



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco



División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura Química Farmacéutica Biológica

REPORTE DE INVESTIGACIÓN

Síntesis de precursores para la producción eficiente de dímeros de β -ciclodextrina (β -CD).

Proyecto genérico correspondiente:

Biotransformaciones. Desarrollo de métodos biocatalíticos de síntesis y preparación de compuestos orgánicos biológicamente activos.

Presenta:

Yulisa González Medel
Matricula: 2183029158

Asesores:

Dra. Julia Cassani Hernández
No. Eco. 29529

Dr. Luis José López Méndez
No. Eco. 12772022

Lugar de Realización: Laboratorio de Biotransformaciones
Fecha de inicio y término: Del 12 de julio de 2022 al 12 de julio de 2023

Índice

1. Introducción	3
2. Antecedentes	4
2.1 Ciclodextrinas	4
2.1.1. Estructura	5
2.1.2. Reactividad.....	7
2.1.3. Usos	7
2.1.4. Derivados	9
2.2. Química clic	10
3. Planteamiento del problema y justificación	12
4. Hipótesis.	12
5. Objetivos	12
5.1. Objetivo general.....	12
5.2. Objetivos específicos.....	12
6. Metodología	13
6.1. Reactivos y Equipo	13
6.2. Síntesis	13
6.2.1. Síntesis de mono-6-(p-toluensulfonil)- 6-desoxi-ciclodextrina (1) a partir de β -CD	13
6.2.2. Síntesis de mono-6-azida-desoxi-6-ciclodextrina (2)	14
6.2.3. Síntesis de propargil ftalato (3).	14
7. Resultados y discusión	15
Mono-6-(p-toluensulfonil)- 6-desoxi-ciclodextrina (CD-Ts)	15
Mono-6-azida-desoxi-6-ciclodextrina (CD-N3).....	16
8. Conclusiones	19

1. Introducción

Las ciclodextrinas son estructuras macrocíclicas compuestas por unidades de glucosa, cuya disposición le confiere una estructura con forma de cono truncado, una cavidad hidrofóbica en su interior y una superficie exterior hidrofílica. Estas propiedades hacen que las ciclodextrinas sean utilizadas en la industria farmacéutica como contenedores moleculares, con el propósito de mejorar la solubilidad en agua de diversos fármacos.

Dentro de las ciclodextrinas comerciales, la β -ciclodextrina (β -CD) destaca por tener una cavidad de tamaño adecuado para alojar una amplia variedad de moléculas. Sin embargo, presenta un inconveniente importante: su solubilidad en agua es relativamente baja, alcanzando solo 18.1 mg/ml. Esto ha generado un continuo interés en investigaciones que buscan desarrollar derivados capaces de potenciar sus propiedades.

En este contexto, la síntesis de dímeros de β -CD emerge como un área prometedora, ya que permite la creación de estructuras supramoleculares más elaboradas y la exploración de sus posibles aplicaciones en diversas áreas, como la liberación controlada de fármacos, la catálisis y la química de materiales.

Los dímeros compuestos por dos unidades de β -CD interconectadas, son considerados una arquitectura molecular interesante que ofrece una plataforma para la creación de sistemas con propiedades mejoradas y ajustadas a necesidades específicas. Estas estructuras exhiben propiedades únicas, como la modulación de las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, la formación de cavidades y canales más amplios para la encapsulación de moléculas de mayor tamaño y la potencial mejora de la estabilidad de los complejos de inclusión. Tales características resultan atractivas en la industria farmacéutica para el diseño de sistemas de liberación controlada de sustancias activas.

La síntesis de dímeros de β -CD implica la selección de precursores adecuados que permitan la formación eficiente de enlaces covalentes entre las unidades de β -CD. En este contexto, la combinación de estrategias sintéticas clásicas y métodos innovadores ofrece la posibilidad de diseñar sistemas dímeros con precisión y reproducibilidad. Los precursores funcionales desempeñan un papel crucial en la generación de enlaces químicos estables y selectivos, permitiendo la formación de dímeros con estructuras y propiedades específicas.

En este proyecto se ha seleccionado el ácido ftálico como precursor para la síntesis de dímeros de β -CD. Mediante una estrategia sintética clásica se funcionaliza el ácido ftálico con grupos alquino, así como a la ciclodextrina con grupos funcionales azida. Esto nos permitirá aplicar una novedosa estrategia para la síntesis de dímeros mediante la química click. La caracterización de estos sistemas se llevará a cabo por técnicas espectroscópicas

2. Antecedentes

2.1 Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por unidades de glucosa producidas por la degradación enzimática del almidón. Actualmente se pueden encontrar en al menos 35 productos farmacéuticos y se estima que su producción es de 150 toneladas al año (González, 2021). como excipientes son muy versátiles debido a su capacidad de ser sustituidas y formar derivados artificiales.

Los 3 tipos principales de ciclodextrinas son las α , β y γ conformadas respectivamente por 6, 7 y 8 unidades de glucopiranososa (Figura 1), la estructura más utilizada es la β -CD, por su bajo precio y su perfil toxicológico que la convierte en la más segura, además su tamaño le permite alojar en su interior a la mayoría de las moléculas de interés farmacéutico que presentan problemas de solubilidad (González, 2022). Sin embargo, la solubilidad de la β -CD sigue siendo muy baja comparada con la α y γ ciclodextrinas, por lo que la síntesis de nuevos derivados es un área de interés para el diseño de mejores acarreadores de fármacos (Bose, 2019).

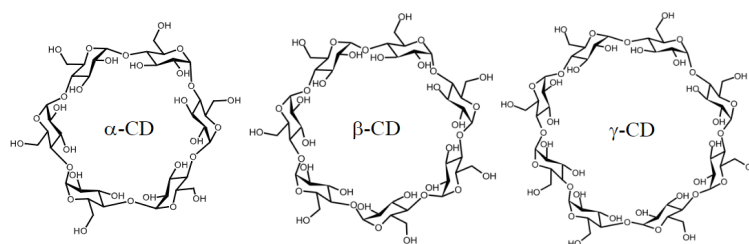


Figura 1. Principales tipos de ciclodextrinas

Las ciclodextrinas fueron descritas por primera vez en 1891 por el científico francés Antoine Villiers, posteriormente Schardinger describió los detalles para su preparación y purificación y postuló la hipótesis de que estos polisacáridos tenían una estructura cíclica, además fue el primero en investigar su capacidad para encapsular moléculas y formar complejos de inclusión, convirtiéndose en el primero en estudiar la química de las ciclodextrinas. Entre 1935 y 1950 gracias a los trabajos de Karl Johann Freudenberg y Dexter French, se logró conocer el número exacto de unidades de glucosa por ciclodextrina y se confirmó su estructura cíclica por rayos x (Crini, 2014).

A finales de 1960, ya se conocían los métodos de preparación a escala de laboratorio, estructuras, propiedades fisicoquímicas y propiedades para la formación de complejos de inclusión. En la década de los 70 comienzan las primeras aplicaciones farmacéuticas y también se autoriza el uso de α y β ciclodextrinas como aditivos alimenticios. En 1976 la empresa japonesa Ono Pharmaceutical Co. produce el primer fármaco basado en un complejo de prostaglandina E2 con ciclodextrina, llamado Prostarmonen (Crini, 2014).

Desde entonces las ciclodextrinas han sido objeto de diversos estudios para determinar su estructura, propiedades fisicoquímicas y método de preparación. En 2016, fueron objeto de investigación en más de 2200 artículos, muchos de los cuales se referían a aplicaciones farmacéuticas (Jansook, 2018).

2.1.1. Estructura

Debido a la disposición espacial característica de las unidades de glucosa, todos los grupos hidroxilo secundarios se encuentran en uno de los bordes, mientras que los hidroxilos primarios se encuentran al otro extremo. La rotación de estos grupos reduce el tamaño de la cavidad, dándole una forma similar a la de un cono truncado (Figura 2), dejando a los grupos hidroxilo secundarios orientados hacia su cara secundaria y los primarios hacia la cara primaria (Muñoz, 1995).

Debido a que los grupos hidroxilo adoptan una orientación específica, la molécula posee un revestimiento de carácter hidrofílico y una cavidad hidrofóbica y apolar (Serra, 2016).

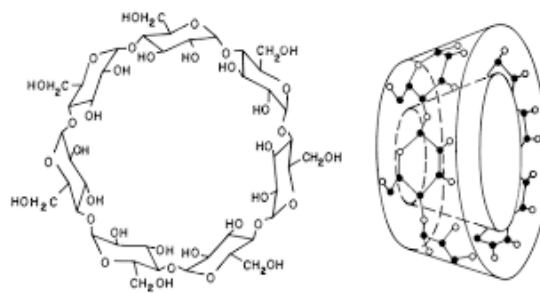


Figura 2. Estructura de la β ciclodextrina

A medida que el número de unidades de glucosa aumenta, cambian sus propiedades físicas (Tabla 1), y con ello la capacidad de alojar en su interior a diferentes tipos de moléculas.

Según las dimensiones reportadas en la literatura, la α ciclodextrina (α -CD) debería poder alojar en su interior a derivados del benceno, la β -CD a compuestos aromáticos o heterocíclicos y la γ ciclodextrina (γ -CD) a macrociclos o esteroides (Del Valle, 2004).

Sin embargo, se ha demostrado que algunas moléculas que encajaban bien con la α -CD no podían encajar en las cavidades internas más grandes de los otros tipos de ciclodextrinas (Li, 2014). Por lo que su geometría no es el único factor que debe ser tomado en cuenta para la síntesis de nuevos derivados.

Tabla 1. Propiedades físicas de los principales tipos de ciclodextrinas

	α -ciclodextrina	β -ciclodextrina	γ -ciclodextrina
Unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar (g/mol)	973	1135	1297
Solubilidad en agua (g/100 ml, 25°C)	14.2	1.85	23.2
Diámetro de la cavidad (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.4-8.3

Además del tamaño de su cavidad central, la principal diferencia de los 3 tipos de ciclodextrinas es su solubilidad acuosa (Saokham, 2018).

Los enlaces de hidrógeno intramoleculares que se forman por la interacción de los grupos -OH de las diferentes unidades de glucopiranososa son la probable explicación a la diferencia de solubilidad. La α -CD, es la más distorsionada, por lo que de los seis posibles enlaces de hidrógeno solo se pueden establecer cuatro, dándole más oportunidad de formar enlaces con las moléculas de agua del medio, la γ -CD no es coplanar, y al ser de estructura más flexible, puede formar más enlaces y por tanto es la más soluble en agua (Serra, 2016).

La β -CD es la menos soluble esto se puede explicar por la formación de un enlace entre los grupos -OH de las unidades de las posiciones específicas 2 y 3, esto conduce a la formación de un cinturón secundario que da como resultado una molécula con mayor rigidez incapaz de formar enlaces de hidrógeno intermoleculares con las moléculas de agua del medio (Saokham, 2018).

A pesar de que las β -CD no son solubles en agua, son solubles en disolventes apróticos fuertemente polares, otras de sus características químicas es que son estables en disoluciones neutras y básicas, pero se degradan lentamente en pH ácido y en estado sólido son estables, pero se descomponen por encima de 200°C (Martínez, 2007).

Comparada con β -CD y γ -CD, la α -CD es considerablemente más resistente a la hidrólisis en soluciones ácidas, lo que la hace ideal para aplicaciones en diferentes industrias, sin embargo, sigue siendo usada menos que la beta por sus altos costos y presentar bajos rendimientos de producción (Li, 2014).

2.1.2. Reactividad

Las ciclodextrinas presentan tres tipos de grupos hidroxilo, los de la posición 6 que son los más básicos (y a menudo más nucleofílicos), los de la posición 2, son los más ácidos, y los de la posición 3, los más inaccesibles (Khan, 1998). Debido a que los grupos hidroxilo secundarios que se encuentran en los carbonos 2 y 3, quedan orientados hacia la parte externa, existe mayor interacción con el medio acuoso y tienen características hidrofílicas (Martínez, 2007). Mientras que su capacidad hidrofóbica es debido a que en el interior del cono se encuentran los átomos de carbono de las unidades de glucosa, lo que le da un carácter lipofílico y les permite alojar en su interior a moléculas hidrofóbicas (Jiang, 2011).

Para que se lleve a cabo la unión entre un huésped hidrofóbico y la cavidad de la ciclodextrina, es necesario que existan interacciones hidrofóbicas de tipo Van Der Waals, que son la principal fuerza impulsora para la formación de complejos de inclusión (Li, 2014).

Debido a la reactividad que les confiere su estructura son utilizadas principalmente para mejorar la solubilidad acuosa, la estabilidad fisicoquímica y la biodisponibilidad de los fármacos (Martínez, 2007).

En los últimos años se han realizado algunas modificaciones a su estructura con el fin de cambiar algunas de sus propiedades físicas o químicas (Serra, 2016). Para esto debe ser considerado que los grupos hidroxilo son de naturaleza nucleofílica, por lo que cualquier modificación es posible con un ataque electrofílico en las posiciones 2, 3 (hidroxilos secundarios) y 6 (hidroxilos primarios) (Khan, 1998). Además, se debe considerar la capacidad de las ciclodextrinas para formar complejos con los reactivos usados, cuanto menos reactivo sea, reaccionara principalmente con el hidroxilo de la posición 6 y a más reactividad, va a reaccionar indiscriminadamente con todos los grupos hidroxilo (Khan, 1998).

2.1.3. Usos

La importancia de las ciclodextrinas y su amplio uso en diferentes industrias se debe a su capacidad para encapsular ciertas moléculas y eliminar características indeseadas. Existe un gran número de investigaciones, patentes y conferencias para conocer más aplicaciones y de esta forma su uso pueda escalar rápidamente dentro del mercado (González, 2021).

El campo de mayor aplicación corresponde a las industrias alimentaria, cosmética y farmacéutica, aunque también han sido asociadas a sistemas poliméricos, para la purificación de aguas a través de ciclodextrinas funcionalizadas que retendrían moléculas hidrofóbicas presentes en el medio acuoso (Morin, 2013).

Tabla 2. Productos farmacéuticos comercializados que contienen ciclodextrinas (Arima, 2011) (Machín, 2013)

Ciclodextrina	Fármaco	Nombre comercial	Formulación	Compañía
α -CD	Alprostadil	Prostavastin	Inyectable	Ono (Japón) Schwarz (Europa)
	Limaprost	Opalmon	Comprimido	Ono (Japón)
β -CD	Benexate HCl	Ulgut, Lonmiel	Cápsula	Teikoku (Japón) Shionogi (Japón)
	Cetirizina	Cetirizine	Comprimido masticable	Losan Pharma (Alemania)
	Iodina	Mena-Gargle	Solución	Kyushin (Japón)
	Omeprazol	Omebeta	comprimido	Betapharm (EUA)
γ -CD	Minoxidil	Alopexy	Solución	Pierre Fabre (Francia)
	Morfina	Moraxen	Supositorio	Schwarz (Reino Unido)
Hidroxiopropil- β CD	Indometacina	Indocid	Colirio	Chauvin (Europa)
	Mitomicina	MitoExtra, Mitozytrex	Inyectable	Novartis (Europa) SuperGen (EUA)
Hidroxiopropil- γ CD	Diclofenaco sódico	Voltaren ophta	Colirio	Novartis (Europa)
	Tc-99mTeoboro xima	CardioTcc	Inyectable	Bracco (EUA)
Sulfobutil éter- β CD	Maropitant	Cercnia	Inyectable	Pfizer Animal Health (EUA)
	Voriconazol	Vfend	Inyectable	Pfizer (EUA, Europa, Japón)
Metil- β CD	Cloranfenicol	Clorocil	Colirio	Oftalder (Europa)
	17 β -Estradiol	Aerodiol	Spray nasal	Servier (Europa)

En la industria alimentaria se usan principalmente para proteger componentes de alimentos que son sensibles al oxígeno, luz o degradación inducida por factores del medio como la temperatura, también se utilizan para solubilizar colorantes alimentarios y vitaminas, estabilizar aromas, vitaminas y aceites esenciales, eliminar olores y sabores desagradables y conseguir la liberación controlada (Pellicer, 2016).

También han sido utilizadas para la encapsulación de fragancias en la industria cosmética en un proceso sencillo que ayuda a protegerlas, asegura una liberación controlada, reduce su volatilidad y aumenta su solubilidad acuosa (Numanoglu, 2007).

A pesar de todos los usos que se le han encontrado en las diferentes industrias, el mayor esfuerzo de investigación se centra en su potencial aplicación en la industria farmacéutica (Martínez, 2007).

En la actualidad existen varios productos farmacéuticos que se encuentran disponibles para su venta (Tabla 2) en los que las ciclodextrinas han sido utilizadas principalmente para enmascarar olores y sabores desagradables, disminuir la incompatibilidad fármaco-excipientes, mejorar la estabilidad física y química de sus componentes e incrementar la solubilidad (Espinosa, 2005).

2.1.4. Derivados

La situación actual respecto a las ciclodextrinas se centra en múltiples investigaciones que buscan mejorar su solubilidad y su capacidad de carga de fármacos. Sin embargo, todavía existen algunos inconvenientes asociados a su uso por lo que para ampliar sus posibles aplicaciones se han desarrollado ciclodextrinas cuya estructura ha sido modificada químicamente por ejemplo los derivados metilados de la β -CD, las hidroxipropil β -CD y la sulfobutil β -CD, que incluso han dado paso al desarrollo de nuevos medicamentos (Gómez, 2005).

El campo al que se ha dado especial atención es el de aplicaciones biofarmacéuticas, con el uso de nuevos derivados con mayor capacidad de formar complejos de inclusión se ha conseguido mejorar diversas propiedades que afectan al rendimiento y perfiles terapéuticos de los fármacos como su solubilidad, estabilidad, liberación y biodisponibilidad (Quevedo, 2018).

Las últimas investigaciones han logrado la conjugación covalente entre ciclodextrinas y moléculas con diferentes propiedades, permitiendo construir sistemas multifuncionales, entre los que destacan los imitadores de enzimas, sensores y transportadores de fármacos. Estos se han obtenido moldeando la naturaleza hidrofóbica y el tamaño de la cavidad de las ciclodextrinas para que coincida con los requisitos específicos de la molécula huésped (Oliveri, 2016).

Actualmente en la industria farmacéutica las β -CD se usan principalmente para el transporte de medicamentos, sin embargo, presentan una solubilidad relativamente baja y no poseen ninguna capacidad de reconocimiento frente a receptores biológicos

en el organismo (Defaye, 2010). Es por eso que se ha presentado como una alternativa el uso de dímeros de ciclodextrinas unidas entre sí para que de esta forma se puedan tener dos sitios de unión en una misma molécula y se incremente la capacidad de carga, mejore la estabilidad y haya un aumento en la selectividad (Gómez, 2005).

Para la síntesis de estos nuevos derivados, se están utilizando grupos que formen uniones de tipo amina, amida, éter y/o éster y la longitud puede ser variable dependiendo del tamaño de las moléculas de principio activo que se van a utilizar (Defaye, 2010).

Las primeras ciclodextrinas diméricas de las que se tiene registro fueron preparadas entre 1970 y 1980 por los grupos de investigación de Breslow (Gómez 2005). Más adelante estudiaron la síntesis de nuevos derivados con diversas modificaciones que permitieron el desarrollo de diversas especies de ciclodextrinas diméricas (Breslow, 1995).

Estos derivados diméricos permiten interacciones más fuertes y una mayor selectividad que la que se tiene con especies monoméricas, esto se puede atribuir al efecto quelato, que se refiere a la ventaja en la unión que se tiene, pues la energía libre de unión de un ligando de doble extremo puede ser del doble que la unión de uno de los ligandos separados (Breslow, 2000).

De forma general podemos decir que la unión se ve favorecida porque una vez que ocurre la primera, la segunda interacción puede tener ventajas entrópicas ya que el segundo extremo está cerca y puede unirse sin pagar todo el costo de entropía de translación y rotación de la primera interacción de unión (Breslow, 2000)

Otra ventaja más en la unión bidentada de un sustrato a un dímero de ciclodextrina es que la geometría bien definida se puede utilizar para dirigir reacciones químicas a partes particulares del sustrato, lo que le confiere mayor selectividad y aplicaciones más prácticas (Breslow, 2000).

2.2. Química clic

La química clic es un campo emergente en la química orgánica que se centra en la síntesis de compuestos químicos complejos a partir de moléculas más pequeñas mediante un número determinado de reacciones altamente eficaces. Su concepto fue introducido en 2001 por el químico Karl Barry Sharpless, del departamento de química del Instituto de Investigación Scripps.

Posteriormente este termino fue objeto de diversos estudios y en el año 2022 la investigadora Carolyn R. Bertozzi y los investigadores Morten P. Meldal y K. Barry Sharpless ganaron el premio nobel en química gracias a su estudio en el que utilizaron

reacciones de cicloadición azida-alquino sin cobre al interior de sistemas vivos, lo que significó una gran contribución a la medicina moderna (Díaz, 2022).

Según las investigaciones de Kolb, para que una reacción se considere de tipo clic debe reunir las siguientes características: debe ser modular, amplia en alcance, dar rendimientos muy altos, generar solo subproductos que puedan eliminarse mediante métodos no cromatográficos y ser estereoespecífica (pero no necesariamente enantioselectiva). Además, las condiciones de reacción deben ser simples, los materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles y se prefiere el uso de solventes benignos o fácilmente removibles, como el agua. La purificación, si es necesaria, debe realizarse mediante métodos no cromatográficos, como la cristalización o la destilación, y el producto debe ser estable en condiciones fisiológicas (Kolb, 2001).

Dentro de las reacciones químicas que podrían cumplir estos criterios está la reacción de alquino-azida catalizada por cobre(I) (Figura 3), que se ha establecido como la más característica de la química click. Esta reacción es termodinámicamente favorable y fue descrita por primera vez sin catálisis por Huisgen en 1960 (Díaz, 2008).

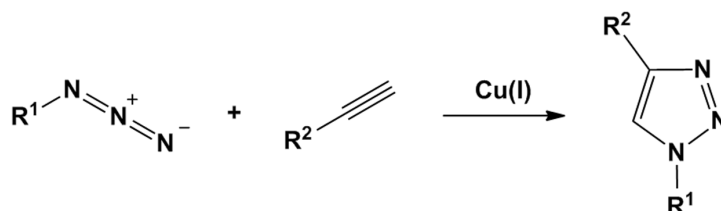


Figura 3. Reacción alquino-azida catalizada por Cu(I) para obtener triazoles

Estas reacciones se caracterizan por ser altamente selectivas, eficientes y confiables, lo que las hace muy atractivas para diversas aplicaciones en la química, la biología y la ciencia de materiales (Kolb, 2001).

En química de polímeros, la química click se utiliza para la síntesis de polímeros con estructuras y propiedades específicas, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos materiales con aplicaciones en la electrónica, la medicina y la industria (Castelaín, 2011).

Dentro de las ventajas que ofrece se encuentra su alta selectividad y eficiencia, que se realiza en condiciones sencillas que son fáciles de conseguir y su posibilidad de modular las propiedades de los compuestos sintetizados. Sin embargo, también presenta desafíos, como la necesidad de diseñar y sintetizar los reactivos de clic específicos, así como la necesidad de optimizar las condiciones de reacción para cada sistema (Kolb, 2001).

A medida que avanza la investigación en la química clic, se espera que se descubran nuevas reacciones y aplicaciones, lo que abrirá aún más posibilidades en este campo.

3. Planteamiento del problema y justificación.

Se estima que un 70% de nuevas moléculas con potencial actividad farmacológica no continúan su desarrollo debido a problemas de solubilidad acuosa, dificultades en la formulación y una pobre biodisponibilidad. Para superar estas limitaciones, se ha explorado el uso de sistemas acarreadores de fármacos.

La β -CD es un acarreador molecular que ya ha sido utilizado en la industria farmacéutica con éxito, sin embargo, es relativamente poco soluble, lo que ha impulsado la investigación en la síntesis de nuevos derivados con el objetivo de mejorar sus propiedades.

Es en este punto, la síntesis de dímeros de β -CD adquiere una dimensión significativa. Esta aproximación, puede permitir la creación de estructuras supramoleculares más complejas y ajustadas, ofrece la posibilidad de superar las restricciones inherentes a la β -CD convencional, dotándola de nuevas propiedades que pueden incluir una mayor capacidad de encapsulación, modulación de la solubilidad y potencialmente una mayor estabilidad de los complejos de inclusión, aspectos cruciales en la optimización de los sistemas acarreadores de fármacos.

4. Hipótesis.

Tanto la funcionalización de la β -CD con el grupo azida, así como la modificación del ácido ftálico con el grupo funcional alquino nos permitirá obtener precursores esenciales para la síntesis mediante química clic de dímeros de β -CD, innovadores sistemas acarreadores de fármacos.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general.

La funcionalización de la β -CD y el ácido tereftálico con los grupos azida y alquino respectivamente, para la obtención de precursores esenciales que tengan el potencial de unirse mediante la reacción azida-alquino catalizada por Cu(I), para la futura síntesis de nuevos acarreadores de fármacos.

5.2. Objetivos específicos.

- Síntesis de mono-6-(p-toluensulfonil)-6-desoxi-ciclodextrina (CD-Ts) a partir de β -CD.
- Síntesis de 6-monoazido-6-desoxy- β -ciclodextrina (CD-N₃) a partir de la β -CD nativa.

- Síntesis de propargil tereftalato a partir del ácido tereftálico.
- Caracterización de los precursores obtenidos mediante RMN y FT-IR.

6. Metodología

6.1. Reactivos y Equipo

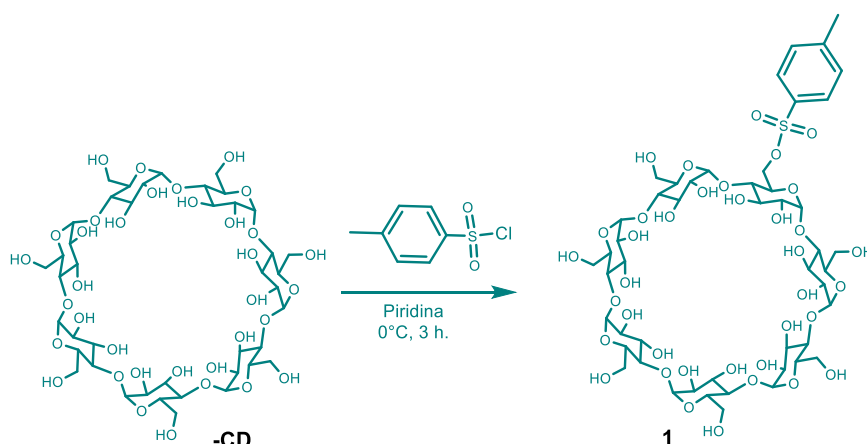
Los materiales utilizados fueron proporcionados por el laboratorio de Biotransformaciones del Departamento de Sistemas Biológicos de la UAM Xochimilco.

Para la síntesis de los compuestos se utilizaron reactivos de la marca Sigma Aldrich, además de disolventes orgánicos grado reactivo de la marca Tecsiquim.

Para monitorear el avance de la reacción se utilizaron placas de gel sílice Sigma-Aldrich. Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja con un espectrofotómetro Thermo Scientific Nicolet 6700. También fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear usando un equipo Agilent DD2 que opera a 600 MHz para protón y a 151 MHz para carbono, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

6.2. Síntesis

6.2.1. Síntesis de mono-6-(p-toluensulfonil)- 6-desoxi-ciclodextrina (1) a partir de β -CD



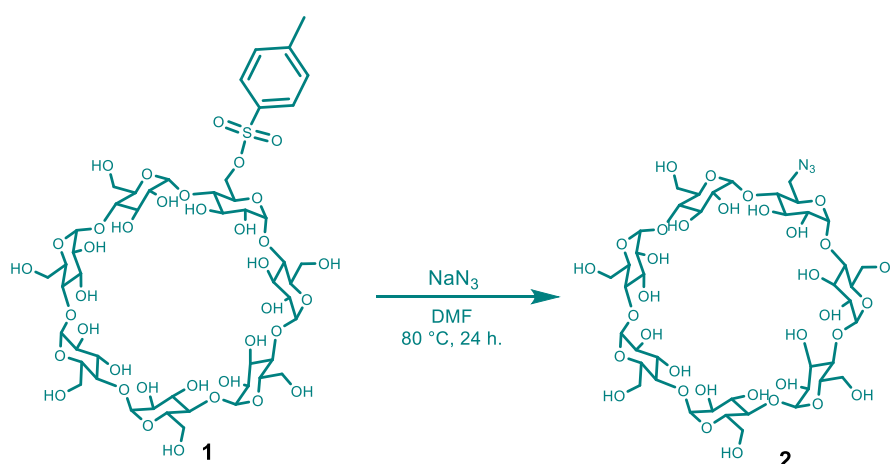
Se llevó a cabo mediante un proceso de tosilación en un grupo hidroxilo primario en la cara primaria de la β -CD. El procedimiento se realizó de acuerdo con lo mencionado en Tang, 2008, obteniendo un polvo blanco que fue purificado por recrystalización obteniéndose un 32 % de rendimiento. Posteriormente fue caracterizado con RMN ^1H y ^{13}C .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.60–5.89 (m, 14H), 4.75–4.81 (m, 7H), 4.15–4.62 (m, 6H), 3.45–3.72 (m, 28H), 3.15–3.47 (m, superposición con HDO, 14H), 2.41 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 145.3, 133.1, 130.4, 128.0, 102.4, 82.0, 81.2, 73.5, 73.2, 72.9, 72.5, 70.2, 69.4, 60.4, 21.7

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3284, 2922, 1645, 1411, 1323, 1152, 1025.

6.2.2. Síntesis de mono-6-azida-desoxi-6-ciclodextrina (2)



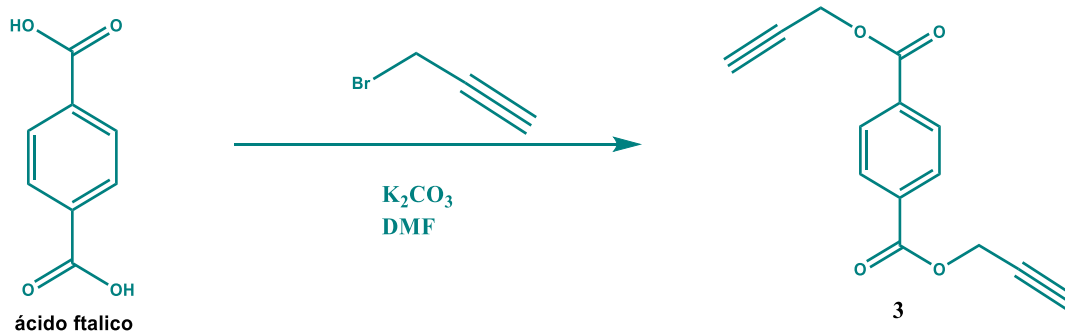
Se siguió la metodología descrita en Tang, 2008 con algunas modificaciones como se describe a continuación. Por cada equivalente de CD-Ts se utilizaron 3 equivalentes de azida de sodio y el crudo de reacción se recristalizó usando una mezcla de acetona:agua (8:2). Se obtuvo el producto como un sólido blanco con 82 % de rendimiento y se caracterizó con RMN ^1H y ^{13}C .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ =5.80-5.69 (m, 14H), 5.64 (s, 1H), 4.87 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=3.1$ Hz, 6H), 3.76 (dd, $J=11.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.70-3.59 (m, 20H), 3.56 (d, $J=8.4$ Hz, 8H) 3.29 (d, $J=7.3$ Hz, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 104,53, 83,79, 75,77, 74,73, 74,52, 62,93, 53,75.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3284, 2924, 2103, 1646, 1361, 1152, 1029.

6.2.3. Síntesis de propargil tereftalato (3).



La reacción se realizó según el artículo de Sonawane, 2016. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) con una mezcla de elución de hexano: acetato de etilo (9:1). El producto se filtró en celita, y se realizaron tres extracciones diclorometano/agua, La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar se obtuvo el producto como un aceite color rojo con un 75 % de rendimiento y se caracterizó mediante RMN ^1H y ^{13}C .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.52–2.53 (t, $J = 2.41$ Hz, 2H, CH), 4.65–4.66 (d, $J = 2.38$ Hz, 4H, CH_2), 6.94 (4H).

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ : 56.19 (CH_2), 75.37, 78.65 (CH), 115.77, 152.

FT-IR (KBr) ν : 3289, 3049, 2921, 2864, 2120, 1593, 1031, 640 cm^{-1}

7. Resultados y discusión

Mono-6-(p-toluensulfonil)- 6-desoxi-ciclodextrina (CD-Ts)

La mono sustitución es posible a pesar de los múltiples sitios reactivos, debido principalmente a dos razones, por un lado, a la mayor reactividad de los grupos hidroxilo primarios de la posición 6 que previamente se ha señalado como los más nucleófilos (Khan, 1998) y por otro lado al control cinético de la reacción, la cual solo está en presencia del catalizador un corto periodo de tiempo. Lo que permite que se lleve a cabo la reacción en determinadas posiciones con un rendimiento bastante aceptable.

Sin embargo, también debemos mencionar que se podría favorecer la sustitución en otros hidroxilos, esto dependerá si se utiliza primero una base fuerte que pueda desprotonar a los hidróxidos más ácidos para después hacerlos reaccionar. Otro punto para considerar es el papel que desempeña su cavidad, ya que esta no solo puede influir en la disminución de los rendimientos, sino también direccionar la reacción hacia posiciones específicas (López, 2021).

La mono sustitución permite obtener sistemas interesantes como dímeros, y otras arquitecturas. cuyas aplicaciones se han explorado en diversas áreas (Romero, 2019).

Para obtener el compuesto (2), fue necesaria la sustitución de un grupo hidroxilo de la posición 6 por un grupo tosilo ya que este último actúa como un grupo saliente más efectivo, que permite su posterior modificación.

Siguiendo la metodología descrita en Tang, 2008 y pasado el tiempo de reacción se evapora el disolvente y se purifica. El espectro de RMN ^1H se muestra en la Figura X. Las señales marcadas en verde resaltan la presencia de los hidrógenos del anillo aromático del grupo tosilo, mientras que la integración del multiplete en 5.7 respalda la conclusión de que los hidroxilos secundarios no experimentaron una reacción de sustitución. Adicionalmente, la detección de dos señales alrededor de 4.7 correspondientes a H anoméricos indican la pérdida de simetría originada por la mono sustitución. La obtención del producto deseado también fue confirmada por FT-IR y RMN ^{13}C

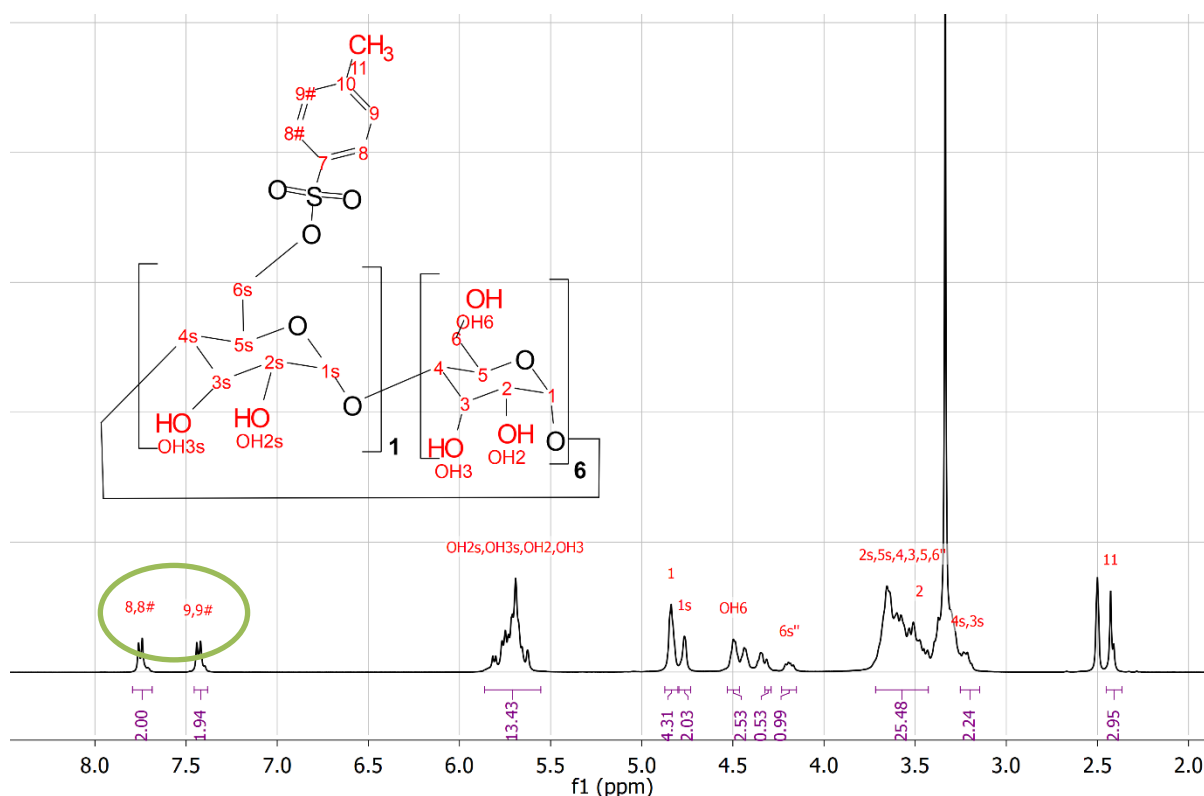


Figura 4. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 de mono-6-(p-toluensulfonyl)- 6-desoxi-ciclodextrina (1)

Mono-6-azida-desoxi-6-ciclodextrina (CD-N3)

Una vez que se llevó a cabo la sustitución de un hidroxilo por un mejor grupo saliente, se procedió a realizar una reacción de sustitución nucleofílica de segundo orden

(S_N2). En esta reacción el grupo tosilo fue desplazado por un grupo azida. Una vez realizada la reacción, se procedió a confirmar la identidad del compuesto resultante por medio de espectroscopía infrarroja (FT-IR) (Figura X). El espectro confirmó la formación del producto deseado, pero la observación de dos bandas señaladas con una flecha roja alrededor de 2100 cm⁻¹ indican que el producto final tiene un exceso de azida de sodio. Este exceso se origina debido a que la incorporación de un grupo azida a una molécula orgánica se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica que involucra un exceso de azida de sodio en la reacción. (Al Temimi, 2017).

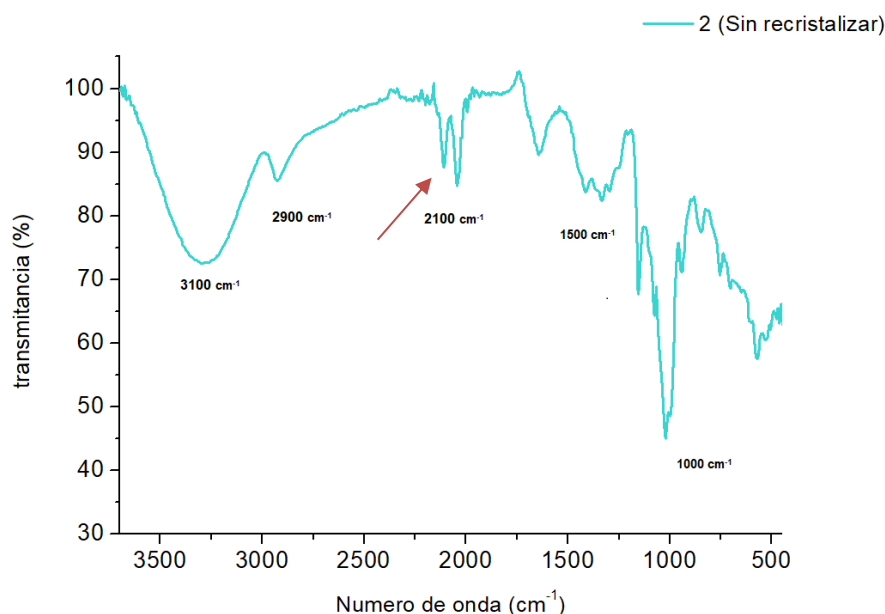


Figura 5. Espectro de FT-IR del primer producto para obtener mono-6-azida-desoxi-6-ciclodextrina

Para eliminar el exceso remanente de azida de sodio se llevó a cabo un proceso de recristalización, seguido de la obtención de nuevos espectros, en los que se esperaba encontrar una sola banda correspondiente al grupo azida.

Se determinó que la dificultad para retirar el exceso se debía a las cantidades usadas durante la reacción inicial. Por lo cual se repitió la reacción usando azida de sodio en menores cantidades y finalmente se logró obtener el producto deseado, cuya identidad fue comprobada con el espectro obtenido que se muestra en la Figura X, en donde ya solo se observa una banda en 2100 cm⁻¹ que corresponde al grupo azida del producto.

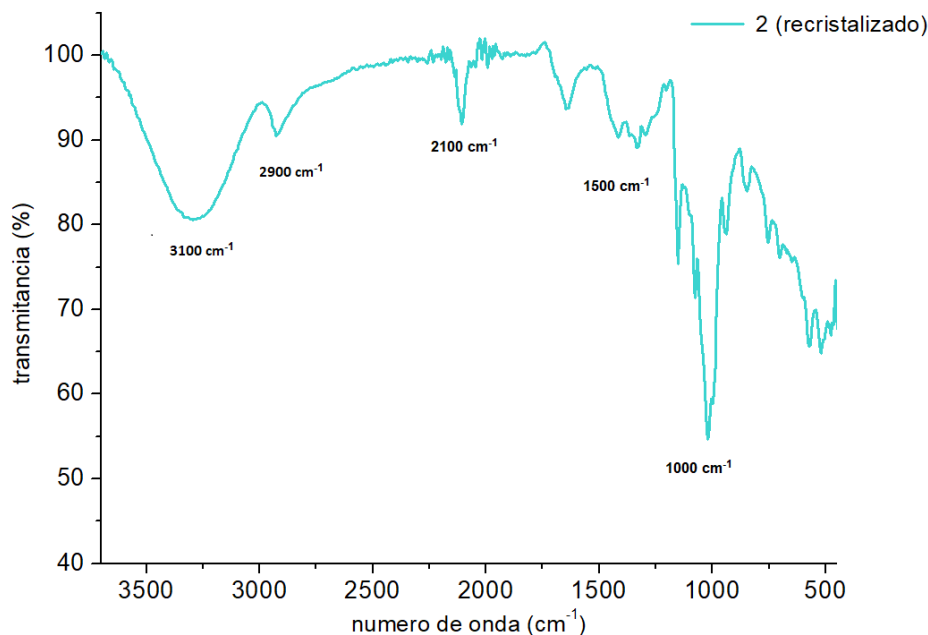


Figura 6. Espectro de FT-IR tras la recristalización de mono-6-azida-desoxi-6-ciclodextrina

Adicionalmente se pueden identificar múltiples bandas que se corresponden con la absorción de luz infrarroja por distintos grupos funcionales. En particular, la señal presente a 3100 cm^{-1} es indicativa del grupo funcional -OH . A 2900 cm^{-1} , se distingue la señal que evidencia la vibración del enlace -CH , mientras que la banda localizada alrededor de los 1000 cm^{-1} es característica de la unión -CO presente en éteres. La obtención del producto también fue confirmada por RMN ^1H y ^{13}C .

"Para llevar a cabo una reacción de química clic, es esencial contar con dos compuestos que hayan sido previamente funcionalizados con grupos azida y alquino. En el marco de este proyecto, se ha empleado la β -ciclodextrina, la cual ha sido modificada mediante la incorporación de un grupo azida. Asimismo, se ha seleccionado el ácido tereftálico debido a su simetría, su disponibilidad como materia prima económica de fácil acceso, su versatilidad química en reacciones de sustitución nucleofílica y que cuenta con dos grupos disponibles esenciales para la formación de dímeros. Sin embargo, para utilizarlo como precursor en nuestra investigación, fue necesario modificarlo mediante sustitución nucleofílica empleando bromuro de propargilo. La síntesis se llevó a cabo siguiendo la metodología previamente descrita por Sonawane, S. H."

En la Figura 7 caracterización por RMN ^1H , se observa un triplete alrededor de 2.56 ppm correspondiente al grupo alquino, en 4.94 ppm se observa una señal que integra para 4H y que corresponde al metileno del ester formado, finalmente en 7.64 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático.

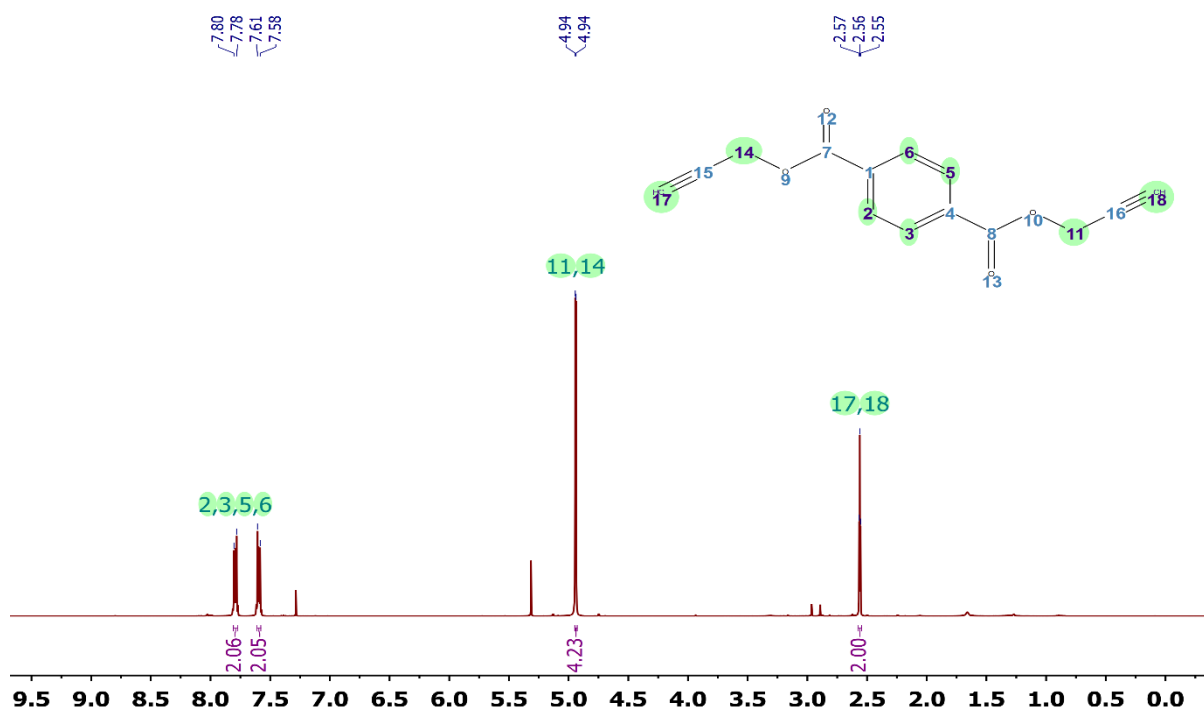


Figura 7. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 de propargil ftalato (3)

8. Conclusiones

El objetivo general de esta investigación se centró en la funcionalización de la β -ciclodextrina (β -CD) con grupos azida y el ácido tereftálico con grupos alquino, con el fin de obtener precursores esenciales capaces de participar en la reacción azida-alquino catalizada por Cu(I) . Estos precursores se han concebido como componentes fundamentales para la futura síntesis de nuevos acarreadores de fármacos, lo que abre perspectivas prometedoras en el campo de la química de materiales y la administración de medicamentos.

Se logró con éxito la síntesis de CD-Ts y la síntesis de CD-N3 a partir de la β -CD nativa, proporcionando un precursor esencial para la posterior reacción azida-alquino, por otra parte se logró la síntesis efectiva del propargil tereftalato a partir del ácido tereftálico.

Los precursores obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), lo que confirmó la exitosa funcionalización de los compuestos y su idoneidad para futuras aplicaciones.

En resumen, esta investigación ha alcanzado con éxito los objetivos propuestos, abriendo la puerta a investigaciones posteriores enfocadas en la síntesis y evaluación de acarreadores de fármacos basados en estos precursores funcionalizados. Los

resultados obtenidos aquí tienen un gran potencial en el campo de la química de materiales y la entrega de medicamentos, contribuyendo al desarrollo de terapias más efectivas y seguras.

Referencias

1. Al Temimi, A. H., Boltje, T. J., Zollinger, D., Rutjes, F. P., & Feiters, M. C. (2017). Peptide-appended permethylated β -cyclodextrins with hydrophilic and hydrophobic spacers. *Bioconjugate Chemistry*, 28(8), 2160-2166.
2. Arima, H., Motoyama, K. & Irie, T. (2011). Recent findings on safety profiles of cyclodextrins, cyclodextrin conjugates, and polypseudorotaxanes. En: Bilensoy, E. (Ed.), *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine*, Cap. 1, 3-18. Hoboken, New Jersey: Wiley.
3. Bose, A., Sengupta, P., Pal, U., Senapati, S., Ahsan, M., Roy, S., ... Sen, K. (2019). Encapsulation of Thymol in cyclodextrin nano-cavities: A multi spectroscopic and theoretical study. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 208, 339–348. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.10.011>
4. Breslow, R., Halfon, S., & Zhang, B. (1995). Molecular recognition by cyclodextrin dimers. *Tetrahedron*, 51(2), 377-388.
5. Breslow, R., Belvedere, S., Gershell, L. & Leung, D. (2000). The chelate effect in binding, catalysis, and chemotherapy. *Pure and Applied Chemistry*, 72(3), 333-342. <https://doi.org/10.1351/pac200072030333>
6. Castelaín, M., Salavagione, H. J., & Martínez, G. (2011). Funcionalización de nanotubos de carbono y grafeno con polímeros mediante química click. *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 12, 5.
7. Crini, G. (2014). Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940–10975. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
8. Defaye, J., Ortiz, C., García, J., Benito, J., Gómez, M., & Jiang, X. (2010). Dímeros de ciclodextrinas y sus derivados, sus procedimientos de preparación y su utilización en particular para la solubilización de sustancias farmacológicamente activas.
9. Del Valle, M. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry*, 39, 1033e1046.
10. Díaz, D. D., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., & Hawker, C. J. (2008). Cicloadición 1, 3-dipolar de azidas y alquinos: I: Principales aspectos sintéticos. In *Anales de la Real Sociedad Española de Química* (No. 3, pp. 173-180). Real Sociedad Española de Química.
11. Díaz, L., Martínez, I. y Bernal, M. (2022). Una nueva forma de hacer clic: Premio Nobel de Química 2022.
12. Espinosa, B., & Hernández, G. (2005). Formación, evaluación y caracterización del complejo de inclusión piroxicam/hidroxiopropil-(beta)-ciclodextrina. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 36(1), 18-24.

13. García, L. L., Olaya, J. H., Sierra, J. I., & Padilla, L. (2017). Biological activity of three curcuminoids from *Curcuma longa* L. (turmeric) grown in Quindío, Colombia. *Revista Cubana de plantas medicinales*, 22(1), 0-0.
14. Gómez, M. (2005). Síntesis de ciclodextrinas multivalentes y evaluación de sus propiedades como sistemas transportadores de fármacos.
15. González, J. M. (2022). Ciclodextrinas: Estructura y aplicaciones principales. *MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, (45), 7.
16. González, J., Sanz, D., Claramunt, R. M., Lavandera, J. L., Alkorta, I., & Elguero, J. (2015). Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *An. Real Acad. Nac. Farm*, 81, 278-310.
17. González, A., Carpena, M., García Oliveira, P., Mejuto, J. C., Prieto, M. A., & Simal Gandara, J. (2021). Main Applications of Cyclodextrins in the Food Industry as the Compounds of Choice to Form Host–Guest Complexes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1339. <https://doi.org/10.3390/ijms22031339>
18. Jansook, P., Ogawa, N., & Loftsson, T. (2018). Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*, 535(1-2), 272-284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.018>
19. Jiang, L., Yan, Y., & Huang, J. (2011). Versatility of cyclodextrins in self-assembly systems of amphiphiles. *Advances in colloid and interface science*, 169(1), 13-25.
20. Jurenka, J. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative medicine review*, 14(2).
21. Khan, A. R., Forgo, P., Stine, K. J., & D'Souza, V. T. (1998). Methods for selective modifications of cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 98(5), 1977-1996.
22. Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021.
23. Kurkov, S. V., & Loftsson, T. (2013). Cyclodextrins. *International journal of pharmaceutics*, 453(1), 167-180.
24. Li, Z., Chen, S., Gu, Z., Chen, J., & Wu, J. (2014). Alpha-cyclodextrin: Enzymatic production and food applications. *Trends in Food Science & Technology*, 35(2), 151-160.
25. Machin, R. (2013). Síntesis y caracterización de polímeros de ciclodextrina. Aplicación a la liberación de fármacos [Tesis de maestría]. Universidad de Navarra Facultad de ciencias.

26. Martínez, G., & Gómez, M. (2007). *Ciclodextrinas: complejos de inclusión con polímeros*. *Revista iberoamericana de polímeros*, 8(4), 301-313.
27. Mesa, M. D., Ramírez Tortosa, M. C., Aguilera García, C. M., Ramírez-Boscá, A., & Gil Hernández, Á. (2000). Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides.
28. Morin, N., y Crini, G. (2013). Environmental applications of water insoluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *Progress in Polymer Science*, 38, 344-368.
29. Muñoz, S., Del Castillo, B. y Martín, M (1995). Las ciclodextrinas: características y aplicaciones de la formación de complejos de inclusión.
30. Numanoglu, U., Sen, T., Tarimci, N., Kartal, M., Koo, O.M.Y., Önyüksel, H. (2007). Use of cyclodextrins as a cosmetic delivery system for fragrance materials: linalool and benzyl acetate. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 8, 1-9.
31. Oliveri, V., & Vecchio, G. (2016). Cyclodextrins as protective agents of protein aggregation: an overview. *Chemistry—An Asian Journal*, 11(11), 1648-1657.
32. Pellicer, J. A. (2016). Aplicación de ciclodextrinas en distintos sectores industriales: Biotecnología enzimática, industria alimentaria y descontaminación de aguas.
33. Priyadarsini, I. (2013). Chemical and Structural Features Influencing the Biological Activity of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 19(11), 2093–2100. <https://doi.org/10.2174/138161213805289228>
34. Priyadarsini, I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20112. <https://doi.org/10.3390/molecules191220091>
35. Quevedo, M. A., & Zoppi, A. (2018). Current trends in molecular modeling methods applied to the study of cyclodextrin complexes. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 90, 1-14.
36. Romero Carrasco, M. Á. (2019). Diseño de moléculas con actividad biológica: síntesis e Implicaciones en química supramolecular.
37. Saokham, P., Muankaew, C., Jansook, P., & Loftsson, T. (2018). Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. *Molecules*, 23(5), 1161.
38. Serra, J. (2016). Estructura, propiedades y aplicaciones de las ciclodextrinas y derivados. *Departamento de Química Orgánica y Bio-Orgánica*, 4-5.
39. Shen, L., & Ji, H. F. (2012). The pharmacology of curcumin: is it the degradation products?. *Trends in molecular medicine*, 18(3), 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.01.004>

40. Sonawane, S. H., Anniyappan, M., Athar, J., Banerjee, S., & Sikder, A. K. (2016). Synthesis of bis (propargyl) aromatic esters and ethers: A potential replacement for isocyanate based curators. *RSC advances*, 6(10), 8495-8502.
41. Tang, W., & Ng, S. C. (2008). Facile synthesis of mono-6-amino-6-deoxy- α -, β -, γ -cyclodextrin hydrochlorides for molecular recognition, chiral separation and drug delivery. *Nature Protocols*, 3(4), 691-697.