

Nuevo macrociclo tipo amino/amida: síntesis, caracterización y constantes de acidez/basicidad

New Amino/Amide Type Macrocycle: Synthesis, Characterization and Acidity/Basicity Constants

Lic. Yennys Hernández-Molina, Dr. C. Armando Ferrer-Serrano, Lic. Marian Blanco-Ponce
yhmolina@cnt.uo.edu.cu



Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

● Resumen

Se sintetizó un nuevo compuesto macrocíclico tipo amino/amida empleando como reactivos de partida el ácido isoftálico activado con N-hidroxisuccinimida y N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-diaminopropano, a través del método de Alta Dilución con un rendimiento del 72 %. Su estructura fue confirmada por RMN1H, ESI-MS-MS y Análisis Elemental. Las constantes de acidez/basicidad del compuesto sintetizado fueron determinadas empleando el método potenciométrico, obteniéndose cuatro constantes de basicidad, las que se corresponden con los valores reportados para otras aminas secundarias, y una de acidez, que presumiblemente pertenece a la hidrólisis de una molécula de agua unida por enlaces de hidrógeno a los grupos amida del macrociclo y no a la desprotonación de uno de estos grupos.

Palabras clave: macrociclo, amino/amida, síntesis, basicidad.

● Abstract

A new amine/amide type macrocycle compound was synthesized using N-hydroxysuccinimide-activated isophthalic acid and N,N'-bis(3-aminopropyl)-1,3-propanediamine as starting compounds, via High Dilution Method with a yield of 72%. Its structure was confirmed by 1HNMR, ESI-MS-MS and Elemental Analysis. Acidity/Basicity constants of the synthesized compound were determined by using the potentiometric method, resulting in four basicity constants, which correspond to the values reported for other secondary amines, and one acidity constant, presumably belonging to the hydrolysis of a molecule of water bound by hydrogen bonds to the amide groups of the macrocycle and not to the deprotonation of one of these groups.

Keywords: macrocycle, amine/amide, synthesis, basicity.

● Introducción

Los macrociclos han atraído gran atención en consideración a sus interesantes propiedades como ligandos para formar complejos con cationes, aniones y moléculas neutras /1-5/. Ellos han encontrado aplicaciones en áreas diversas como la Química Medicinal /6/, Analítica /7/ y Supramolecular /8-10/.

Desde el primer reporte de poliaminas macrocíclicas, un gran número de estrategias han

sido desarrolladas para la síntesis de esta clase de compuestos, incluyendo condiciones de alta dilución, el uso de plantillas y de precursores preorganizados de modo conformacional /11-13/. Recientemente ha sido desarrollada una metodología para la síntesis de poli(amino/amido) macrociclos a través de la activación por formación de ésteres de N-hidroxisuccinimida /14/ que es el procedimiento empleado en este trabajo.

● Materiales y métodos

Procedimientos generales

Todos los reactivos fueron adquiridos comercialmente, excepto el éster del ácido isoftálico con N-hidroxisuccinimida, que fue sintetizado mediante el procedimiento descrito /14/.

Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo de temperatura de fusión WRS-2A SENON, las lecturas obtenidas no fueron corregidas. Los espectros de RMN¹H, fueron realizados en un espectrómetro RMN Varian de 500 MHz, utilizando DMSO como solvente y TMS como estándar de referencia. Los espectros de masa (ESI-MS-MS) fueron obtenidos con un espectrómetro de masa Micromass Quattro LC (cuadrupolo-hexapolo-cuadrupolo) (Micromass, Manchester, UK) equipado con una interfaz ortogonal Z-spray para electrospray. Los análisis elementales fueron realizados en un analizador Thermo Finnigan EA1112 Series Flash Elemental Analyser con un autosampler líquido y sólido AS 2000.

Las titulaciones potenciométricas fueron llevadas a cabo a 298,1 ± 0,1 K usando NaCl 0,1 mol/dm³ como fuerza iónica. El procedimiento experimental (bureta, potenciómetro, celda, agitador, microordenador, etcétera) ha sido descrito enteramente en otra parte /15/. La adquisición de los datos potenciométricos fue realizada a través del programa CrisonCapture.

El electrodo de referencia fue un electrodo Ag-AgCl en solución saturada de KCl. El electrodo de vidrio fue calibrado a través de una prueba de concentración hidrogeniónica por titulación de cantidades previamente normalizadas de HCl con soluciones de NaOH libre de CO₂ y el punto de equivalencia determinado por el método de Gran /16, 17/, que da los potenciales estándares, E^o, y el producto iónico del agua [pK_w = 13,78(1)].

El programa HYPERQUAD /18/ fue empleado para calcular las constantes de protonación, y el programa de HySS /19/ fue usado para obtener los diagramas de distribución de especies. El rango de pH investigado fue 2,0–12,0 y la concentración del compuesto fue de 2,5 · 10⁻³ mol/dm³. El experimento se realizó por duplicado sin variaciones significativas

en los valores de las constantes de protonación. Finalmente, los conjuntos de datos se combinaron y se trataron simultáneamente para dar las constantes de estabilidad finales.

Síntesis del ácido isoftálico activado

Se disuelven ácido isoftálico (5,00 g, 30,1 mmol) y N-hidroxisuccinimida (6,93 g, 60,2 mmol) en THF seco a 0 °C. Al obtener una disolución clara, se añade poco a poco DCC (12,48 g, 60,5 mmol) disuelto en THF anhidro y la disolución resultante se agita a 0-5 °C por 3 h. La dicitclohexilurea formada se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto crudo se recrystaliza de 2-propanol para obtener el producto puro. Rendimiento 5,41 g (48 %); T.f. 186-189 °C; sólido blanco; RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 8,63(1H, s); 8,51(2H, d); 7,94(1H,t), 2,89(8H,m) Exp: C(52,29); N(6,82); H(4,9); Teo: C(53,34); N(7,78), H(3,6).

Síntesis del 2,16,22,36-tetraoxo-3,7,11,15,23,27,31,35-octazatriciclo[37.3.1.1^{17,21}]dotetraconta - 1(41),17(42),18,20,37,39-hexaeno

En un balón de tres bocas se añaden 100 mL de DME. Por separado, en embudos de adición, se colocan 0,29 mL (1,42 mmol) de N,N'- bis(3-aminopropil)-1,3-diaminopropano en uno de ellos y en el otro 0,50 g (1,39 mmol) del éster del ácido isoftálico con N-hidroxisuccinimida. Ambos disueltos en DME. Se añade gota a gota en el seno del disolvente receptor colocado en el balón, bajo agitación constante y en baño de hielo. Inmediatamente aparece una turbidez.

La mezcla se mantiene bajo agitación otras 12 h, luego se separa el sólido por filtración al vacío, se lava con DME y se recrystaliza de 2-propanol. Rendimiento 72 %; t.f. 131-132 °C; sólido blanco; RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 8,67 (2H,s, Ar-H); 8,28 (4H,d, Ar-H); 7,93 (4H,s, amida); 7,51 (2H,s, Ar-H), 3.31 (8H,t, -CH₂-amida); 2,18-2,28 (4H,m,-NH-); 1,65 (8H,m, -CH₂-); 1,52 (4H,m, -CH₂-) ESI-MS-MS(m/z,%): 638,4 (M + 2H⁺, 6); 419,4 (MW-218,2 + 1, 26); 368,3 (C₁₇H₃₀N₅O₂⁺ + MeOH, 42), 335,3 ((M + MeOH + 2H⁺)/2, 19); 319,4 ((M + 2H⁺)/2, 11);

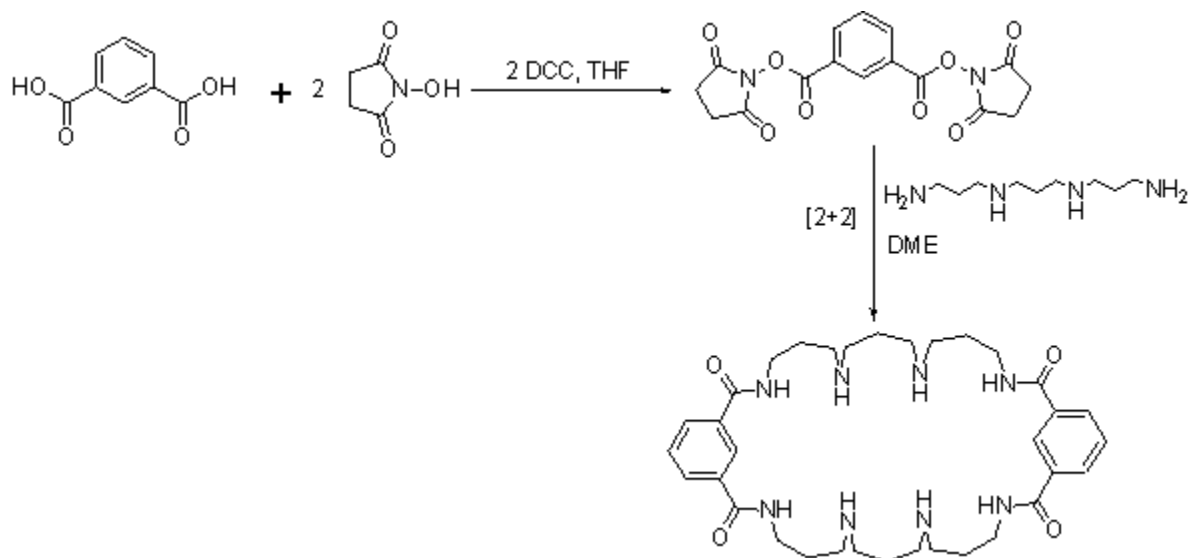
304,3 (MW-333,2+1, 100); 253,3 ((MW-132,02+3)/2, 88); Exp: C(63,23); N(18,34), H(8,56); Teo: C(64,12); N(17,60); H(8,23).

● Resultados y discusión

Dado que la activación de grupos carboxilo para la formación de amidas, empleando N-hidroxisuccinimida como agente activante, se ha reportado /14/ con buenos resultados para la obtención

de compuestos peptidomiméticos; se decidió emplear esta vía para la síntesis del compuesto macrocíclico presentado en este trabajo.

Primero se realizó la activación del ácido isoftálico con N-hidroxisuccinimida, obteniéndose el éster con un 48 % de rendimiento. La estructura del éster fue confirmada por Análisis Elemental, así como por ¹H-NMR. En este último espectro se observan las tres señales correspondientes a los



Esquema 1

hidrógenos aromáticos a 8,63; 8,51 y 7,94 ppm, respectivamente. Además, la señal correspondiente a los hidrógenos alifáticos del fragmento succinimídico, la cual aparece a 2,89 ppm, coincide con lo reportado para este tipo de compuestos /20/.

La macrociclización se realizó, según se muestra en el esquema 1, por reacción del ácido isoftálico activado con N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-diaminopropano en condiciones de alta dilución, empleando el DME como solvente. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 72%. El producto fue caracterizado por Análisis Elemental, ¹H-NMR y ESI-MS-MS.

En el espectro ¹H-NMR se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos a $\delta =$

8,67; 8,28 y 7,51 ppm, respectivamente. La señal perteneciente a los protones amídicos aparece a 7,93 ppm, en tanto la de los protones de amina secundaria se observa a 2,18 y 2,28 ppm. A 3,31 ppm se observa la señal correspondiente a los protones de grupos metilenos adyacentes a grupos amida y a 1,65 y 1,52 ppm los protones unidos a carbonos alifáticos entre grupos metileno.

La señal correspondiente a los protones de grupos metilenos adyacentes a los nitrógenos amínicos no se observa debido a que coincide con la señal de los protones de los grupos metilo del disolvente DMSO-d₆.

En el espectro de masas por electrospray se observan picos correspondientes al macrociclo unido

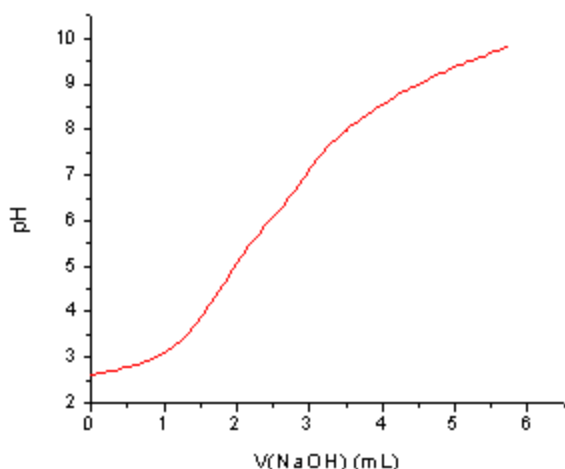


Fig. 1 Curva de valoración del ligando en NaCl $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ a $(298,1 \pm 0,1) \text{ K}$.

a una molécula de metanol, que es el disolvente empleado para la obtención de dicho espectro, y a fragmentos también unidos a dicha molécula. En este espectro, además, se observa el pico del pseudo-ion molecular a m/z 638,4, que se corresponde con la masa molecular del macrociclo más dos protones, confirmando la estructura del mismo.

Luego, se determinaron por valoración potenciométrica las constantes de basicidad y acidez del compuesto macrocíclico obtenido, empleando el procedimiento arriba descrito. La figura 1 muestra la curva de valoración obtenida.

TABLA 1. LOGARITMOS DE LAS CONSTANTES ACUMULATIVAS Y POR PASOS DE ACIDEZ/BASICIDAD DEL COMPUESTO EN NaCl $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ A $(298,1 \pm 0,1) \text{ K}$

Especies ^(a)	Log β	Equilibrio (K) ^(a)	Log K
LH ₄	30,87(5)	$[\text{LH}_4]/[\text{LH}_3][\text{H}]$	5,50(5)
LH ₃	25,37(5)	$[\text{LH}_3]/[\text{LH}_2][\text{H}]$	7,35(5)
LH ₂	18,02(3)	$[\text{LH}_2]/[\text{LH}][\text{H}]$	8,61(3)
LH	9,41(5)	$[\text{LH}]/[\text{L}][\text{H}]$	9,41(5)
LH ₋₁	-9,64(5)	$[\text{LH}_{-1}]/[\text{L}][\text{OH}]$	-9,64(5)

(a) Las cargas han sido omitidas para mayor claridad.

Fueron obtenidas cuatro constantes de basicidad y una de acidez para el rango de pH explorado (2-12), las que se muestran en la tabla 1. Las primeras corresponden a las de los

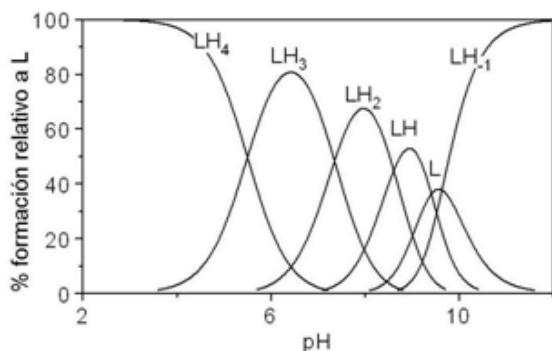


Fig. 2 Diagrama de distribución de especies para la protonación/desprotonación del compuesto en NaCl $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ a $(298,1 \pm 0,1) \text{ K}$.

cuatro grupos amino del compuesto. El valor de la constante obtenida para la primera protonación del ligando se corresponde con otros valores obtenidos para aminas secundarias /21/. La disminución en los valores de las constantes sucesivas puede ser racionalizada en base a la repulsión electrostática por la adición sucesiva de cargas positivas a una especie ya cargada positivamente.

En la figura 2 se muestra el diagrama de distribución de especies para el compuesto, observándose que por debajo de pH 5, este se encuentra totalmente protonado, en tanto la especie desprotonada comienza a aparecer por encima de pH 9, aproximadamente.



Conclusiones

La constante de acidez obtenida podría atribuirse a la desprotonación de uno de los grupos amida del compuesto o a la hidrólisis de alguna molécula de agua unida a dichos grupos.

La primera de estas opciones es poco probable, debido a que la desprotonación de un grupo amida es en sí un proceso endergónico, y solo puede tener lugar en medios muy alcalinos, o si esta contribución negativa está más que compensada por una interacción metal-ligando muy exotérmica /22/.



Bibliografía

- MUNJAL, M.; KUMAR, S.; SHARMA, S. K.; GUPTA, R. "Nickel and Copper Complexes with Few Amide-Based Macrocyclic and Open-Chain Ligands". *Inorg. Chim. Acta.* 2011, 377(1), p. 144–154.
- CONSTABLE, E. C. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*. New York: Oxford University Press, 1999.
- HOSSAIN, M. A.; KANG, S. O.; POWELL, D.; BOWMAN JAMES, K. "Anion Receptors: A New Class of Amide/Quaternized Amine Macrocycles and the Chelate Effect". *Inorg. Chem.* 2003, 42(5), p. 1397–1399.
- ALFONSO, I.; BURGUETE, M. I.; GALINDO, F.; LUIS, S. V.; VIGARA, L. "Unraveling the Molecular Recognition of Amino Acid Derivatives by a Pseudopeptidic Macrocyclic: ESI-MS, NMR, Fluorescence, and Modeling Studies". *J. Org. Chem.* 2009, 74, p. 6130–6142.
- BURGUETE, M. I.; GALINDO, F.; LUIS, S. V.; VIGARA, L. "Ratiometric Fluorescence Sensing of Phenylalanine Derivatives by Synthetic Macrocyclic Receptors". *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* 2010, 209, p. 61–67.
- KIKUTA, E.; KIMURA, E. "A New Type of Potent Inhibitors of HIV-1 TAR RNA-Tat Peptide Binding by Zinc(II)-Macrocyclic Tetraamine Complexes". *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, p. 7911–7912.
- KHOPAR, S. M. *Analytical Chemistry of Macrocyclic and Supramolecular Compounds*. Berlin: Springer, 2002.
- HOSSEINI, M. W.; LEHN, J. M.; MAGGIORA, L. K.; MERTES, B.; MERTES, M. P. "Supramolecular Catalysis in the Hydrolysis of ATP Facilitated by Macrocyclic Polyamines: Mechanistic Studies". *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, p. 537–544.
- HOSSEINI, M. W. "Supramolecular Catalysis of Phosphoryl Anion Transfer Processes". In: *Supramolecular Chemistry of Anions*. Bianchi, A.; Bowman James, K.; García España, E. (eds). New York: Wiley-VCH, Inc., 1997.
- ATWOOD, J. L.; STEED, J. W. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. Taylor & Francis Group: 2004; p. 1-872.
- DIETRICH, B. "Macrocyclic Synthesis". In: *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. Atwood, J. L.; Steed, J. W. (eds.). Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2004, vol. 1, p. 830-844.
- BRU, M.; ALFONSO, I.; BURGUETE, M. I.; LUIS, S. V. "Efficient Syntheses of New Chiral Peptidomimetic Macrocycles Through a Configurationally Driven Preorganization". *Tetrahedron Letters.* 2005, 46, p. 7781–7785.
- ALFONSO, I.; BOLTE, M.; BRU, M.; BURGUETE, M. I.; LUIS, S. V.; RUBIO, J. "Supramolecular Control for the Modular Synthesis of Pseudopeptidic Macrocycles through an Anion-Templated Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, p. 6137–6144.
- BECERRIL, J., *et al.* "Efficient Macrocyclization of U-Turn Preorganized Peptidomimetics: the Role of Intramolecular H-Bond and Solvophobic Effects". *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, p. 6677–6686.
- GARCÍA ESPAÑA, E.; BALLESTER, M. J.; LLORET, F.; MORATAL, J. M.; FAUS, J.; BIANCHI, A. "Low-Spin Six-Coordinate Cobalt(II) Complexes. A Solution Study of tris(violurato)cobaltate(II) ions". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1988, p. 101-104.
- GRAN, G. "Determination of the Equivalence Point in Potentiometric Titration. Part II". *Analyst.* 1952, 77, p. 661–671.
- ROSSOTTI, F. J. C.; ROSSOTTI, H. "Potentiometric Titrations Using Gran Plots. A Textbook Omission". *J. Chem. Educ.* 1965, 42(7), p. 375–378.
- GANS, P.; SABATINI, A.; VACCA, A. "Investigation of Equilibria in Solution. Determination of Equilibrium Constants with the HYPERQUAD Suite of Programs". *Talanta.* 1996, 43, p. 1739-1753.
- ADERIGHI, L.; GANS, P.; IENCO, A.; PETERS, D.; SABATINI, A.; VACCA, A. HYSS. *Coord. Chem. Rev.* 1999, 184, p. 314.
- GUARDA, L., *et al.* "Synthesis and Characterization of Bis- and Tos-(4-Carboxybenzoyl)-Alkanamines". *J. Chil. Chem. Soc.* 2012, 57(3), p. 1305-1308.
- ALGARRA, A. G., *et al.* "Synthesis, Protonation and Cu^{II} Complexes of Two Novel Isomeric Pentaazacyclophane Ligands: Potentiometric, DFT, Kinetic and AMP Recognition Studies". *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009, p. 62–75.
- FABBIZZI, L.; LICCHELLI, M.; PALLAVICINI, P.; PARODI, L.; TAGLIETTI, A. "Fluorescent Sensors for and with Transition Metals". In: *Transition Metals in Supramolecular Chemistry*. Sauvage, J. P. (ed.). New York: John Wiley & Sons, 2008, p. 105.