

Preparación de un eje quiral triazol-carbohidrato

Negrón Silva Guillermo Enrique¹, Corona Sánchez Ricardo², 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.

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

Recibido:

11/agosto/año

Aceptado:

27/septiembre/2021

Palabras clave:

Rotaxano,
eje quiral,
ciclo adición CuAAC

Keywords:

Rotaxane,
chiral axis,
CuAAC cycloaddition

RESUMEN

Los rotaxanos es un tipo de moléculas que muestran una capacidad de conmutación por la acción de estímulos externos químicos o físicos, están constituidos por un macrociclo que rodea a un eje molecular que suele terminar en stoppers (tapones o estructuras voluminosas), para evitar cualquier desmontaje de la estructura. En este trabajo se sintetizó un eje quiral conductor, que contiene un anillo de triazol como puente entre dos moléculas de carbohidratos (α -D-glucofuranosa), por medio de una reacción ciclo adición CuAAC y radiación de microondas.

ABSTRACT

Rotaxanes are a type of molecule that show a switching capacity by the action of external stimuli either chemical or physical, these are composed of a macrocycle that surrounds a molecular axis that usually ends in stoppers (plugs or bulky structures) to prevent any disassembly of the molecular axis. In this work, a chiral conducting wire containing a triazolium ring as a bridge between two carbohydrate molecules (α -D-glucofuranose) was synthesized through a CuAAC cycloaddition reaction using CuI as catalyst and microwaves.

Introducción

La transformación de materiales a nanoescala es uno de los fenómenos más interesantes, en la química de materiales orgánicos e inorgánicos. Los rotaxanos son un tipo de moléculas que muestran la capacidad de conmutación, por la acción de estímulos externos químicos o físicos, están constituidos por un macrociclo que rodea a un eje molecular que suele terminar en stoppers (tapones o estructuras voluminosas) lo que evita el desmontaje de la estructura (Spencer et al, 1997). Figura 1.

Un rotaxano (del latín: rota (rueda) y axis (eje)) consiste de una molécula lineal (eje), la cual se encuentra dentro de una molécula cíclica (rueda), con los extremos de la molécula lineal taponados por grupos voluminosos, de tal manera que se evita la disociación de la estructura. Figura 1.

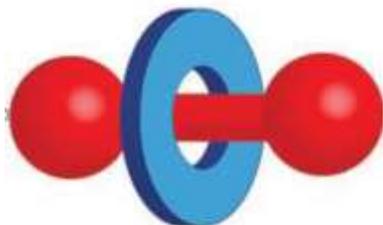


Figura 1. Predicción espacial de un Rotaxano.

Entre el macrociclo y el eje molecular se puede conseguir la afinidad molecular mediante interacciones químicas a lo largo del eje, a través de interacciones como son: pH (Kay et al, 2007; Stoddart, et. al, 2005), temperatura (Bissell et al, 1994) o la variación del disolvente [Bottari et al, 2003]. Existen trabajos donde se emplean derivados de triazoles como ejes moleculares, ya que reaccionan positivamente al cambio de pH (Coutrot., 2015).

En este trabajo, se preparó un hilo quirral precursor de rotaxano donde se ocupa como "stopper" a un carbohidrato(1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosa) en ambos extremos, el cual está unido a través de un triazol y fue sintetizado mediante reacciones de CuAAC catalizadas por CuI.

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 MHz y un equipo Varian de 300 MHz y 100 MHz, respectivamente empleando CDCl_3 como disolvente. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Alpha FT-IR/ATR.

(3aR,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-6-(pent-4-in-1-iloxi) tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]-dioxol 2

En un matraz de bola de 50 mL provisto con agitador magnético se adicionó la α -D-glucofuranosa **1** (1g 3.8 mmol) y 10 mL de dimetil formamida bajo atmosfera de nitrógeno, la mezcla se llevó a 0°C para la adición de (0.230 g, 5.7 mmol) hidruro de sodio en aceite mineral al 60% y bromuro de propargilo (0.394 g, 3.8 mmol), posteriormente se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas, la reacción se neutralizó con 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice empleando un sistema 7: 1 hexano/acetato de etilo, se obtuvo un líquido transparente en un rendimiento del 78%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3 H), 1.35(s, 3 H), 1.43(s, 3 H), 1.50 (s, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.96 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 2.30 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.88 (dd, 1H, $J = 4, 4$ Hz), 4.10 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, $J = 4$ Hz) , 5.88 (d, 1H, $J = 4$ Hz).

Obtención de (3aR,6S,6aR)-6-(4-bromobutoxi)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol (3)

En un matraz de bola de 50 mL provisto con agitador magnético se adicionó la α -D-glucofuranosa (1g, 3.8 mmol) y 10 mL de THF anhidro bajo atmosfera de nitrógeno, la mezcla se llevó a 0°C para la adición de hidruro de sodio (0.230 g, 5.7 mmol) el 1,4-dibromobutano (1.24 g, 5.7 mmol) , posteriormente se calentó a reflujo durante 6 horas, la reacción se neutralizó con 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de sílice gel empleando un sistema 9 : 1 hexano/acetato de etilo, se obtuvo un líquido transparente en un rendimiento del 70%.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.50 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (tdd, 1H, $J = 4, 4$ Hz), 3.44 (tdd, 2H, $J = 4, 4$ Hz), 3.55 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.98 (ddd, 1H, $J = 4, 4, 4$ Hz), 4.01 (ddd, 1H, $J = 4, 4, 4$ Hz), 4.28 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, $J = 4$ Hz) , 5.87 (d, 1H, $J = 4$ Hz).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 25.2, 26.12, 26.6, 26.7, 28.1, 29.3, 33.4, 60.3, 67.3, 69.3, 72.3, 81.1, 82.0, 82.3, 105.1, 108.9, 111.7.

(5R,6S,6aR)-6-(4-azidobutoxi)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-furo[2,3-d][1,3]-dioxol 4.

En un matraz de bola de 50 mL provisto con agitador magnético se adicionó 0.5 g (1.26 mmol) del compuesto **3** y 3 mL de dimetil formamida bajo atmosfera de nitrógeno, posteriormente se adicionó azida de sodio 0.125 g (1.90 mmol), la reacción se dejó durante 6 horas; después de ese tiempo se agregó 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de sílica gel empleando un sistema 10:1 hexano/acetato de etilo, se obtuvo un líquido transparente en un rendimiento del 90%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1.32 (s, 3 H), 1.35(s, 3 H), 1.42(s, 3 H), 1.50 (s, 3H), 1.6 8 (tdd, 1H, J = 4 Hz), 3.44 (tdd, 2H, J = 4, 4, 4 Hz), 1.86 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.30 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.55 (dt, 1H, J = 4, 8 Hz), 4.28 (m, 1H), 4.66 (dt, 1H, J = 8 Hz), 3.74 (m, 1H), 3.86 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.98 (dd, 1 H, J = 8, 8 Hz), 4.09 (m, 1H), 4.28 (dt, 1H, J = 8, 8 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 4 Hz).

1-(4-(((3aR,6S,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)oxi)butil)-4-(3-(((3aR,6S,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol 5

En un tubo de 10 mL para equipo de microondas provisto de agitador magnético fue adicionado el compuesto propargilado correspondiente (80 mg, 0.24 mmol), y la azida correspondiente **2** (0.105 g, 0.29 mmol), DIPEA (0.007 g, 0.073 mmol) yoduro de cobre como catalizador (0.009 g, 0.049 mmol) y ascorbato de sodio (0.009 g, 0.049 mmol) en etanol/agua (3:1 v/v, 1.5 mL). La mezcla de reacción fue irradiada (70 W) a 100°C por 1.10 h. se adicionó solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada al vacío. El crudo de reacción fue purificado por columna en un sistema 2:1 (hexano/EtOAc), para obtener 90 mg (60%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (s, 11 H), 1.34, (s, 4 H), 1.41 (d, 8 H, J = 5.7 Hz), 1.49 (s, 8 H), 1.55 (m, 5 H), 1.99 (m, 5 H), 2.7 (t, 2 H, J = 8.7 Hz), 3.5 (m, 3 H), 3.6 (m, 3 H), 3.8 (t, 2 H, J = 3 Hz), 3.9 (m, 3 H), 4.0 (m, 5 H), 4.2(m, 2H), 4.3 (m, 3 H), 4.5 (dd, 2 H, J = 3, 8 Hz), 5.8(t, 2H, J = 3 Hz), 7.3 (s, 1H).

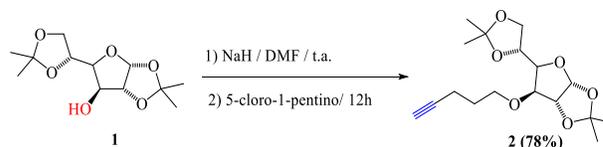
RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ:

21.9, 25.2, 25.3, 26.1, 26.5, 26.7, 27.01, 29.3, 29.5, 49.6, 6 7.2, 67.3, 69.2, 69.4, 72.2, 72.3, 81.0, 81.9, 82.1, 82.3, 105. 1, 108.8, 108.9, 111.6, 111.7, 120.6, 147.3.

Resultados y discusión

Tomando en cuenta que los carbohidratos han tenido una amplia aplicación en varias áreas de la ciencia, nos propusimos como objetivo sintetizar un eje donde la α-D-glucofuranosa funcionara como “stopper” en la generación de un precursor de rotaxano unidos a través de un triazol, usando condiciones de química Click y empleando como catalizador CuI y radiación de microondas.

La síntesis inició con la incorporación del grupo alquino a partir de la α-D-glucofuranosa, la reacción se llevó a cabo empleando como base hidruro de sodio y 5-bromo 1-pentino como nucleófilo en DMF, se obtuvo el producto **2** en un rendimiento del 78 % (Esquema 1).



Esquema 1. Preparación del alquino terminal **2**.

La elucidación del producto obtenido se llevó a cabo mediante el análisis de Infrarrojo donde se observa una vibración en una frecuencia de 3277 cm⁻¹ correspondiente a la vibración carbono hidrogeno del triple enlace y otra en frecuencia de 2118 cm⁻¹ correspondiente a la vibración carbono-carbono también perteneciente al alquino terminal formado. Figura 2.

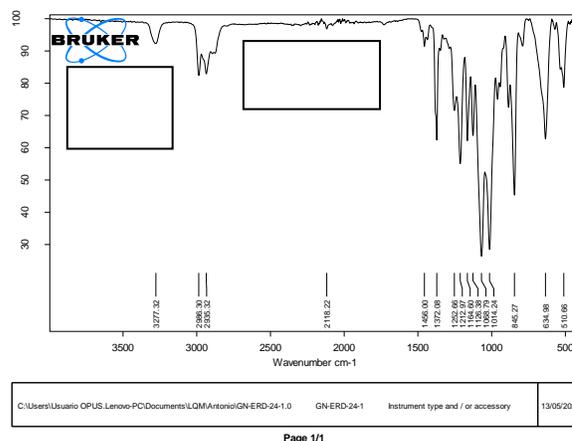


Figura 2. Espectro de IR del compuesto **2**.

El compuesto **2** también fue analizado mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) donde se logró observar una señal triple en 2.0 ppm y que integra para 1H, la cual corresponde al hidrógeno del alquino terminal. Figura 3.

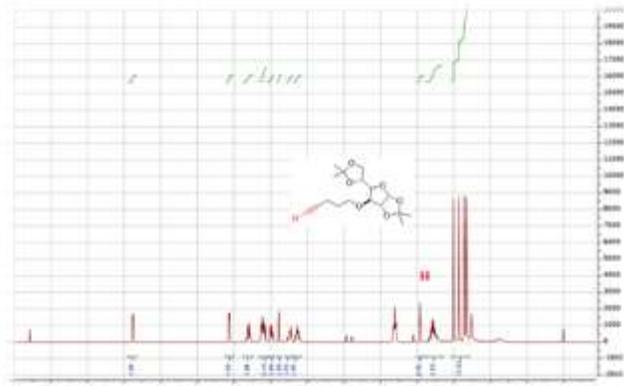
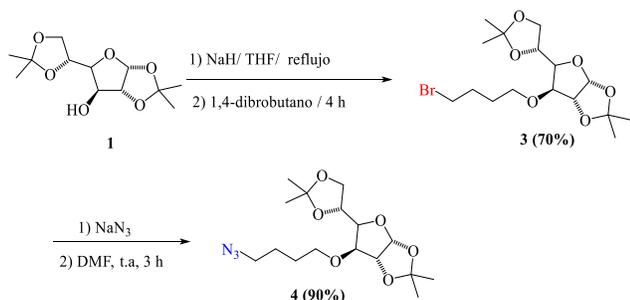


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H del alquino **2**.

Una vez obtenido el fragmento **2** con el triple enlace, se prosigió con la síntesis del compuesto **4** empleando al mismo carbohidrato como materia prima, para lograr esto fue necesario primero llevar a cabo la preparación del intermediario alquilado **3**, empleando como base el hidruro de sodio en tetrahidrofurano anhidro (THF) y 1,4 dibromobutano como agente electrofílico, la reacción se llevó a cabo bajo calentamiento a reflujo durante 4 horas. Secuencialmente se llevó a cabo la reacción de sustitución con la azida de sodio en dimetil formamida (DMF anhidra) durante 3 horas de calentamiento a reflujo, para la formación del compuesto **4** en un rendimiento del 90% (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención del fragmento azida orgánico **4**.

La elucidación del compuesto **4** se llevó a cabo mediante espectroscopia de infrarrojo donde se logró observar la banda característica de los nitrógenos del grupo funcional azida ($-\text{N}_3$) en 2094 cm^{-1} Figura 4.

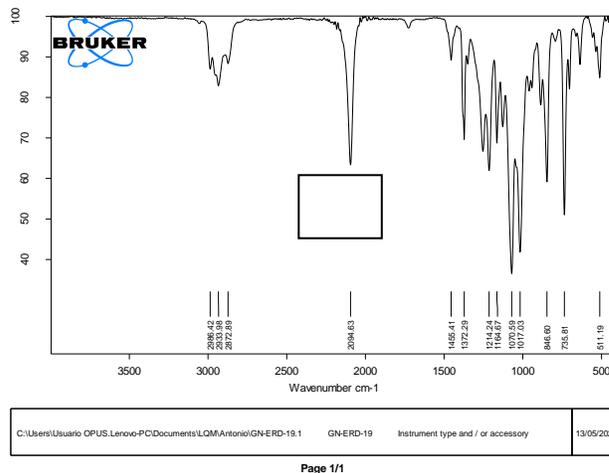
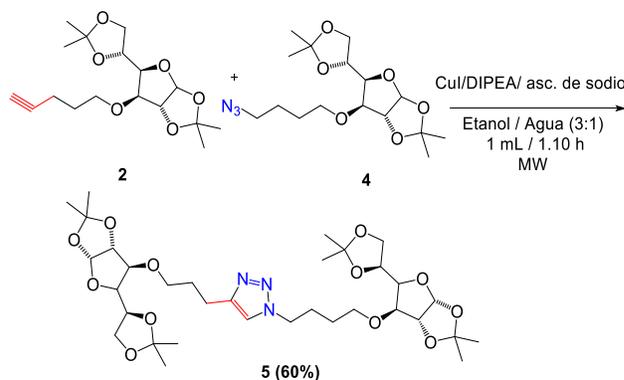


Figura 4. Espectro de IR del azida **4**.

Una vez preparados los fragmentos claves **2** y **4** se llevó a cabo la reacción de ciclo adición [3+2] en el reactor de microondas, empleando condiciones de reacción de CuAAC para la obtención del triazol **5** en un rendimiento del 60% (Esquema 3).



Esquema 3. Obtención del eje quiral a través de una reacción tipo CuAAC.

La elucidación estructural del producto se llevó a cabo mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno, donde se pudo observar la señal del hidrógeno correspondiente al nuevo anillo del triazol a campos bajos en 7.33 ppm, además de la multiplicidad de una señal triple en 5.87 ppm que corresponde a los dos hidrógenos anoméricos para cada una de las moléculas de $\alpha\text{-D}$ -glucofuranosa enlazadas a través del anillo triazólico como se observa en la figura 5.

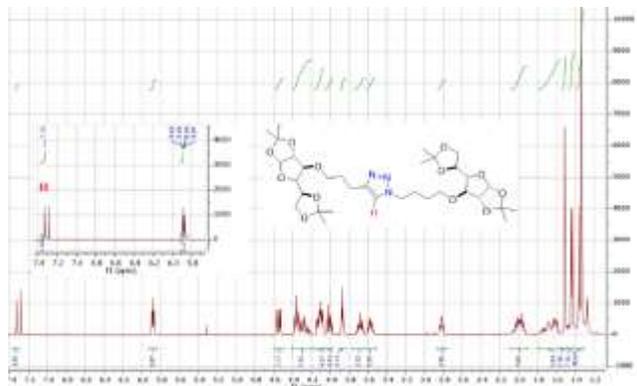


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del eje quiral 5.

La estructura del posible eje quiral de rotaxano también se pudo corroborar a través de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C RMN) donde se pudo observar una señal en 142.25 ppm correspondiente al carbono cuaternario del anillo de triazol y otra señal en 120.59 ppm perteneciente al C-H, del anillo de triazol formado. Figura 6.

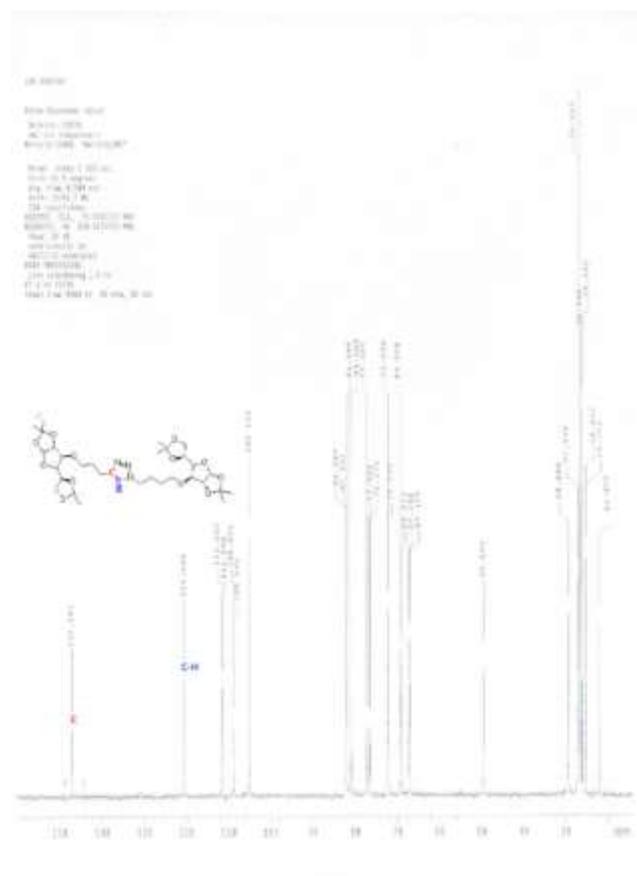


Figura 6. Espectro de ^{13}C del posible eje quiral de rotaxano.

Conclusion

Se logró sintetizar un potencial eje quiral unido a través de un triazol que funge como puente entre las dos moléculas de α -D-glucofuranosa que actúan como “stoppers”, basándose en la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13, se logró corroborar la formación del triazol y en los dos extremos se tienen las dos moléculas de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosa, con el objetivo de obtener un rotaxano; posteriormente se llevara a cabo la inserción de un macrociclo, para estudiar las interacciones que se generan debido a la susceptibilidad del triazol al cambio de pH.

Agradecimientos

A los laboratorios de RMN de la UAM-A y UAM-I, proyectos CONACyT, 1014 y 255819 y UAM-A CB012-19.

Referencias

- Bissell R. A., Stoddart Fraser J., Córdova E., Kaifer A. E., (1994). A chemically and electrochemically switchable molecular shuttle. *Nature*, 369, 133–137.
- Bottari G., Dehez F., Leigh D. A., Nash P. J., Pérez E. M., Wong J. K. Y., Zerbetto F. (2003). Entropy-Driven Translational Isomerism: A Tristable Molecular Shuttle. *Angewandte Chemie*. 42, 5886-5889.
- Coutrot F., (2015), A Focus on Triazolium as a Multipurpose Molecular Station for pH-Sensitive Interlocked Crown-Ether-Based Molecular Machines. *Chemistry Open*, 4, 556 – 576.
- Kay D. A y Zerbetto F., Kay E. R., Leigh A. D. (2007). Synthetic molecular motors and mechanical machines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 72–191.
- Spencer N., Stoddart F. J., Martinez- Diaz M. V. (1997). The Self-Assembly of a Switchable [2] Rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 1904–1907
- Stoddart J. F., Credi A., Garaudée S., Margherita S. S., Flood H. A. (2005). Dethreading of a photoactive azobenzene-containing molecular axle from a crown ether ring: a computational investigation. *ChemPhysChem*, 6, 2145–2152.