

Síntesis de un precursor quiral de rotaxano bifuncional

Lomas Romero Leticia², Santillán-Baca Rosa Luisa³, Ramírez Domínguez Elsie^{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

³Centro de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Av. Instituto Politécnico Nacional San Pedro Zacatenco, Gustavo A. Madero, No. 2508, Ciudad de México, C. P. 07360 CDMX

*Autor para correspondencia: elrd@azc.uam.mx

Recibido:
08/agosto/2021

Aceptado:
27/octubre/2021

Palabras clave:
Interruptor molecular,
carbohidrato,
aminoácido

Keywords:
Molecular switch,
carbohydrate,
amino acid

RESUMEN

La nanotecnología es una ciencia actual que se basa en la manipulación y el desarrollo de la materia, pero en uno de los niveles más pequeños que no nos podemos imaginar, los niveles nanométricos. Uno de los principales ejemplos son los rotaxanos, los cuales son moléculas diminutas en forma de mancuernas capaz de actuar como un interruptor molecular, es decir una molécula que es capaz de activar y desactivar componentes moleculares y en consecuencia iniciar o frenar algún efecto; está formado por un eje y un macrociclo alrededor de este. En el presente trabajo se muestra la síntesis de un eje quiral molecular a partir de dos moléculas biológicamente importantes la primera derivada de un carbohidrato (α -D-glucofuranosa) y la otra un aminoácido (L-prolina) las cuales están unidas a través de dos 1,2,3 triazoles los cuales se sintetizaron mediante química click CuAAC empleando como catalizador CuI.

ABSTRACT

Nanotechnology is a current science that is based on the manipulation and development of matter, but at one of the smallest levels that we can imagine, the nanometric levels. One of the main examples are the rotaxanes, which are tiny dumbbell-shaped molecules capable of acting as a molecular switch, i.e., a molecule that is able to activate and deactivate molecular components and consequently start or stop some effect and is formed by a chiral axis and a macrocycle around it. In the present work we show the synthesis of a molecular axis from two biologically important molecules, the first derived from a carbohydrate (α -D-glucofuranose) and the other from an amino acid (L-proline) which are linked through two 1,2,3 triazoles which were synthesized by CuAAC click chemistry using CuI as catalyst.

Introducción

Los rotaxanos son moléculas lineales (hilo o eje conductor) el cual se encuentra dentro de una molécula cíclica con los extremos en la molécula lineal son grupos o estructuras voluminosas (stoppers). (David A. Leigh 2009), ver figura 1.



Figura 1. Síntesis de rotaxano.

Un tipo de rotaxanos son los glicorotaxanos en los cuales un glicósido es empleado como "stopper" y constituye una clase de moléculas de mucho interés, ya que reconocen algunos receptores biológicos (Coutrot et al., 2008).

En este trabajo se describe la síntesis de un potencial eje quiral precursor de rotaxano, un sistema heterogéneo en donde un fragmento es un derivado de carbohidrato el cual funciona como "stopper" para la formación de un hilo conductor que contiene un anillo de triazol y una pirrolidina quiral.

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 500, 400 y 300 MHz, respectivamente empleando CDCl_3 como disolvente.

Síntesis de productos intermedios

4,4'-bis(3-azidopropoxi)-1,1'-bifenilo 3

En un matraz de fondo redondo dotado de su respectivo agitador fueron colocados 500 mg (2.69 mmol) de 4-(4-hidroxifenil)-fenol **1**, disueltos en 30 mL de acetona, posteriormente se adicionó K_2CO_3 1.1 g (8.09 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min, pasado ese tiempo se adiciona el agente alquilante 1,3-dibromopropano (0.870 g, 4.0 mmol) y la suspensión resultante es llevada a agitación constante durante 24 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, el crudo de reacción solo se filtra y líquido resultante es concentrado a presión reducida y el crudo de reacción resultante es purificado por columna en un sistema 10:1 (hexano/ EtOAc) obteniendo 0.680 de **2** como líquido transparente en un rendimiento del 60%.

RMN ^1H 300 MHz CDCl_3 δ : 7.46 (d, 4H, 3J = 8.7 Hz), 6.94 (d, 4H, 3J = 8.7 Hz), 4.13 (t, 4H, J = 6 Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.61 (t, 4H, J = 6.3 Hz), 2.32 (pent, 4H, J = 6.3 Hz).

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados por Said y col. (Said et al., 2015), posteriormente en un matraz de fondo redondo dotado de su respectivo agitador fueron colocados 500 mg (1.16 mmol) del compuesto dibromado **2**, y disueltos en 30 mL DMF recién destilada, posteriormente se adicionó NaN_3 0.300 g (4.67 mmol). El crudo de reacción es llevado a agitación constante a 80°C durante 48 horas, al término de este tiempo, el crudo de reacción se filtra y el líquido resultante es concentrado a presión reducida, finalmente el crudo de resultante es purificado por columna en un sistema 30:1 (hexano/ EtOAc) obteniendo 0.240 g de **3** como un líquido transparente en un rendimiento del 60%.

RMN ^1H (500 MHz, Chloroformo-*d*) δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (p, J = 6.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.96, 133.83, 127.90, 127.82, 114.92, 64.77, 48.43, 28.99. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados (Khan et al. 2013).

(3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-etinil-2,2-dimetiltetrahydro-furo[2,3-d][1,3]-dioxol-6-ol 6

El procedimiento empleado para la síntesis de **6** fue el reportado por Komiotis y los datos espectroscópicos coinciden con los reportados por el mismo autor (Komiotis et al., 2012).

(3aR,5R,6R,6aR)-6-(1-(3-((4'-(3-azidopropoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) oxi) propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol 11

En un tubo de 10 mL para equipo de microondas provisto de un agitador magnético se colocaron el alquino terminal **6** (80 mg, 0.28 mmol) y la diazida orgánica **3** (0.28 mmol), DIPEA (0.112 mmol), yoduro de cobre (I) como catalizador (0.056 mmol) y ascorbato de sodio (0.03 mmol) en una mezcla etanol/agua (3:1 v/v, 1.0 mL) a 100°C y, después de terminada la reacción fue neutralizada con una solución de cloruro de amonio y extraída con CH_2Cl_2 (3x3), se purificó por cromatografía en columna en un sistema 2:1 Eter de petróleo/Acetato de etilo el producto se obtuvo en un rendimiento del 56%. RMN ^1H (400 MHz).

CDCl₃)δ: 1.21(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.40 (qt, 2H, *J* = 8 Hz), 3.28 (s, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, *J* = 8 Hz), 3.83 (dd, 1H, *J* = 8 Hz), 3.95 (m, 2H), 4.06 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 4.19 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.78 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.16 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.88(m, 4H), 7.37 (m, 4H), 7.76 (s, 1H). RMN ¹³C (400, MHz, CDCl₃) δ: 26.0, 26.6, 28.8, 30.1, 48.7, 48.8, 65.9, 66.6, 67.1, 75.9, 81.1, 82.0, 83.7, 107.1, 109.7, 112.6, 116.2, 117.7, 128.1, 132.9, 143.6, 159.8.

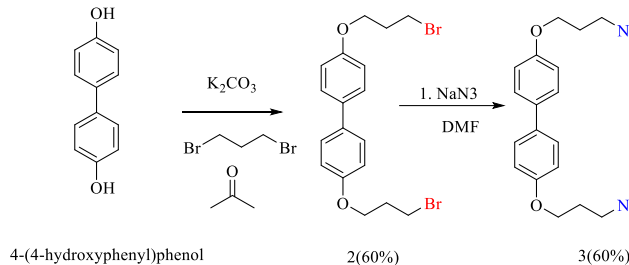
(6R)-6-((1-(3-((4'-(3-(4-((3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)-6-hidroxi-2,2-dimetil tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxi)-[1,1'-bifenil]-4-yl)oxy)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxi)-1,1-difeniltetrahidro-1H,3H-pirrolol[1,2-c]oxazol-3-one 12

En un tubo de 10 mL para equipo de microondas provisto de agitador magnético se colocaron el alquino terminal **10** (50 mg, 29.79 mmol), azida orgánica **11** (0.078 mmol), DIPEA (04.05 mmol), yoduro de cobre (I) como catalizador (2.99 mmol) y ascorbato de sodio (1.6 mmol) en una mezcla etanol/agua (3:1 v/v, 1 mL) a 100°C, después de terminada la reacción fue neutralizada con solución de cloruro de amonio y extraída con AcOEt (3x3), se purificó por cromatografía en columna en un sistema 1:1 Eter de petróleo/Acetato de etilo obteniendo un rendimiento del 40%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1.21 (σ, 3H), 1.26 (μ, 6H), 1.40 (σ, 3H), 1.43(σ, 3H), 1.9 3 (dd, 1H, *J* = 4, 8 Hz), 2.05 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.96(s, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.60 (dt, 1H, *J* = 4, 8 Hz), 3.72 (dd, 1H, *J* = 4, 8 Hz), 3.84(dd, 1H, *J* = 8, 8 Hz) 4.01(m, 4H), 4.06(dd, 2H, *J* = 4, 4 Hz), 4.12(q, 1H), 4.22 (m,1H), 4.60 (m, 6H), 4.78 (d, *J* = 4 Hz,1H), 4.83 (dd, 1H, *J* = 4, 4 Hz), 6.16 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.93 (m, 4H), 7.32 (m, 8H), 7.46 (m,4H), 7.51 (m,2H), 7.55(s, 1H), 7.76 (s, 1H). RMN ¹³C (400MHz,CDCl₃)δ: 25.2, 26.5, 26.7, 26.9, 28.16, 29.7, 29.9, 35.82, 47.1, 47.2, 53.7, 62.67, 63.9, 64.02, 67.11, 67.2, 73. 9,78.6, 82.04, 83.54, 85.76, 104.9, 109.4, 113.11, 114.6, 11 4.7, 122.9, 123.17, 125.3, 126, 127.8, 128.4, 128.6, 133.7,1 33,8, 139.9, 142.8, 147.1, 157.4, 157.5, 160.4.

Resultados y discusión

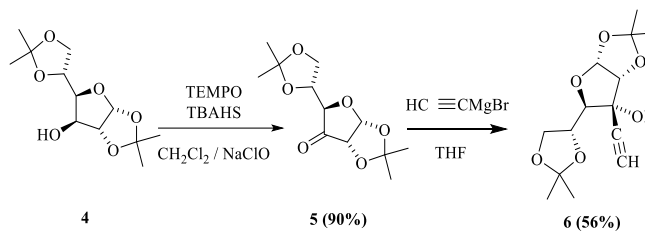
Para dar inicio a la preparación del potencial eje quiral bifuncional **12**, inicialmente se llevó a cabo la preparación de la diazida orgánica **3**, ésta se hizo en dos etapas, primero se obtuvo el producto dibromado 4,4'-bis(3-bromopropoxy)-1,1'-bifenil **2** al que, mediante una sustitución nucleofílica con NaN₃ fue transformado en la diazida 4,4'-bis(3-azidopropoxi)-1,1'-bifenilo **3**. **Esquema 1**.



Esquema 1. Síntesis de 4,4'-bis(3-azidopropoxi)-1,1'-bifenilo **3**.

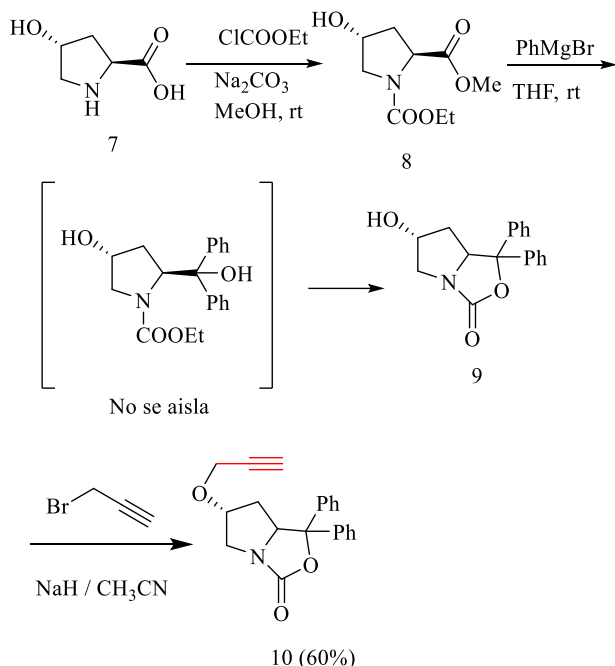
Una vez obtenido el primer fragmento **3**, proseguimos a sintetizar los derivados propargílicos **8** y **10** los cuales funcionarían como stoppers en el eje quiral **12**. El primer alquino terminal derivado de carbohidrato **6** se sintetizó al someter a la glucofuranosa **4** a una reacción de oxidación del grupo hidroxilo en la posición **3** empleando como oxidante una mezcla de TEMPO/ NaClO en diclorometano a 35°C durante 35 minutos rindiendo como producto intermedio la cetona **5**.

Posteriormente se llevó a cabo una reacción de Grignard con el bromuro de etil magnesio en THF anhidro obteniendo el etil alcohol carbohidrato (3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-etil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol correspondiente **6**, en un rendimiento del 56%. **Esquema 2.** (Komiotis et al., 2012).



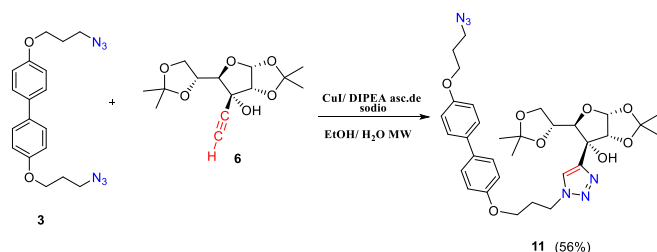
Esquema 2. Síntesis estereoselectiva del etil alcohol **6**.

El segundo alquino terminal se obtuvo mediante la esterificación y protección de la 4-hidroxi-L-prolina **7**, con cloroformiato de etilo y metanol generando el compuesto **8**, y nuevamente empleado una reacción de Grignard en presencia de bromuro de fenil magnesio en THF seco permitió la síntesis del compuesto **9**, la subsecuente reacción de propargilación sobre **9**, rindió el alquino terminal (6R)-1,1-difenil-6-(prop-2-in-1-ilo)tetrahidro-1H,3H-pirrolol[1,2-c]oxazol-3-one **10** en rendimientos moderados del 60%. **Esquema 3**.



Esquema 3. Síntesis del alquino terminal **10**.

Después de llevar a cabo la preparación de los intermediarios mencionados anteriormente nos enfocamos en la preparación del mono triazol **11**, mediante una reacción de ciclo adición entre la diazida orgánica **3** con el alquino terminal **6** asistida por microondas y catalizada por CuI, (CuAAC) [Sharpless, et al., 2002). Esquema 4.



Esquema 4. Síntesis del azida orgánica triazol-carbohidrato **11**.

La elucidación se llevó a cabo mediante resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) donde se observa una señal simple en 7.74 ppm que corresponde al hidrógeno del anillo triazólico formado y que integra para 1H, además que se pueden observar las señales aromáticas correspondientes a los 2 anillos aromáticos una 7.46 y la otra 6.99 ppm cada una integrando para 4 hidrógenos. Figura 2.

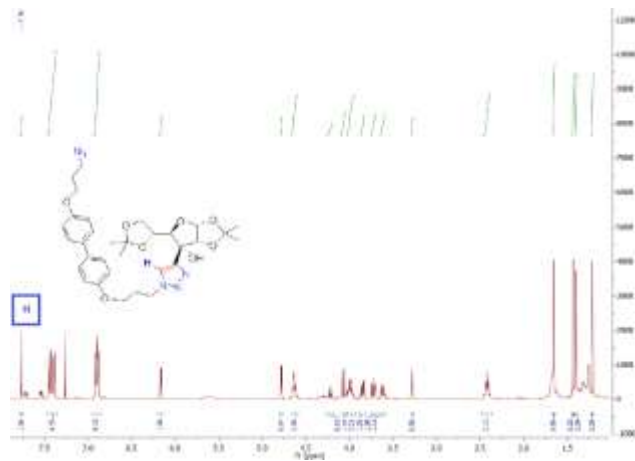
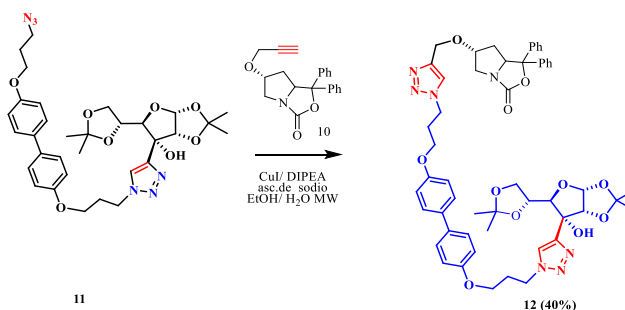


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H del mono triazol **11**.

Después de corroborar la formación de la azida orgánica **11**, proseguimos con el objetivo de sintetizar el eje precursor de rotaxano **12** mediante una segunda reacción tipo CuAAC entre la azida orgánica **11** y el alquino terminal derivado de prolina **10**. Esquema 5.



Esquema 5. Síntesis del eje quiral precursor de rotaxano (**12**).

El eje quiral precursor de rotaxano se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear de protón donde se observa la inserción de las señales características al aminoácido (L-prolina) y la aparición de una señal simple a campos bajos del hidrógeno correspondiente a el nuevo ciclo triazólico en 7.55 ppm y los hidrógenos aromáticos derivados de la diazida **3**, así como los 10 hidrógenos aromáticos correspondientes al derivado de la L-prolina **10** que integran en total para 18 hidrógenos, figura 3.

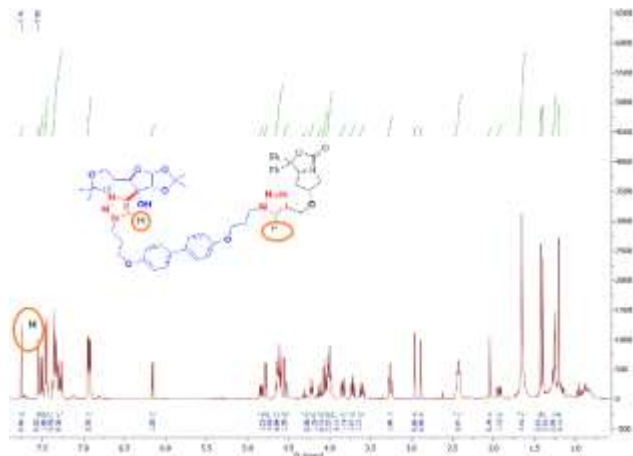


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H del eje quiral precursor de rotaxano (**12**).

Conclusiones

Con base al análisis espectroscópico podemos concluir que se logró obtener exitosamente la formación del eje quiral precursor de rotaxano **12** el cual es una parte fundamental en la obtención de un interruptor molecular aprovechando las interacciones a través del cambio de pH, que se pueden generar en los triazoles y los “stoppers” (carbohidrato- aminoácido).

Agradecimientos

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

Referencias

- Coutrot F., Romuald C., Busseron E. A. (2008). New pH-Switchable Dimannosyl Daisy Chain Molecular Machine. *Org. Lett.*, *10* (17), 3741-3744.
- Khan B., Nadeem S., Shah M. R., Yousuf S., Hoda N. (2013). Novel 1,2,3-Triazole-Bisphenol-Based Macrocyclic Synthesized Through Click Chemistry. *Lett. Org. Chem.*, *10*, 752-757.
- Leigh David A., Crowley J. D., Goldup S. M., Lee A-L., McBurney R. T. (2009). *Chem. Soc. Rev.*, *38*, 1530-1541
- Komiotis D, Kiritsis C., Manta S, Papatirou I., Coutouli-Argyropoulou E., Trakossas S., Balzarini Jan. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of 3'-C-Ethynyl and 3'-C-(1,4-disubstituted-1,2,3-triazolo) Double-Headed Pyranonucleosides. *Med.Chem.*, *8*, 320-329
- Said N., Burhan, K., Muhammad R. S., Mehmet, A. Ö. (2015). Synthesis of novel bisphenol-bisphenanthroline-based molecular tweezers. *Mugla J. Sci. and Technol.*, *1*(2), 1-5
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper (I) - catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* *41*, 2596.