

Síntesis de triazoles derivados de galactosa, lactosa y 2-(2-piridil) benzimidazol

Ramírez Domínguez Elsie¹, Lomas Romero Leticia², García Martínez Cirilo¹, Negrón Silva Guillermo Enrique*¹

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 de correspondencia. gns@azc.uam.mx

Recibido:

08/agosto/2021

Aceptado:

27/octubre/2021

Palabras clave:

Glicoconjugado triazolío,
hexosas,
2-(2-piridil) benzimidazol

Keywords:

Triazolium
glycoconjugates,
hexoses,
2-(2-pyridyl)
benzimidazole

RESUMEN

Los glicoconjugados ejercen funciones importantes en diversos procesos biológicos, así como inhibición frente enfermedades infecciosas y parasitarias. Los glicoconjugados de triazolío poseen moléculas que contienen un triazol unido a un carbohidrato, estos triazoles pueden encontrarse en la posición anomérica o en otra posición del carbohidrato, permitiendo funcionalizar a la estructura del mismo o bien para fungir como unión con otra molécula de carbohidrato. En este trabajo se presenta la síntesis de triazoles derivados de hexosas y 2-(2-piridil) benzimidazol, con el objetivo de emplearlos como sustratos para obtener complejos de cobre.

ABSTRACT

Glycoconjugates exert important functions in several biological processes, as well as inhibition against infectious and parasitic diseases. Triazolium glycoconjugates have molecules containing a triazole attached to a carbohydrate. These triazoles can be found in the anomeric position or in another position of the carbohydrate allowing them to functionalize to the structure of the carbohydrate or to function as a linkage to another carbohydrate molecule. In this work we present the synthesis of triazoles derived from hexoses and 2-(2-pyridyl) benzimidazole with the aim of using them as substrates to obtain copper complexes.

Introducción

La química click es una de las metodologías sintéticas más empleadas para la obtención de biomoléculas específicas, la cicloadición 1,3 de Huisgen entre una azida orgánica y un alquino terminal para generar 1,2,3 triazoles, es considerada una metodología revolucionaria en el campo de trabajo de la química de azoles (Kolb y Sharpless, 2001). En los últimos años la ciclo adición azida-alquino catalizada por Cu(I) ha sido una poderosa herramienta para sintetizar nuevas estructuras con actividad farmacológica (Thirumurugan et al., 2013).

Los glicoconjugados de triazolío son moléculas que contienen un triazol unido a un carbohidrato, estos triazoles pueden encontrarse en la posición anomérica o en otra posición del carbohidrato permitiendo funcionalizar a la estructura del mismo o para unir con otra molécula de carbohidrato (Aromi et al., 2011). Los N-glicosil triazoles se sintetizan típicamente por reacción de glicosilazidas y alquinos terminales, catalizados por CuI (CuAAC).

Los derivados de benzimidazol han mostrado un amplio intervalo de actividad farmacológica (Rossi y Basu, 2005), como antibacteriales y antivirales, la incorporación de un núcleo de imidazol es un fármaco muy utilizado (Mallemla et al., 2015).

En este trabajo se describe la síntesis de triazoles, mediante reacciones de cicloadición [3+2] de azidas derivadas de galactosa o lactosa y un alquino terminal derivado del 2-(2-piridil benzimidazol), con el objetivo de emplearlos posteriormente, como ligantes en la preparación de complejos de cobre, así como para probarlos como inhibidores de corrosión, ya que los compuestos por separado han presentado esta propiedad.

Metodología

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. 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 500 MHz y 100 y 126 MHz, respectivamente empleando CDCl_3 como disolvente

Síntesis de reactivos intermedios

Procedimiento 1. Acetilación de carbohidratos

A una solución del correspondiente de carbohidrato (1 y 3) 1 mmol en piridina (4 mmol) fue añadido anhídrido acético (2 mL por cada grupo OH) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción, fue neutralizada con bicarbonato de sodio hasta $\text{pH} = 7$, y extraída 5 veces con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (Cecioni et al., 2011).

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-(acetoximetil) tetrahidro-2H-pyran-2, 3,4,5-tetraacetato 2

El compuesto **2** fue preparado a partir de la α -D-galactopiranososa **1** de acuerdo al procedimiento 1g (acetilación de carbohidratos), fue purificado, por cromatografía en columna (sílice gel, hexano: acetato de etilo, 5:1) se obtuvo el compuesto **2** en un rendimiento del 78% (1.6g), como un sólido blanco con un punto de fusión = $128-130^\circ\text{C}$. Los datos espectroscópicos, corresponden a los reportados por la literatura para el derivado acetilado del carbohidrato correspondiente (Yang et al. 2012).

Octa-O-acetil- β -lactosa 4

El compuesto **4** fue preparado a partir de la β -lactosa **3**, 1g) de acuerdo al procedimiento 1 de acetilación descrito previamente y fue purificado por cromatografía en columna (sílice gel, hexano: acetato de etilo, 5:1) se obtuvo el compuesto **4** en un rendimiento del 78% (1.5 g), como un sólido blanco con un punto de fusión= $98-100^\circ\text{C}$. Los datos espectroscópicos corresponden a los reportados en la literatura para el derivado acetilado del carbohidrato correspondiente (Yang et al. 2012).

Procedimiento 2. Bromación de carbohidratos

A una solución de los acetil-carbohidratos **2** y **4** (1.00g, 2.43 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) fue añadido HBr-AcOH (5mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante dos horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó añadiendo solución saturada de NaHCO_3 hasta ($\text{pH} \sim 7$) y extraída 5 veces con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y evaporada bajo presión reducida y se utilizó el crudo para la siguiente reacción (Shiozaki et al. 1999).

Procedimiento 3. Azidación de carbohidratos

El crudo resultante del procedimiento 2 (bromación de carbohidratos 5 y 7), se disolvió en DMF seco (6 mL) y fue añadida NaN_3 (g, mmol), la mezcla de reacción fue agitada por 18 horas. Los sólidos formados fueron filtrados y las aguas madres fueron evaporadas bajo presión reducida, el residuo fue purificado por columna cromatográfica (Shiozaki et al. 1999).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil azida (6)

El compuesto (**6**) fue preparado a partir del bromo acetil galactopiranosil **5**, (**1g**) de acuerdo al procedimiento 1, después de la purificación por columna cromatográfica (sílice gel, hexano: etilacetato, 5:1), el compuesto **6** se obtuvo en un 70% de rendimiento (**1.5 g**) como un sólido blanco: mp 95-97°C, $[\alpha]_D^{25} = -18.0$ (c 1, CHCl₃). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

Síntesis de 1,2,3,3',4,4'6-hepta-O-acetil-6'-azido-6-deoxi- lactosa (8)

El compuesto (**8**) fue preparado a partir del bromo acetil lactosa **7** (**5.1 g**) de acuerdo al procedimiento 1, después de la purificación por columna cromatográfica (sílice gel, hexano: etilacetato, 5:1), el compuesto **8** se obtuvo en 65% de rendimiento (**1.5 g**) como un sólido blanco : mp 129-131°C. **RMN ¹H** (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.35 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 9.5, 8.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.87 (ddd, *J* = 7.5, 6.4, 1.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.9, 9.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H), 1.97 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.42, 170.23, 170.16, 169.74, 169.60, 169.19, 101.26, 87.87, 75.94, 74.99, 72.71, 71.18, 71.09, 70.95, 69.25, 66.76, 61.89, 60.94, 20.92, 20.86, 20.76, 20.75, 20.72 (2C), 20.62.

Obtención de 1-propargil-2-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (9)

En un tubo sellado con su respectivo agitador magnético se agregó 2-(2-piridil) benzimidazol (**1g**, 5.12 mmol) y se disolvió con 6mL de DMF, luego a baja temperatura (0°C), se adicionó NaH al 60% (0.263g, 7.68 mmol), se dejó agitando por 5 minutos, y se añadió por goteo bromuro de propargilo al 80% (0.99g, 6.66 mmol). La reacción se llevó a calentamiento a 80°C durante 1.3 horas con agitación constante. Pasado el tiempo, y habiendo verificado el término de la reacción con TLC, se detuvo la reacción con agua, se extrajo el crudo con AcOEt y se dejó en condiciones anhidras filtrándolo a través Na₂SO₄ anhidro. Al final se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hex:AcOEt, 3:1), logrando la obtención de un sólido blanco cristalino en un rendimiento del 79%. (Trivedi et al. 2015).

Procedimiento 4. Síntesis de triazoles mediante reacción de ciclo adición [3+2] con CuI en MW

En un tubo de microondas con su respectivo agitador, se colocaron 0.1g (1 mmol) de la correspondiente-azida (**6 y/o 8**), 1-propargil-2-piridil-benzimidazol **9** (1.2 mmol), de ascorbato de sodio (0.1mmol), el yoduro de cobre (I) (0.3 mmol) y la DIPEA (0.4mmol) disueltos en 1 mL de un sistema etanol/agua (3:1) durante 1.15 horas a 100°C. Al término de este tiempo, la reacción se neutralizó con un mililitro de solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 mL).

Síntesis del galactosa-triazol-2-(2-piridil) benzimidazol 10

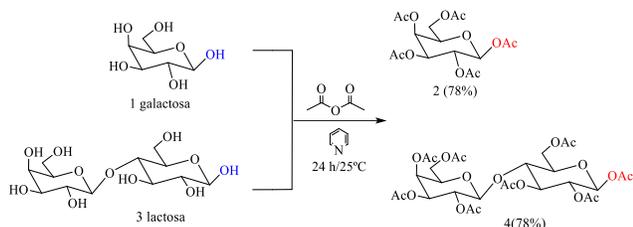
El compuesto **10** fue preparado a partir de **6 y 9**, de acuerdo al procedimiento 4. Después de la purificación por columna cromatográfica (sílice gel, hexano:etilacetato, 1:1), el compuesto **10** se obtuvo en 60% de rendimiento (**1.5 g**) como un sólido blanco, con un punto de fusión de 115-118°C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃)δ: 1.75 (s, 2 H), 1.78 (s, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.07 (s, 2 H), 2.18 (s, 1H), 3.95 (dddd, 1H, *J* = 4, 4, 4, 4 Hz), 4.06 (m, 2H), 4.23 (dd, 1H, *J* = 4, 8 Hz), 5.18 ddd, 1H, *J* = 4, 8, 4 Hz), 5.33 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H, *J* = 12, 12 Hz) , 6.11 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6.26 (dd, 1 H, *J* = 8, 8 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.92 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 8.56 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 8.80 (m, 1H).

Síntesis del lactosa-triazol-2-(2-piridil) benzimidazol (11)

El compuesto **11** fue preparado a partir de **8 y 9** de acuerdo al procedimiento 4. Después de la purificación por columna cromatográfica (sílice gel, hexano: etilacetato, 1:1 el compuesto **11** se obtuvo un sólido blanco en un rendimiento del 70% con un punto de fusión de 95-98 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.66 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.96 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.08 (s, 3 H), 3.77 (qt, 1H), 3.97 (m, 3H), 4.33 (dd, 2H, *J* = 12, 8), 5.01 (dd, 1H, *J* = 8, 4 Hz), 5.23 (qt, 3H) , 5.68 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.04 (d, 1H, *J* = 8 Hz) , 6.16 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.32 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.85 (t, 1H, *J* = 8 Hz).

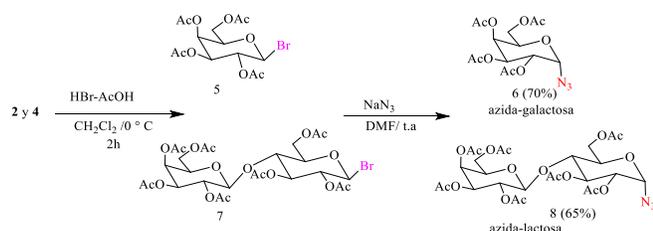
Resultados y discusión

Las reacciones de cicloadición se realizaron entre los azidas carbohidratos **6 y 8** previa acetilación y bromación de los grupos hidroxilo de los carbohidratos correspondientes **1 y 3**, empleando piridina como base y anhídrido acético, obteniendo así los compuestos acetilados **2 y 4** con buenos rendimientos. Esquema 1.



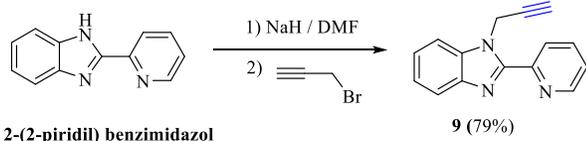
Esquema 1. Reacción de acetilación de carbohidratos.

Y con el objetivo de convertir al sustituyente anomérico en un mejor grupo saliente y poder llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio, se llevó a cabo entonces una reacción de bromación de los compuestos acetilados **2** y **4**, de esta forma se llevó a cabo la reacción S_N2 con HBr-AcOH en diclorometano, una vez extraído y neutralizado el producto y de forma consecutiva se prosiguió con una segunda reacción de adición nucleofílica con azida de sodio en DMF esto permitió la obtención de los derivados carbohidratos azida **6** y **8**. Esquema 2.



Esquema 2. Azidación de carbohidratos.

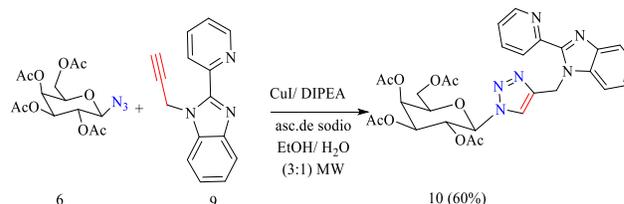
De forma paralela se llevó a cabo la síntesis del alquino terminal **9**, en este contexto una reacción de propargilación sobre el 2-(2-piridil) benzimidazol comercialmente disponible, empleando como base hidruro de sodio y el bromuro de propargilo como agente electrofílico, lo que nos permitió la obtención de **9** en un rendimiento del 79%. Esquema 3.



Esquema 3. Propargilación de 2-(2-piridil) benzimidazol.

Una vez obtenidos los fragmentos claves (azidas orgánicas **6**, **8** y el alquino terminal **9**), necesarios para poder llevar a cabo la síntesis de los híbridos orgánicos **10** y **11** nos enfocamos entonces en la reacción de CuAAC catalizada por CuI.

En este contexto **6** y **8** fueron tratados por separado y sometidos a una reacción de cicloadición [3+2] empleando como catalizador CuI y como medio de reacción EtOH/ H₂O y como fuente de energía MW, rindiendo los híbridos orgánicos correspondientes en rendimientos aceptables, Esquema 4 y 5, de esta forma el triazol **10** se obtuvo en un rendimiento del 60%. Esquema 4.



Esquema 4. Síntesis del galactosa-triazol-2-(2-piridil) benzimidazol) **10**.

La elucidación del compuesto **10** se logró mediante resonancia magnética nuclear de protón donde se observa el hidrógeno característico del anillo de triazol en 7.78 ppm y que integra para 1H y los 12 hidrógenos correspondientes a los grupos metilos de los acetilos del carbohidrato de 1.5-2.3 ppm, así como las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos del benzimidazol que corresponden a 8 hidrógenos de 7.3-8.00 ppm. Figura 1.

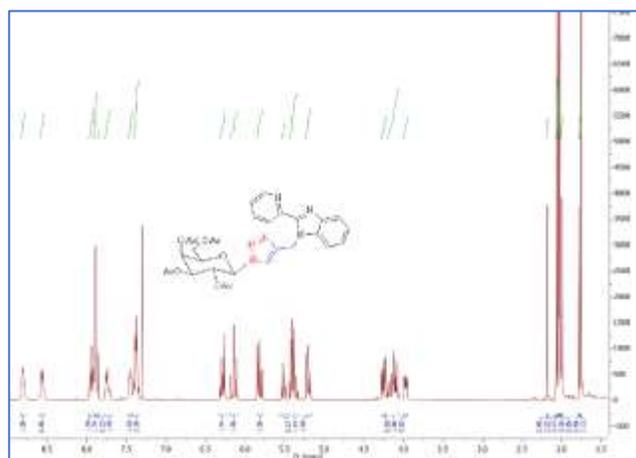
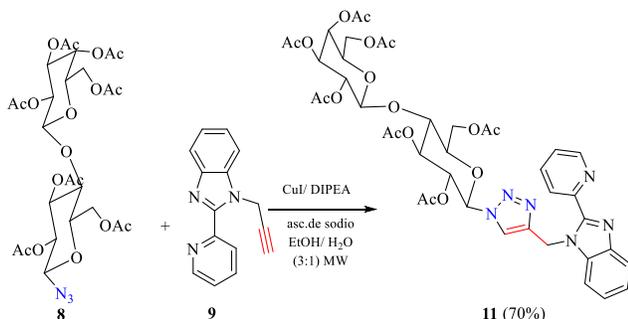


Figura 1. Espectro de ¹H RMN del híbrido orgánico **10**.

Por su parte el disacárido **8** y el alquino terminal **9** nuevamente fueron tratados bajo las mismas condiciones de reacción cicl adición [3+2], obteniendo el híbrido orgánico **11** en un rendimiento del 70 %. Esquema 5.



Esquema 5. Síntesis del lactosa-triazol-2-(2-piridil) benzimidazol (**11**).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón podemos observar las señales a campos bajos de los hidrógenos aromáticos que integran para **8**, así como el hidrógeno correspondiente al anillo triazólico en 7.8 ppm. Figura 2.

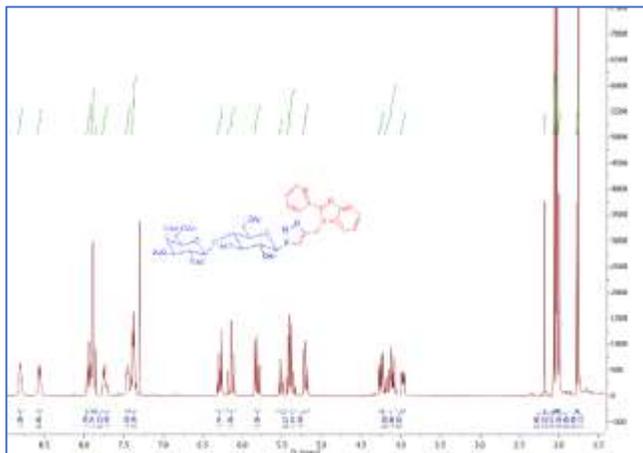


Figura 2. Espectro de ^1H RMN del híbrido orgánico **11**.

Conclusiones

Podemos concluir que se logró con éxito aplicar las condiciones desarrolladas por el grupo de trabajo en el laboratorio de química de materiales para la obtención de triazoles mediante reacciones de cicloadición empleando como catalizador CuI, para la síntesis de triazol-carbohidrato-2-(2-piridil) benzimidazol en rendimientos aceptables (60-70%), los compuestos serán sometidos a pruebas como inhibidores de corrosión y biológicas, así como también se pretende emplearlos como sustratos para la formación de complejos de cobre aprovechando la naturaleza electrónica de la estructura del 2-(2-piridil) benzimidazol.

Agradecimientos

A los laboratorios de RMN de la UAM-A y UAM-I, proyectos CONACyT, 1014 y 255819 y UAM-A CBI12-19.

Referencias

- Aromi G., Barrios L. A., Roubeau O., Gamez P. P., (2011). Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coord. Chem. Rev.*, 255, 485-546.
- Cecioni S., Goyard D.; Praly J. P.; Vidal, S. (2011). *Carbohydrate Microarrays*. 57-68.
- Kolb H. C., Sharpless B. K. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. (2001). *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2004-2021.
- Mallemla R. V., Shanghai N., Himabiduv., Chakravarty K. A. (2015). *Res. Chem. Intermed.* 41, 2125-2138.
- Rossi L. L., Basu A., A.; (2005). Glycosidase inhibition by 1-glycosyl-4-phenyl triazoles., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 3596-3599.
- Shiozaki M., Arai, M.; Macindoe W. M., Mochizuki T., Kurakata, S.; Maeda, H.; Nishijima, M. (1996). Expedient Synthesis of Triazole-Linked Glycosyl Amino Acids and Peptides. *Chem. Lett.*, 9, 735.
- Thirumurugan P., Jozwiak K., Matosiuk D. K. (2013). Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications., *Chem. Rev.* 113, 4905-4979.
- Trivedi R., Deepthi S. B., Ramesh P., Buddana K. Shetty R., Prakasham S. (2015). Carbohydrate triazole tethered 2-pyridyl-benzimidazole ligands: Synthesis of their Palladium (II) complexes and antimicrobial activities. *Inorg. Chim. Acta.* 435, 200-205.