

# Síntesis de 3-bencil-1,2:5,6-di-iso-propiliden- $\alpha$ -D-alofuranosil-triazol-bencilo, como un potencial inhibidor de la corrosión

López Martínez Juan Pablo, Sánchez Eleuterio Alma, 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@azc.uam.mx](mailto:gns@azc.uam.mx)

ORCID  : 0000-0002-7886-5261

## Recibido:

30/junio/2022

## Aceptado:

28/septiembre/2022

## Palabras clave:

$\alpha$ -D-alofuranosil-triazol-bencilo, cicloadición CuAAC, corrosión

## Keywords:

$\alpha$ -D-allofuranosyl-triazole-benzyl, CuAAC cycloaddition, corrosion

## RESUMEN

Las reacciones de cicloadición son una de las técnicas catalíticas más benéficas usadas en la síntesis de 1,2,3-triazoles debido a sus altos rendimientos, su simple purificación y sus cortos tiempos de reacción, protocolo que permite el acceso a nuevos templates moleculares estructuralmente atractivos. En este trabajo se reporta la síntesis corta de un nuevo glicoconjugado o alofuranosil-triazol-bencilo, híbrido con promisorio actividad inhibitoria de la corrosión. La síntesis de este andamio sintético fue posible a través de una reacción de cicloadición tipo CuAAC entre un alquino terminal y la azida orgánica, en las condiciones de Meldal. Este triazol fue caracterizado por espectroscopía de infrarrojo (IR), polarimetría y por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

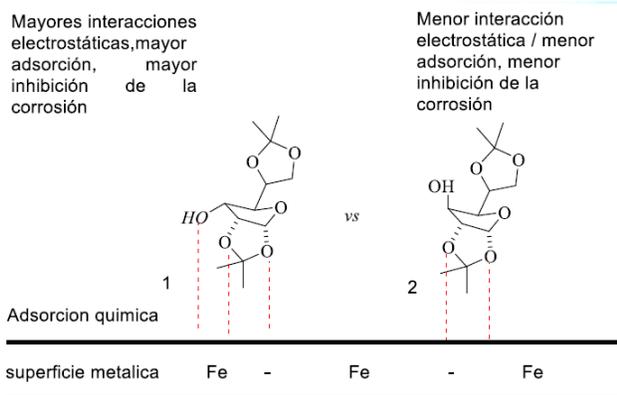
## ABSTRACT

The cycloaddition reactions are one of the most beneficial catalytic used in the synthesis of 1,2,3-triazoles due to their high yields their simple purification and short's reaction times, a protocol that allows access to new molecular templates structurally attractive. In this work we report the short synthesis of a new glycoconjugate or allofuranosyl-triazole-benzyl, hybrid with promising corrosion inhibitory activity. The synthesis of this synthetic scaffold was possible through a CuAAC-type cycloaddition reaction between a terminal alkyne and the organic azide under Meldal conditions. This triazole was characterized by infrared (IR) spectroscopy, polarimetry and by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN.

## Introducción

Los carbohidratos son compuestos orgánicos ampliamente disponibles en la naturaleza, como moléculas biológicas no solo son una fuente invaluable de andamios con estereoquímica definida, que ofrecen por tanto pureza óptica, por supuesto estas también cobran relevancia como moléculas de señalización y de reconocimiento celular (He et al., 2016). Por otra parte, recientemente dentro de las grandes aplicaciones que últimamente ha cobrado importancia este tipo de compuestos orgánicos es sobre su comportamiento en la inhibición de la corrosión en medios acuoso, ácido, alcali entre otros (Russell et al., 2019).

Se ha observado que los inhibidores de la corrosión disminuyen o evitan la corrosión cuando se añaden en pequeñas concentraciones a un medio corrosivo mediante la formación de una película mono molecular adsorbida en su superficie, debido a que obstruye el contacto directo entre el metal y los agentes corrosivos, como son las soluciones acuosas de cloruro de sodio. Figura 1 (Espinoza et al., 2019).



**Figura 1.** Interacción del inhibidor orgánico con la superficie metálica.

Un importante hallazgo que se ha reportado es que se ha demostrado que los compuestos orgánicos más efectivos contra la corrosión dependen de los electrones pi asociados a sus sistemas aromáticos. En este contexto, nuestro grupo de trabajo se dio a la tarea de diseñar un nuevo híbrido de carbohidrato con sustituyente aromático con potencial actividad inhibitoria (Espinoza et al., 2020).

Estas interesantes aportaciones, han motivado a nuestro grupo de trabajo a proponer la síntesis de nuevos compuestos híbridos, que contengan fragmentos carbohidrato-triazol-bencilo.

## Metodología

### Síntesis de 3-azida-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-alofuranosa 2

En un matraz de bola de 100 mL se colocó el producto comercial 1,2: 5,6-Di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (0.500 g, 1.921 mmol), a continuación, se adicionaron 10 ml de diclorometano seco ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y la solución resultante se agitó durante 25 minutos, para posteriormente enfriarla a  $-10^\circ\text{C}$  y agitarla durante 5 minutos. Posteriormente se agregaron 0.31 ml de piridina anhidra (0.303 g, 3.842 mmol), y se dejó en agitación constante por 5 minutos. Finalmente se agregaron 0.419 ml de anhídrido triflico  $\text{TfO}_2$  (0.704 g, 2.497 mmol) y se dejó en agitación constante durante 25 minutos. La reacción se monitorea con TLC hasta el consumo de la materia prima y una vez consumida, el crudo de reacción se extrae inmediatamente empleando 50 ml con diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y agua destilada. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el residuo resultante se concentra a presión reducida a una temperatura de  $20^\circ\text{C}$  obteniendo así el triflato correspondiente. El crudo de reacción es colocado en un matraz de bola de 100 ml, junto con azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ) (0.375 g, 5.763 mmol) y 6ml de dimetil formamida, recién destilada, posteriormente se añadieron 0.96 ml de fluoruro de tetra butil amonio, TBAF (0.251 g, 0.960 mmol). La mezcla resultante fue refluada durante una hora y una vez enfriada se extrajo con 50 ml con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y posteriormente se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El crudo de reacción resultante fue purificado por columna cromatográfica (sílica gel; acetato de etilo: acetona, 20:1). Se obtiene un líquido amarillo transparente, en un 37.27%. **FTIR** (ATR  $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2106 ( $\text{N}_3$ ), 1713, 1676, 1372, 1213, 1164, 1020, 842, 734, 511.  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  5.80 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J = 4.8, 3.7$  Hz, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 4.02 (td,  $J = 8.9, 8.5, 5.5$  Hz, 2H), 3.55 (dd,  $J = 9.1, 4.8$  Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  113.27, 110.12, 103.92, 80.56, 78.04, 77.24, 75.73, 66.75, 62.58, 26.51, 26.44, 26.29, 25.06.

### Síntesis de 1,4-dimetoxi-2-((prop-2-in-1-iloxi)metil)benceno 4

En un matraz de fondo redondo con su respectivo agitador magnético se disuelve (2,5-dimetoxifenil) metanol comercial (0.500g, 2.974 mmol) en 10 ml de THF se lleva a agitación constante durante 15 minutos, en seguida se añaden (0.142 g, 5.949 mmol) de NaH, posteriormente y lentamente se agrega el bromuro de propargilo (0.707g, 5.949 mmol).

La mezcla reacción se deja durante 1-2 horas a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por TLC. Al finalizar el tiempo de reacción, fue extraída acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La fase orgánica resultante fue evaporada a sequedad bajo presión reducida, el crudo de reacción resultante fue purificado empleando una columna de separación cromatográfica de sílice, empleado un sistema de disolventes hexano acetato (15:1). **FTIR** (ATR  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284.98, 2944, 2115.49, 1594.  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.22 (dd,  $J = 2.4, 1.2$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.60, 151.51, 126.82, 115.09, 113.58, 111.48, 79.97, 74.61, 66.64, 57.58, 56.12, 55.86.

### Síntesis del híbrido carbohidrato-triazol-bencil 5

En un tubo de cultivo dotado de su respectivo agitador, se colocaron (0.08 g, 0.388 mmol) de 3-azida-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D- alofuranosa **2**, (0.068.8 g, 0.335 mmol) de 1,4-dimetoxi-2-((prop-2-in-1-iloxi) metil)benceno **4**, (0.0147g, 0.0776 mmol) del catalizador CuI, y (0.0076 g, 0.594 mmol) de ascorbato de sodio como agente reductor, y por último se agregaron 0.026 ml de N,N-Diisopropiletilamina, DIPEA (0.020 g, 0.15 mmol) y usando, como disolvente 0.9 ml de una solución de etanol-agua 3:1. La reacción se dejó por 20 horas a 100°C. El curso de la reacción fue seguido por cromatografía en placa fina.

Una vez consumida la materia prima se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).

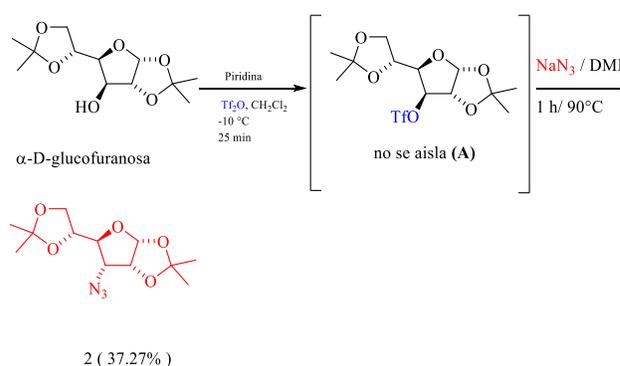
La fase orgánica fue evaporada a sequedad bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado en una columna cromatográfica empacada con con gel de sílice, usando la fase móvil 5:1, hexano-acetato.

Se obtiene un líquido amarillo identificado como **5**, en un rendimiento del 68.4%. **FTIR** (ATR  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284.98, 2944, 2115.49, 1594.  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.97 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 9.9, 4.6$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (dd,  $J = 9.9, 5.3$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 8.8, 6.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 7H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.57, 151.27, 145.45, 127.33, 123.06, 114.92, 113.83, 113.05, 111.26, 110.09, 104.25, 79.19, 78.14, 77.33, 77.07, 76.82, 75.53, 67.17, 65.90, 64.00, 62.96, 55.96, 55.77, 26.70, 26.34, 26.18, 25.01.

## Resultados y discusión

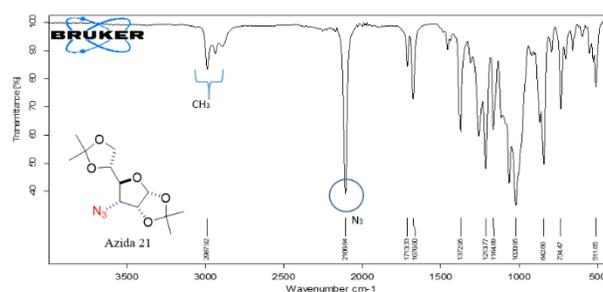
Para lograr la síntesis de este importante glicoconjugado, inicialmente y de manera paralela se llevó a cabo la síntesis de la azida orgánica **2** y la obtención del alquino terminal **4**, necesarios para llevar cabo la reacción de cicloadición.

En este contexto la obtención de **2** se obtuvo en dos etapas consecutivas, empleado una reacción de doble sustitución "triflacion" para la formación de grupo saliente seguida de una la reacción de azidación, permitiéndonos la obtención de **2** en rendimientos moderados (Sánchez et al., 2021) Esquema 1.



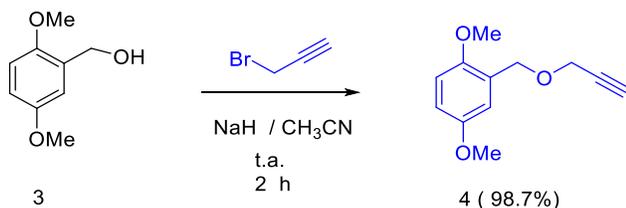
**Esquema 1.** Síntesis estereoselectiva de la azida orgánica, a partir de la 1,2: 5,6-Di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-gluco-furanosa comercial.

El análisis por espectroscopía de infrarrojo nos permitió determinar la presencia de los principales grupos funcionales dentro de la estructura **2**, en este sentido se observó una banda en  $2967 \text{ cm}^{-1}$  la cual corresponde a vibración de los grupos metilos característicos de la  $\alpha$ -glucosil azida **2**. Por otro lado también se aprecia una vibración en una longitud de  $2106.84 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $\text{N}_3$ . Figura 2.



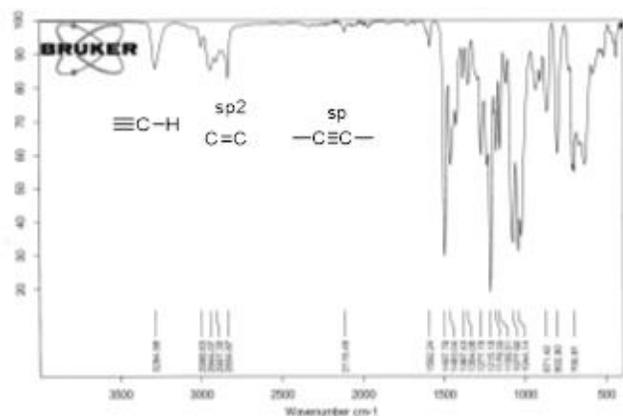
**Figura 2.** IR para la azida orgánica **2**.

Por otra parte la síntesis del alquino terminal se consiguió al someter al alcohol bencilico a una reacción de propargilación en condiciones básicas bajo condiciones anhidras, obteniendo el alquino terminal en un rendimiento del 98%. Esquema 2.



**Esquema 2.** Obtención del alquino terminal **4** mediante una reacción de  $S_N2$ .

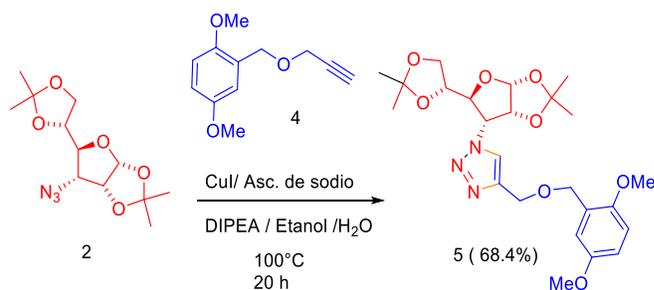
El análisis por espectroscopía de infrarrojo nos permitió determinar la presencia de los principales grupos funcionales dentro del alquino terminal **4**, en este sentido se observó una banda en  $2015\text{ cm}^{-1}$  la cual corresponde a la vibración característica del  $C\equiv C$  triple enlace triple enlace, por otra parte una vibración  $C\equiv C-H$  enlace sencillo con una vibración en  $3284.98\text{ cm}^{-1}$ , de la misma manera la vibración  $C=C$  en  $2944\text{ cm}^{-1}$ . Figura 3.



**Figura 3.** IR alquino terminal **4**.

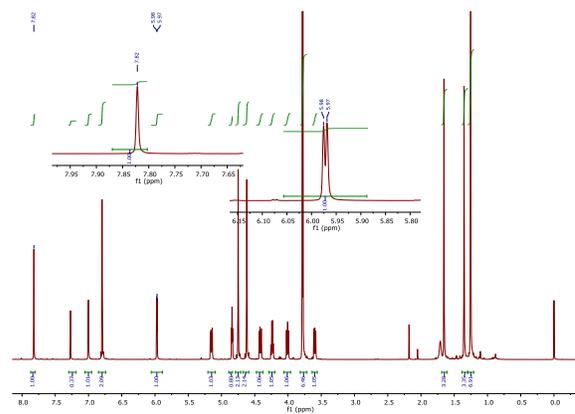
Una vez obtenidos los fragmentos claves la azida orgánica **2** y el alquino terminal **4**, necesarios para poder llevar a cabo la síntesis del potencial inhibidor de la corrosión **5**, nos enfocamos entonces en la reacción de CuAAC catalizada por CuI.

Para llevar a cabo esta transformación **2** y **4** fueron sometidos a una reacción de cicloadición [3+2] empleando como catalizador CuI y como medio de reacción Etanol/  $H_2O$ , bajo calentamiento durante 20 horas, obteniendo de esta manera el híbrido de carbohidrato **5** electrónicamente enriquecido y con rendimientos bastante aceptables. Esquema 3.

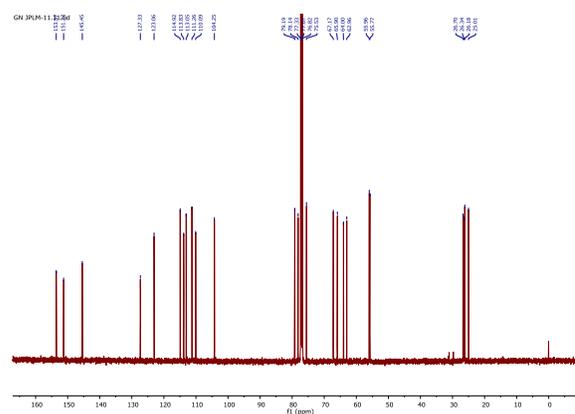


**Esquema 3.** Síntesis de un potencial inhibidor orgánico de la corrosión.

Para la determinación estructural de forma inequívoca de este nuevo glicoconjugado, el análisis de llevó a cabo mediante RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  del producto puro, permitiéndonos observar la presencia de una señal simple correspondiente a la señal vinílica el H del anillo triazólico en  $7.82\text{ ppm}$  y que integra para  $1H$ , otra de las señales claves fue una señal doble en  $5.98\text{ ppm}$  que integra para  $1H$  correspondiente al protón anomérico del anillo furanólico, de igual forma el análisis de  $^{13}C$ , permitió determinar que el número de carbonos corresponde a la estructura propuesta **5**. Figura 4 y 5.



**Figura 4.**  $^1H$  RMN para el glicoconjugado **5**.



**Figura 5.**  $^{13}C$  -RMN para el glicoconjugado **5**.

## Conclusiones

Se logró la síntesis y caracterización de un nuevo híbrido de carbohidrato-triazol-benzil utilizando como conector un corazón de triazol, mediante la reacción de cicloadición azida-alquino usando como catalizador yoduro de cobre (CuI).

Los procesos de reacción se llevaron favorablemente obteniendo rendimientos superiores al 70 %. Su síntesis y obtención en buenos rendimientos permitirá a nuestro grupo de trabajo evaluarlo como inhibidor orgánico de corrosión. El nuevo glicoconjugado fue caracterizado mediante técnicas espectroscópicas de Infrarrojo (IR), RMN <sup>1</sup>H <sup>13</sup>C.

## Agradecimientos

Este proyecto contó con recursos provenientes del proyecto de investigación divisional CB012-19 de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Azcapotzalco.

J. P. L. M, agradece al CONACYT por su beca de ayudante de investigación SNI. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13 se realizaron en los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear de la UAM-A, UAM-I y BUAP.

## Referencias

He X-P, Zeng Y-L, Zang Y, Li J. [2016]. Carbohydrate CuAAC click chemistry for therapy and diagnosis. *Carbohydr. Res.* 429, 1–22.

Fayomi O. I, Oluwadare G. A, Fakehinde O. B, Akande I. G, Nwachia W, Oziegbe U, Russell A. J. (2019). Evolution of physical and mechanical characteristics of deposited composite coatings on A356 mild steel. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 1-5.

Espinoza Vázquez A, Orozco- Cruz R, Figueroa I, Cedillo-Valverde G., Lomas-Romero L., Ramírez Domínguez, E. Síntesis y evaluación electroquímica de la corrosión de la  $\alpha$ -D-alofurano, en medio salino, *Revista Tendencia en Docencia e Investigación*, 7, 311-315.

Espinoza -Vázquez A, Cervantes Robles M. A, Negrón Silva G. E, Rodríguez Gómez F. J, Palomar Pardavé M.; Lomas Romero L.; Ángeles Beltrán D, Pérez Martínez D. Carbohydrates as Corrosion Inhibitors of API 5L X70 Steel Immersed in Acid Medium (2019). *Int. J. Electrochem. Sci.* 14, 9206 – 9220

Sánchez-Eleuterio A, Lomas- Romero Leticia, Gutiérrez Carrillo A. Corona- Sánchez R. (2021). Síntesis de un potencial órgano-catalizador prolina-triazol-carbohidrato *Revista Tendencia en Docencia e Investigación*. 7, 457-461.