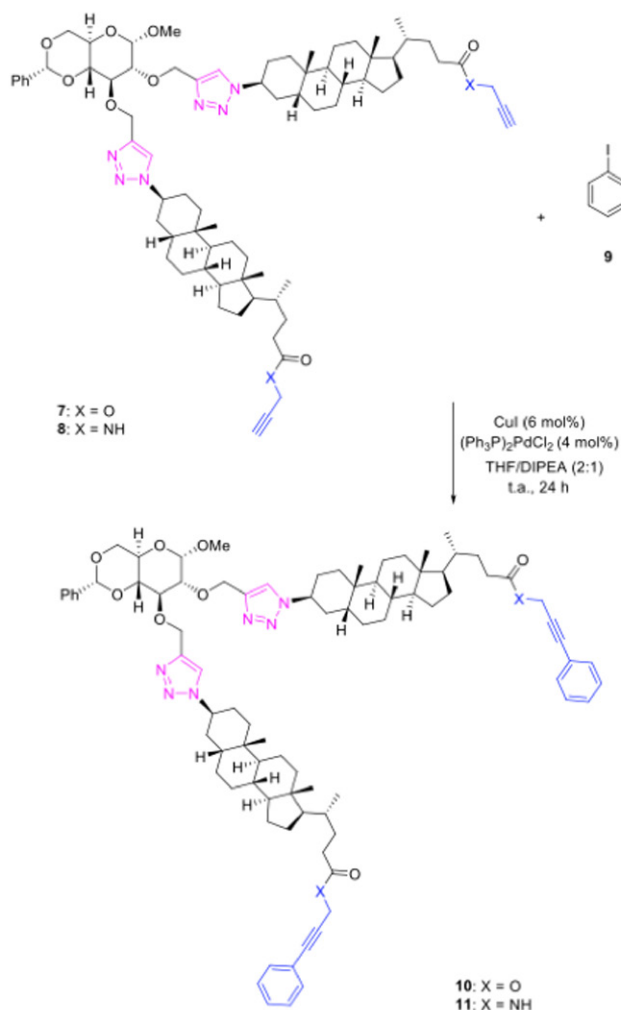
Esquema 1. Síntesis de los compuestos carbohidrato-ditriazol-diesteroido **5** y **6**.

Una vez obtenido el compuesto **6** se llevó a cabo la formación de los derivados dipropargilados **7** y **8** con la finalidad de posteriormente preparar diversos derivados mediante las reacciones de Sonogashira y Huisgen. Para la obtención del derivado éster dipropargilado **7**, el compuesto **6** se trató con 4-DMAP, EDC·HCl, HOBT y alcohol propargílico dando lugar al compuesto **7** en 80% de rendimiento (Esquema 2). Mientras que para síntesis del derivado *amida* dipropargilado **8**, el compuesto **6** se trató con DIPEA, ClCO₂Et y propargilamina generando el compuesto **8** con un rendimiento del 78% (Esquema 2).



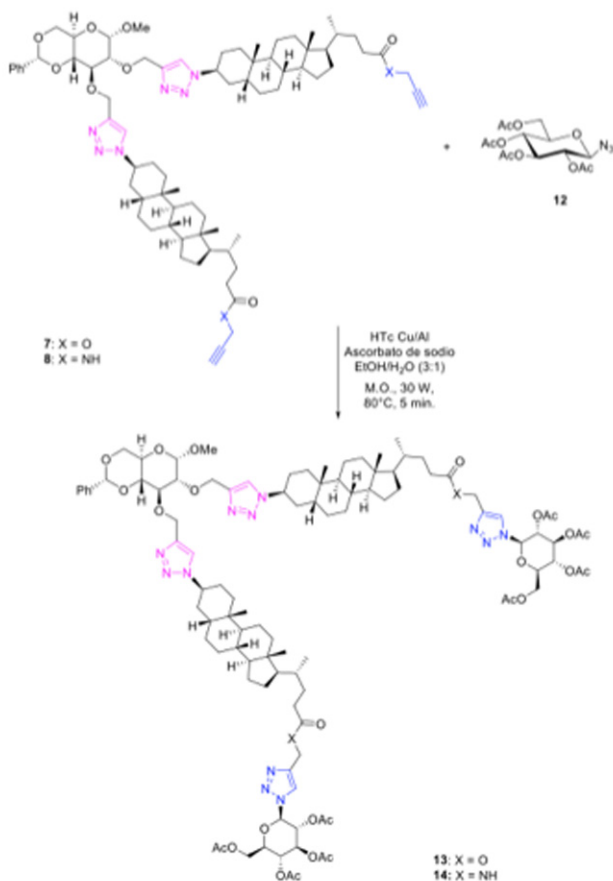
Esquema 2. Síntesis de los compuestos dipropargilados **7** y **8**.

Con los derivados dipropargilados **7** y **8** sintetizados y caracterizados se exploró su reactividad frente a las reacciones de Sonogashira y Huisgen. Mediante la reacción de Sonogashira se obtuvieron los compuestos **10** (77%) y **11** (75%) al hacer reaccionar los derivados dipropargilados **7** y **8** con iodobenceno (**9**) en presencia de PdCl₂(PPh₃)₂ como catalizador y CuI como co-catalizador (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los compuestos **10** y **11**.

Así también, los derivados dipropargilados **7** y **8** se sometieron a una segunda reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Los compuestos **7** y **8** se hicieron reaccionar con la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil azida (**12**) obteniéndose los compuestos carbohidrato-ditriazol-(72%) (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de los compuestos **13** y **14**.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante IR, masas de alta resolución y RMN de ¹H y ¹³C, y para su completa y correcta asignación se obtuvieron espectros en dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC.

Conclusiones

Se logró sintetizar 8 nuevos compuestos con buenos rendimientos 72 - 98%. Dichos compuestos contienen en su estructura núcleos de carbohidratos y esteroides conectados mediante un núcleo de triazol, lo que sugiere que estos compuestos son potencialmente biológicamente activos y podrían ser evaluados como antibacteriales, antifúngicos, antivirales o anticancerígenos.

Agradecimientos

Al Laboratorio Divisional de Resonancia Magnética Nuclear, a los Proyectos CONACyT 181448 y Divisional CB010-13, UAM-A, así como a la beca posdoctoral CONACyT (No. de Convenio 291053 UAM-A).

Referencias

- Brouard I., Pérez-Labrada K., Morera C., Estévez F., Bermejo J., Rivera D. G. (2011). 'Click' synthesis of triazole-based spirostan saponin analogs. *Tetrahedron*, 67: 7713–7727.
- Hazra B. G., Vatmurge N. S., Pore V. S., Shirazi F., Deshpande M. V., Kadreppa S., Chattopadhyay S., Gonnaded R. G. (2008). Synthesis and biological evaluation of bile acid dimers linked with 1,2,3-triazole and bis-β-lactam. *Org. Biomol. Chem.*, 6: 3823–3830.
- Huisgen R. (1963). Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, 2: 633-645.
- Kelly D. E., Kelly S. L., Parker J. E., Warrilow A. G. S., Price C. L., Mullins J. G. L. (2014). Resistance to antifungals that target CYP51. *J. Chem. Biol.*, 7:143–161.
- Lauria A., Delisi R., Mingoia F., Terenzi A., Martorana A., Barone G., Almerico A. M. (2014). 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.*: 3289–3306.
- Meldal M., Tornøe C. W., 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: 3057-3064.
- Negrón-Silva G. E., González O. R., Urquiza-Castro C. I., Angeles-Beltrán D., Lomas-Romero L., Gutiérrez-Carrillo A., Lara V. H., Santillan R., Morales-Serna J. A. (2016). Cu-Al mixed oxide catalysts for the azide-alkyne 1,3-cycloaddition in ethanol-water. *RSC Advances*, 6: 63660- 63666.
- Pore V. S., Agalave S. G., Maujan S. R., (2011). Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.*, 6: 2696–2718.
- Sangwan P. L., Majeed R., Chinthakindi P. K., Khan I., Dangroo N. A., Thota N., Hamid A., Sharma P. R., Saxena A. K., Koul S. (2013). Synthesis of 3-O-propargylated betulinic acid and its 1,2,3-triazoles as potential apoptotic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 63: 782–792.
- Santoyo-Gonzales F., Casas-Solvas J. M., Vargas-Berenguel A., Capitán-Vallvey. L. F. (2004). Convenient Methods for the Synthesis of Ferrocene-Carbohydrate Conjugates. *Org. Lett.*, 6: 3687–3690.



Santoyo-González F., Pérez-Balderas F., Ortega-Muñoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernández-Mateo F., Calvo-Flores F. G., Calvo-Asín J. A., Isac-García J. (2003). Multivalent Neoglycoconjugates by Regiospecific Cycloaddition of Alkynes and Azides Using Organic-Soluble Copper Catalysts. *Org. Lett.*, 5: 1951–1954.

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: 2596–2599.

Srinivas A., Santhosh M., Sunitha M., Karthik P., Srinivas K., Reddy K. V. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Triazole linked Thiazolidenone Glycosides. *Acta Chim. Slov.*, 63: 827–836.

Thorson J. S., Fu X., Albermann C., Zhang C. (2005). Diversifying Vancomycin via Chemoenzymatic Strategies. *Org. Lett.*, 7: 1513–1515.