



## SÍNTESIS DE BETA-CICLODEXTRINA MODIFICADA SOBRE LA BASE DE LÍQUIDOS IÓNICOS Y SU CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

**Toniolo, Marcos**

*Grupo de Investigación en Fisicoquímica Orgánica*

*Facultad de Ingeniería Química IQAL-UNL*

*Directora: Adam, Claudia*

*Codirector: Bravo, Virginia*

Área: Ciencias Exactas

Palabras claves: Beta-Ciclodextrina, Líquidos Iónicos, Encapsulación

### INTRODUCCIÓN

Actualmente, hay un interés creciente en el uso de sustancias que sean amigables con el medio ambiente, entre ellas se encuentran las beta-ciclodextrinas ( $\beta$ -CD) las cuales derivan del almidón y tienen usos en diferentes campos como en industrias alimenticia y farmacéutica. Estas moléculas biológicas tienen la capacidad de ser químicamente modificadas para mejorar las funcionalidades del compuesto original con la finalidad de darle nuevas y /o potenciadas propiedades de interés.

Las modificaciones de las ciclodextrinas (CD) originales generalmente tienen como objetivo convertirlas en derivados amorfos no cristalizables, para que permanezcan en altas concentraciones en soluciones acuosas y sean física y microbiológicamente estables (Szente, 1999). En trabajos publicados por Szejtli se informó que las CD modificadas químicamente son más solubles en agua que las CD nativas (Szejtli, 1988). Al respecto, y dado que existen diversas formas de compuestos modificados químicamente, esta investigación se centrará en la obtención de  $\beta$ -CD modificadas, pero a través de un enfoque "más verde", utilizando los ideales

Título del proyecto: "NUEVOS MATERIALES IÓNICOS SOBRE LA BASE ESTRUCTURAL DE LÍQUIDOS IÓNICOS. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN. APLICACIÓN A DIVERSOS PROCESOS FÍSICOQUÍMICOS."

Instrumento: CAI+D. PIC-UNL. Proyecto No 50620190100106LI. Año de la convocatoria: 2020. Otorgado desde 02-2021 hasta 02-2023

Organismo financiador: Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe.

Director/a: Dra. Claudia G. Adam



que se presentan dentro de la "Química verde". Adicionalmente, se busca realizar modificaciones químicas con la incorporación de líquidos iónicos (LIs) a la estructura final. Estas sales orgánicas son especialmente interesantes porque facilitan reacciones o proporcionan medios de reacción ventajosos en el campo de la química verde. (Hitchcock, 1986). Esta investigación presenta la síntesis de una  $\beta$ -CD catiónica nueva y modificada mediante la incorporación de un LI imidazólico de cadena larga con contraión yoduro (I).

## OBJETIVOS

- Sintetizar una nueva molécula de beta-ciclodextrina modificada: yoduro de mono-6-desoxi-6-(3-hexadecilimidazolio)- $\beta$ -ciclodextrina [ $\beta$ CDs@C<sub>16</sub>HIm][I]
- Optimizar las etapas de obtención de [ $\beta$ CDs@C<sub>16</sub>HIm][I] desde un enfoque más verde
- Caracterizar e identificar la estructura química por RMN, IR, UV

## METODOLOGÍA

Para la obtención del producto [ $\beta$ CDs@C<sub>16</sub>HIm][I] se llevan a cabo una serie de reacciones químicas consecutivas que se exponen a continuación:

### 1. Procedimiento para obtener 1-(p-Toluenesulfonyl) imidazol (figura 1)

En un balón de fondo redondo de dos bocas que contenía una barra de agitación magnética, se disolvió cloruro de p-toluenesulfonylo **1** (2.8636 g) (Merk 98%) en diclorometano (7 ml) (Cicarelli 99.5%) mientras se sumergía en un baño de hielo y en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de imidazol **2** (2.2843 g) (Merk 99%) disuelta en diclorometano (7 mL). Esta solución se agitó continuamente y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas mientras se mantenía una atmósfera inerte. Luego, la solución se filtró a través de celite (Sintorgan 545) y se lavó con diclorometano (2 ml). La solución filtrada se concentró en un rotoevaporador y el producto **3** se precipitó con la adición de hexano (7 mL) (Cicarelli 98.5%). La solución precipitante se almacenó en el congelador para ayudar a la cristalización durante 48 horas. El precipitado se filtró al vacío y se lavó con acetato de etilo frío (10 ml) (Anedra 100%). Obteniendo un cristal blanco con un rendimiento del 67%.

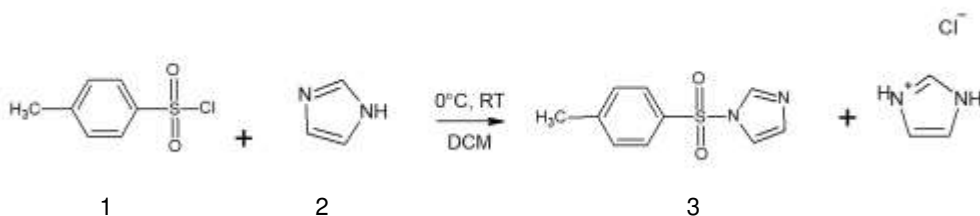


Figura 1: Tosilación de Imidazole

### 2. Procedimiento para obtener 1-(p-Toluenesulfonyl) imidazol (figura 2)

En un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación magnética, se disolvió  $\beta$ -ciclodextrina **4** (5.03 g) (Sigma Aldrich 97%) en agua destilada (100 ml) y se calentó a 60°C. La  $\beta$ -ciclodextrina se disolvió por completo al alcanzar los 60°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras todavía se agitaba vigorosamente, cuando se alcanzó la temperatura ambiente, se añadió imidazol tosilado **3** finamente triturado (1.4775 g) al reactor. Después de 2 horas de agitación, se añadió una solución de hidróxido de sodio (2.25 g) (Cicarelli 97%) en agua destilada (7 ml) durante 20 minutos. La solución se agitó durante 10 minutos más y se filtró para eliminar el imidazol tosilado que no había reaccionado. Se añadió

cloruro de amonio (6.0 g) (Cicarelli 99.5%) a la solución filtrada para detener la reacción. El producto **5** precipitó inmediatamente después de disolver todo el cloruro de amonio. El precipitado obtenido se filtró y se secó en estufa. Para eliminar la  $\beta$ -CD sin reaccionar, el producto se lavó con 25 ml de agua destilada fría tres veces, sin embargo, es importante notar la presencia de  $\beta$ -ciclodextrina sin reaccionar después de los lavados. El producto obtenido era blanco con un rendimiento del 33%.

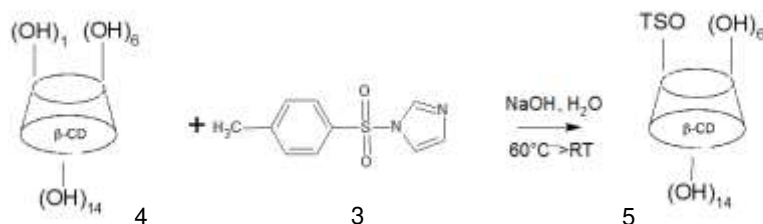


Figura 2: Tosilación de  $\beta$ -CD

### 3. Procedimiento para obtener Mono-6-Iodo-6-deoxi- $\beta$ -Ciclodextrina (figura 3)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con una barra de agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno, se disolvió 6-mono-O-(*p*-toluenosulfonyl)- $\beta$ -ciclodextrina **5** (0,6014 g) con dimetilformamida DMF (10 ml) (Cicarelli 99.8%). Una vez que el reactivo se disolvió por completo, se añadió NaI (Cicarelli 99%) **6** a la solución (0,6884 g, 10 equivalentes molares). La reacción se calentó a 90°C y se agitó vigorosamente durante 48 horas hasta que se consumió completamente la 6-Mono-O-(*p*-toluenosulfonyl)- $\beta$ -ciclodextrina. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y para detener la reacción y se usó acetato de etilo para precipitar el producto **7** (10 ml). A continuación, el producto se lavó con acetato de etilo (3 ml) cinco veces. Después de los lavados aún quedaba NaI sin reaccionar, por lo que el precipitado se disolvió en agua destilada (3 ml). Una vez disuelto el producto precipitó con una mezcla de acetato de etilo y acetona 50:50 (3 mL). Finalmente, el producto se lavó cinco veces con la mezcla 50:50 (3 mL). El producto obtenido fue un sólido blanco con un matiz amarillo, alcanzando un rendimiento del 30%.

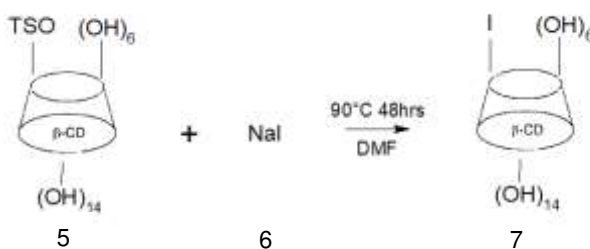
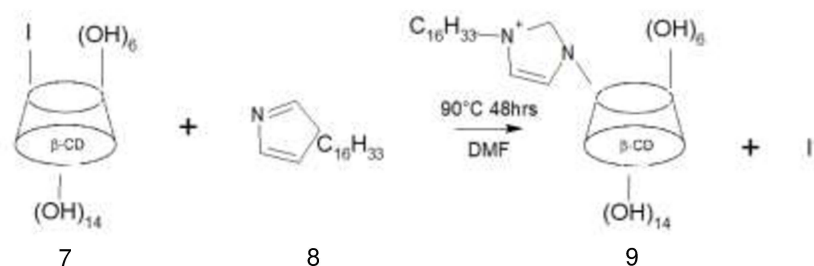


Figura 3: Yodación de  $\beta$ -CD tosilada

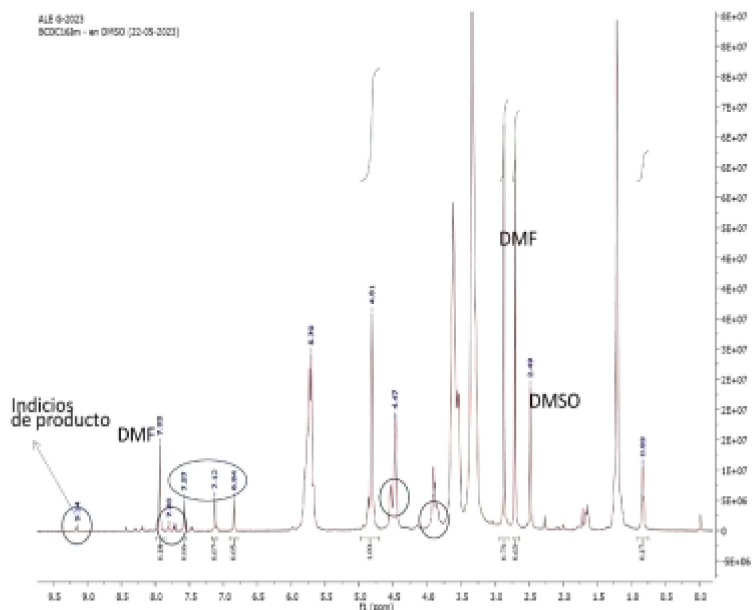
### 4. Procedimiento para obtener [ $\beta$ CDs@C<sub>16</sub>HIm][I] (figura 4)

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió mono-6-yodo-6-desoxi- $\beta$ -ciclodextrina **7** (0,2058 g) con DMF (1 ml). Posteriormente se añadió gota a gota una solución de hexadecilo imidazol **8** (0,4682 g, 10 equivalentes molares) disuelta en DMF (4 ml). A continuación, la solución se calentó a 90°C y se hizo reaccionar durante 48 horas. El reactor se enfrió a temperatura ambiente para finalizar la reacción, se añadió acetato de etilo (5 ml) para precipitar el producto. El producto final **9** se lavó tres veces con acetato de etilo (3 ml) en ultrasonido. El producto obtenido fue un polvo blanco con un rendimiento del 15 %.



**Figura 4:** Sustitución nucleofílica  $S_N2$  de  $\beta$ -CD yodada

Para garantizar la presencia del producto final  $[\beta\text{CDs}@C_{16}\text{HIm}][\text{I}]$  este se caracterizó por resonancia magnética nuclear **RMN** como se observa en la **Figura 5**. El pico de campo más lejano en el cambio  $\nu 9.4$  ppm ilustra el hidrógeno altamente ácido del imidazol. Este pico es pequeño, sin embargo, puede atribuirse al hecho de que este hidrógeno es muy ácido y no se observa fácilmente en RMN; es importante tener en cuenta las impurezas de hexadecilo imidazol  $C_{16}\text{Im}$  sin reaccionar y la presencia de DMF. Además, se sospecha que la larga cadena de alquilo puede estar encapsulada por dos moléculas de  $\beta$ -CD que dificultan su observación. A partir de la observación podría considerarse la presencia del producto final.



**Figura 5:** RMN de  $[\beta\text{CDs}@C_{16}\text{HIm}][\text{I}]$

## CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de una nueva  $\beta$ -CD modificada a partir de un desarrollo experimental más verde que los procedimientos reportados, con una reducción de desechos generados en cada etapa que involucro también el cambio del sistema de solventes utilizado por Acetato de Etilo más verde. Se obtuvo un producto cuya solubilidad en agua no mejoró como se esperaba, esto podría asociarse a que la cadena de alquilo larga puede estar siendo encapsulada por dos moléculas de  $\beta$ -CD lo que impediría su capacidad de encapsular otras moléculas orgánicas de interés, por lo que su purificación completa supone un reto interesante para mejorar las propiedades buscadas.

## BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

**Hitchcock, P.B., Mohammed, T.J., Seddon, K.R., Zora, J.A., Hussey, C.L. and Ward, E.H., 1986.** 1-Methyl-3-ethylimidazolium hexachlorouranate (IV) and 1-methyl-3-ethylimidazolium tetrachlorodioxo-uranate (VI): synthesis, structure, and electrochemistry in a room temperature ionic liquid. *Inorganica chimica acta*, 113(2), pp.L25-L26.

**Szejtli, J. 1988.** Cyclodextrin inclusion complexes. Cyclodextrin technology, pp.79-185.

**Szente, L. and Szejtli, J., 1999.** Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development. *Advanced drug delivery reviews*, 36(1), pp.17-28.