



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS RAMIFICADOS QUE  
CONTIENEN UN NÚCLEO DE PORFIRINA Y UNIDADES DE ÁCIDO CÓLICO”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

MAESTRO EN CIENCIAS EDGAR ALBERTO AGUILAR ORTIZ

TUTOR: DR. ERNESTO RIVERA GARCÍA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES (UNAM)

COMITÉ TUTOR:

DR. RICARDO VERA GRAZIANO (INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES)

DR. ABEL MORENO CÁRCAMO (INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM)

C.U., MÉXICO, D.F., AGOSTO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico brindado durante mis estudios de doctorado número de becario 223409 y por haberme brindado el apoyo mediante la beca mixta para la realización de una estancia de investigación en la Universidad de Montreal Canadá.

Al Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por haberme brindado la infraestructura necesaria para realizar mi proyecto de investigación.

Al Dr. Ernesto Rivera García del IIM por su dirección y apoyo en la realización de este proyecto y por su apoyo y confianza durante estos más de cuatro años.

Al Dr. Julian X. X. Zhu de la Universidad de Montreal, Canadá por haberme brindado la oportunidad de unirme a su grupo de investigación, durante el periodo de 2014-2015, como parte de una estancia de investigación.

A los Doctores Ricardo Vera y Abel Moreno, del IIM y del IQ respectivamente quienes formaron parte de mi comité tutor, y cuyas aportaciones hicieron que este trabajo se realizara con éxito.

Al Dr. Nicolas Lévaray de la Universidad de Montreal, Canadá por todo su apoyo durante la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos.

A la Q. María de los Ángeles Peña González, a la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar del IQ y al I. Q. Gerardo Cedillo del IIM, por su ayuda en la caracterización de los compuestos obtenidos.

A PAPITT-DGAPA (Proyecto IN-100513) por el apoyo financiero otorgado.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A los miembros del grupo de investigación del Dr. Ernesto Rivera, con quienes pase momentos muy agradables y quienes hicieron muy ameno estos cuatro años. Recuerden que “Todo va a salir bien para todos”.

# Productos de la Investigación

## Congresos

1. Edgar Aguilar-Ortíz, Nicolas Lévaray, Vonlanthen Mireille, Eric G. Morales-Espinoza, Ernesto Rivera, Xiao Xia Zhu. **Porphyrin and cholic acid conjugates via “Click Chemistry”**. International Conference on Polymers and Advanced Material POLYMAT-2015, Huatulco, Oaxaca, México del 18 al 22 de Octubre de 2015.
2. Edgar Aguilar-Ortiz and Ernesto Rivera. **Synthesis of Novel Star Polymer Containing a Porphyrin Core and Bile Acid Moieties Using Click Chemistry**. International Conference on Polymers and Advanced Material POLYMAT-SILQCOM-2013, Huatulco, Oaxaca, México del 13 al 17 de Octubre de 2015.
3. Edgar Aguilar-Ortíz, Nicolas Lévaray, Vonlanthen Mireille, Eric G. Morales-Espinoza, Ernesto Rivera, Xiao Xia Zhu. **Synthesis of Star Compounds Bearing a Porphyrin Core and Cholic Acid Units by Click Chemistry: Study of the Optical Properties and Aggregation**. 18th International Conference on Organic Chemistry, Copenhagen, Denmark, Junio 27-28, 2016.

## Artículos

1. Edgar Aguilar-Ortiz, Nicolas Lévaray, Mireille Vonlanthen, Eric G. Morales-Espinoza, Yareli Rojas-Aguirre, Xiao Xia Zhu, Ernesto Rivera. **“Synthesis and Characterization of Novel Dendritic Compounds Bearing a Porphyrin Core and Cholic Acid Units Using “Click Chemistry”**. *Dyes and Pigments*, 132 (2016), 110-120.

## Resumen

Este trabajo se centra en la síntesis y caracterización de cuatro estructuras ramificadas que poseen un núcleo de porfirina y unidades periféricas de ácido cólico (cuatro y ocho unidades), TPPh (Zn) tetra-CA, TPPh (2H) tetra-CA, TPPh (Zn) octa-CA y TPPh (2H) octa-CA. Es importante hacer notar que para la síntesis de estos compuestos se empleó una reacción química Click. En lo que respecta a la caracterización, las técnicas empleadas para esto fueron:  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN y MALDI-TOF.

Una vez realizada la caracterización, se procedió a evaluar las propiedades fotofísicas para determinar la influencia que las unidades de ácido cólico, pudieran tener sobre la absorción y emisión de los compuestos obtenidos.

El segundo experimento que se realizó fue evaluar la formación de agregados del tipo J (que se caracterizan por tener un desplazamiento batocrómico de las señales así como una deformación de la banda de Soret), para tal propósito se modificaron las condiciones de disolución empleando disolventes de diferentes polaridades. Posteriormente, se estudió la influencia que podrían tener los anillos de triazol así como la presencia o ausencia del centro metálico. Finalmente, se evaluó la estabilidad de los agregados obtenidos, bajo diferentes temperaturas.



## Abstract

The target of this work is focused in the synthesis and characterization of four branched moieties that bear a porphyrin core and cholic acid units (four and eight units) named TPPh (Zn) tetra-CA, TPPh (2H) tetra-CA, TPPh (Zn) octa-CA and TPPh (2H) octa-CA. We have to emphasize that we got this compounds using Click chemistry conditions and we employed  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN y MALDI-TOF, techniques in order to characterize them.

Once that we did all the characterization, the photophysical properties were evaluated in order to evaluate the cholic acid influence on the absorption and emission behavior of this compounds. After that, we evaluate the capacity of the compounds to form J-aggregates (characterized by a bathochromic shift in the Soret Band), to evaluate this J-aggregate formation we modify the polarity of the media using different solvents.

Later we studied the influence of the triazole ring and the presence of the metallic center, and the influence that this units could have in the aggregation behavior. In the last experiment we determined the stability of the aggregates under different temperatures.

## Abreviaturas

RMN	Resonancia Nuclear Magnética
MALDI	Desorción láser asistida por matriz
TMS	Tetrametilsilano
ppm	Partes por millon
nm	Nanómetros
BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	Trifluoruro de boro eterato de dietilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
HPTS	Sal sódica de 8-hidroxipireno
mM	Milimolar
TEM	Microscopio electrónico de transmisión
DMSO	Dimetilsulfoxido
DMF	Dimetilformamida
MeCN	Acetonitrilo
cas <sub>c</sub>	Composición crítica de agregación
LSR	Resonancia por Dispersión de Luz
MHz	Megahertz
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
m/z	Relación masa-carga
DEPT transferencia de polarización	Mejoramiento sin distorsión por medio de
μM	Micromolar

# Índice de Figuras

<b>Figura 2.1.</b> Estructura general de una porfirina.	<b>20</b>
<b>Figura 2.2.</b> Espectros de absorción y emisión de porfirina.	<b>22</b>
<b>Figura 2.3.</b> Síntesis de porfirinas vía tetramerización de monopirroles.	<b>23</b>
<b>Figura 2.4.</b> Síntesis de porfirinas vía condensación de pirroles.	<b>25</b>
<b>Figura 2.5.</b> Síntesis de porfirinas vía condensación de dipirrometanos o dipirrometenos.	<b>26</b>
<b>Figura 2.6.</b> Síntesis de dipirrometenos.	<b>27</b>
<b>Figura 2.7.</b> Síntesis de porfirinas por medio de condensación de dipirrometenos.	<b>28</b>
<b>Figura 2.8.</b> Síntesis de dipirrometanos.	<b>28</b>
<b>Figura 2.9.</b> Síntesis de porfirinas por medio de condensación de dipirrometanos.	<b>29</b>
<b>Figura 2.10.</b> Estructura general de los principales ácidos biliares.	<b>30</b>
<b>Figura 2.11.</b> Configuración espacial de los ácidos biliares.	<b>31</b>
<b>Figura 2.12.</b> Biosíntesis de ácidos biliares.	<b>32</b>
<b>Figura 2.13.</b> Esquema de inversión de sistemas supramoleculares basados en ácido cólico.	<b>34</b>
<b>Figura 2.14.</b> Derivado anfifílico de ácido cólico.	<b>36</b>
<b>Figura 2.15.</b> Dímero, trímero y tetrameros basados en ácido cólico.	<b>37</b>
<b>Figura 2.16.</b> Espectro de emisión de pireno en medio no polar (Izquierda) y en medio polar (Derecha).	<b>38</b>
<b>Figura 2.17.</b> Resultados de experimento de inclusión en medio acuoso, Espectro de emisión de pireno (Izquierda) y relación $I_3/I_1$ (Derecha).	<b>39</b>
<b>Figura 2.18.</b> Experimento de hidrofiliidad de trímero, Espectro de emisión de sal sódica de pireno (Izquierda) y relación de absorbancia en función de la concentración (Derecha).	<b>39</b>

<b>Figura 2.19.</b> Experimento de inclusión, Pireno (A), Benzopireno (B) y Coroneno. Las líneas con cuadrados muestran la concentración de dímero, las líneas con círculo muestran la concentración de trímero y las de triángulo muestran la concentración de tetramero.	<b>40</b>
<b>Figura 2.20.</b> Estructura de casta molecular y experimento de reversibilidad monitoreado por RMN.	<b>41</b>
<b>Figura 2.21.</b> Sistemas moleculares diseñados por el profesor Maitra.	<b>43</b>
<b>Figura 2.22.</b> Interacción entre dendrímero y sondas no polares y polares.	<b>44</b>
<b>Figura 2.23.</b> Gráfica de concentración de naranja de OT (mM) extraída vs concentración de dendrímero e imagen de proceso de extracción.	<b>44</b>
<b>Figura 2.24.</b> Modelos de agregados supramoleculares propuestos H y J.	<b>45</b>
<b>Figura 2.25.</b> Porphirinas sintetizadas por Choi.	<b>48</b>
<b>Figura 2.26.</b> Efecto del disolvente en la formación de agregados usando la porfirina 11.	<b>49</b>
<b>Figura 2.27.</b> Comparación entre el espectro de emisión de la porfirina 11 (A) y 10 (B), usando cloroformo (línea punteada) y hexano (línea continua).	<b>50</b>
<b>Figura 2.28.</b> Micrografías TEM de los agregados obtenidos para la porfirina. Comparación entre el espectro 11 (A), 10 (B) y 9 (C).	<b>51</b>
<b>Figura 2.29.</b> Estructura y abreviación de porfirinas utilizadas en el estudio de agregación.	<b>52</b>
<b>Figura 2.30.</b> Espectro de absorción de la porfirina TPP ( $10^{-5}$ M) y la formación de agregados al incrementar la concentración de ácido.	<b>53</b>
<b>Figura 2.31.</b> Efecto del sustituyente en el desplazamiento de las bandas Q, para diferentes porfirinas.	<b>54</b>
<b>Figura 2.32.</b> Porphirinas glucosiladas y fluoradas sintetizadas por Drasar.	<b>55</b>
<b>Figura 2.33.</b> Efecto del incremento de polaridad en la formación de agregados de la especie 7.	<b>56</b>
<b>Figura 2.34.</b> Espectro de RLS y de fluorescencia de la especie 2.	<b>58</b>
<b>Figura 2.35.</b> Estructura de porfirina estudiada por el profesor Meijer.	<b>60</b>
<b>Figura 2.36.</b> Equilibrio de complejación entre la piridina y las unidades de porfirina.	<b>61</b>

<b>Figura 2.37.</b> .Efecto de la adición de piridina en la formación o ruptura de agregados.	<b>62</b>
<b>Figura 2.38.</b> Dependencia de la temperatura vs formación de agregados.	<b>63</b>
<b>Figura 2.39.</b> Sistemas basados en porfirinas y ácidos biliares.	<b>64</b>
<b>Figura 2.40.</b> Acoplamiento azida-alquino (CuAAc).	<b>66</b>
<b>Figura 2.41.</b> Cicloadición tipo Diels-Alder.	<b>67</b>
<b>Figura 2.40.</b> Acoplamiento tiol-eno y tiol-ino.	<b>68</b>
<b>Figura 5.1.</b> Síntesis de 4-( <i>prop-2-1-iloxi</i> )benzaldehído ( <b>1</b> ) and 4-((3,5-bis( <i>prop-2-yn-1-yloxi</i> )benzil)oxy)benzaldehído ( <b>3</b> ).	<b>74</b>
<b>Figura 5.2.</b> Síntesis de TPPh (2H) tetra-alquino ( <b>4</b> ) y TPPh (2H) octa-alquino ( <b>5</b> ).	<b>76</b>
<b>Figura 5.3.</b> Síntesis de TPPh (Zn) tetra-alquino ( <b>6</b> ) y TPPh (Zn) octa-alquino ( <b>7</b> ).	<b>77</b>
<b>Figura 5.4.</b> Síntesis de of 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihidroxi 24-azido-5 $\beta$ -colano ( <b>11</b> ).	<b>78</b>
<b>Figura 5.5.</b> Síntesis de TPPh (Zn) tetra-CA ( <b>12</b> ).	<b>81</b>
<b>Figura 5.6.</b> Síntesis de TPPh (Zn) octa-CA ( <b>13</b> ).	<b>83</b>
<b>Figura 5.7.</b> Síntesis de TPPh (2H) tetra-CA ( <b>14</b> ).	<b>84</b>
<b>Figura 5.8.</b> Síntesis de TPPh (2H) octa-CA ( <b>15</b> ).	<b>85</b>
<b>Figura 6.1.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del compuesto 4-( <i>prop-2-1-iloxi</i> )benzaldehído ( <b>1</b> ).	<b>87</b>
<b>Figura 6.2.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del 4-((3,5-bis( <i>prop-2-yn-1-yloxy</i> )benzyl)oxy)benzaldehído.	<b>88</b>
<b>Figura 6.3.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del TPPh(2H) tetra-alquino ( <b>4</b> ).	<b>89</b>
<b>Figura 6.4.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del TPPh(2H) tetra-alquino ( <b>4</b> ).	<b>90</b>
<b>Figura 6.5.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN de TPPh(2H) octa-alquino ( <b>5</b> ).	<b>91</b>
<b>Figura 6.6.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del TPPh (Zn) tetra-alquino ( <b>6</b> ).	<b>92</b>
<b>Figura 6.7.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del TPPh (Zn) tetra-alquino ( <b>6</b> ).	<b>93</b>
<b>Figura 6.8.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del TPPh (Zn) octa-alquino ( <b>7</b> ).	<b>94</b>
<b>Figura 6.9.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del TPPh (Zn) octa-alquino ( <b>7</b> ).	<b>95</b>
<b>Figura 6.10.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihidroxy 24-azido-5 $\beta$ -colano ( <b>11</b> ).	<b>96</b>

<b>Figura 6.11.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del <i>TPPh (Zn) tetra-CA (12)</i> .	<b>97</b>
<b>Figura 6.12.</b> Espectro DEPT $^{13}\text{C}$ de <i>TPPh (Zn) tetra-CA (12)</i> .	<b>99</b>
<b>Figura 6.13.</b> Espectro MALDI-TOF de <i>TPPh (Zn) tetra-CA (12)</i> .	<b>100</b>
<b>Figura 6.14.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del <i>TPPh (Zn) octa-CA (13)</i> .	<b>101</b>
<b>Figura 6.15.</b> Espectro DEPT $^{13}\text{C}$ de <i>TPPh (Zn) octa-CA (13)</i> .	<b>102</b>
<b>Figura 6.16.</b> Espectro MADI-TOF de <i>TPPh (Zn) octa-CA (13)</i> .	<b>104</b>
<b>Figura 6.17.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del <i>TPPh (2H) tetra-CA (14)</i> .	<b>106</b>
<b>Figura 6.18.</b> Espectro de MALDI-TOF de <i>TPPh (2H) tetra-CA (14)</i> .	<b>107</b>
<b>Figura 6.19.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del <i>TPPh (2H) octa-CA (15)</i> .	<b>108</b>
<b>Figura 6.20.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del <i>TPPh (2H) octa-CA (15)</i> .	<b>109</b>
<b>Figura 7.1.</b> Espectros de absorción de las especies <b>6, 7, 12, 13, 14</b> y <b>15</b> .	<b>111</b>
<b>Figura 7.2.</b> Espectros de emisión de las especies <b>6, 7, 12, 13, 14</b> y <b>15</b> .	<b>112</b>
<b>Figura 8.1.</b> Espectros de absorción de las especies <b>12</b> y <b>13</b> usando una mezcla de disolventes THF/agua.	<b>115</b>
<b>Figura 8.2.</b> Espectros de absorción de las especies <b>12</b> y <b>13</b> usando una mezcla de disolventes THF/hexano.	<b>116</b>
<b>Figura 8.3.</b> Espectros de absorción de las especies <b>12, 13</b> usando una mezcla de disolventes de THF/ $\text{CHCl}_3$ .	<b>117</b>
<b>Figura 8.4.</b> Espectros de absorción de las especies <b>12, 13</b> usando una mezcla de disolventes THF/agua (30:70) línea negra, THF/hexano (30:70) línea roja, THF/cloroformo (30: 70) línea azul y THF (100) línea magenta.	<b>118</b>
<b>Figura 8.5.</b> Espectros de absorción de las especies <b>6, 7, 12</b> y <b>13</b> usando una mezcla de disolventes THF/agua (30:70).	<b>119</b>
<b>Figura 8.6.</b> Espectros de absorción de las especies <b>6, 7, 12</b> y <b>13</b> usando una mezcla de disolventes THF/hexano (30:70).	<b>120</b>
<b>Figura 8.7.</b> Espectros de absorción de las especies <b>12, 13, 14</b> y <b>15</b> usando una mezcla de disolventes THF/agua (30:70).	<b>121</b>
<b>Figura 8.8.</b> Espectros de absorción de las especies <b>12, 13, 14</b> y <b>15</b> usando una mezcla de disolventes THF/hexano (30:70).	<b>122</b>

**Figura 8.9.** Espectros de emisión de las especies **12 y 6** usando una mezcla de disolventes THF/hexano (30:70), THF/agua (30:70), THF/cloroformo (30:70) y THF (100). **123**

**Figura 8.10.** Espectros de emisión de las especies **13 y 7** usando una mezcla de disolventes THF/hexano (30:70), THF/agua (30:70), THF/cloroformo (30:70) y THF (100). **123**

**Figura 8.11.** Efecto de la temperatura en la estabilidad de los agregados en las especies **14 y 15** usando una mezcla de disolventes THF/agua (30:70). **124**

**Figura 8.12.** Efecto de la temperatura en la estabilidad de los agregados en las especies **14 y 15** usando una mezcla de disolventes THF/hexano (30:70). **125**

<b>1. Introducción</b> .....	17
<b>2. Antecedentes</b> .....	19
2.1 Porphirinas .....	19
2.2 Métodos de Síntesis .....	22
2.2.1 Tetramerización de Monopirroles .....	22
2.2.2 Condensación de Pirroles Disustituidos .....	24
2.2.3 Condensación de Intermediarios Dipirrolícos .....	25
2.3 Ácidos Biliares .....	29
2.4 Aplicaciones .....	33
2.4.1 Aplicaciones Basadas en las Motivaciones .....	33
2.4.1.1 Anfítrones Supramoleculares Basados en Ácido Cólico .....	34
2.4.1.2 Síntesis de Bolsillos Moleculares .....	35
2.4.1.3 Síntesis de Canastas Moleculares .....	41
2.4.1.4 Síntesis de Dímeros y Trímeros de Ácido Cólico .....	43
2.4.2 Aplicaciones Basadas en los Resultados .....	45
2.4.2.1 Agregados Supramoleculares .....	45
2.5 Sistemas Basados en Porphirinas y Ácidos Biliares .....	64
2.6 Química Click .....	65
<b>3. Hipótesis</b> .....	69
<b>4. Objetivos</b> .....	71
<b>5. Desarrollo Experimental</b> .....	72
5.1 Condiciones Generales .....	72
5.2 Síntesis de Moléculas Dendríticas .....	72
5.2.1 Síntesis de 4-(prop-2,1-iloxi)benzaldehído (1) .....	72
5.2.2 Síntesis de 4-((3,5-bis(prop-2-in-1-oxy)bencil)oxi)benzaldehído (3) .....	73
5.3 Síntesis de Núcleos de Porphirina .....	74
5.3.1 Síntesis de TPPh(2H) tetra-alquino (4) .....	74
5.3.2 Síntesis de TPPh(2H) octa-alquino (5) .....	75
5.4 Reacción de Metalación de Núcleos de Porphirina .....	76
5.4.1 Preparación de TPPh (Zn) tetra-alquino (6) .....	76
5.4.2 Preparación de TPPh (Zn) octa-alquino (7) .....	77
5.5 Síntesis de 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi 24-azido-5 $\beta$ -colano (11) .....	78
5.5.1 Síntesis del metil 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-ato (8) .....	78
5.5.2 Síntesis de 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Tetrahidroxy-5 $\beta$ -colano (9) .....	79
5.5.3 Síntesis de 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi 24-mesiloxi-5 $\beta$ -colano (10) .....	79
5.5.4 Síntesis de 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi 24-azida-5 $\beta$ -colano (11) .....	80
5.6 Síntesis de Porphirinas Dendríticas .....	80
5.6.1 Síntesis de TPPh(Zn) tetra-CA (12) .....	80
5.6.2 Síntesis de TPP(Zn) octa-CA (13) .....	82
5.7 Reacción de Desmetalación de Moléculas Dendríticas .....	83
5.7.1 Obtención de TPP(2H) tetra-CA (14) .....	83
5.7.2 Obtención de TPP(2H) octa-CA (15) .....	84
<b>6. Resultados</b> .....	86
6.1 Caracterización de 4-(prop-2,1-iloxi)benzaldehído (1) .....	86
6.10 Caracterización de TPPh(2H) tetra-CA (14) .....	105
6.11 Caracterización de TPPh(2H) octa-CA (15) .....	107



---

6.2 Caracterización de 4-((3,5-bis(prop-2-in-1-oxi)bencil)oxi)benzaldehído (3).....	88
6.3 Caracterización de TPPh(2H) tetra-alquino (4).....	89
6.4 Caracterización de TPPh(2H) octa-alquino (5).....	91
6.5 Caracterización de TPPh (Zn) tetra-alquino (6).....	92
6.6 Caracterización de TPPh(Zn) octa-alquino (7).....	94
6.7 Caracterización de 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihidroxy 24-azido-5 $\beta$ -colano (11).....	96
6.8 Caracterización de TPPh(Zn) tetra-CA (12).....	97
6.9 Caracterización de TPPh(Zn) octa-CA (13).....	101
<b>7. Propiedades Fotofísicas .....</b>	<b>110</b>
7.1 Experimentos de Absorción.....	111
7.2 Experimentos de Emisión.....	112
<b>8. Experimentos de Agregación.....</b>	<b>114</b>
8.1 Efecto de la Polaridad Sobre la Formación de Agregados.....	114
8.2 Efecto de las Unidades de Triazol en la Formación de Agregados.....	118
8.3 Efecto de la Metalación Sobre la Formación de Agregados.....	120
8.4 Experimentos de Emisión.....	123
8.5 Efecto de la Temperatura en la Formación de Agregados.....	124
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>126</b>
<b>10. Perspectivas.....</b>	<b>128</b>
<b>Bibliografía</b>	

# 1. Introducción

La creciente demanda de energía y como consecuencia la sobre explotación de las fuentes para su generación, particularmente los yacimientos de carbón y petróleo, tiene en jaque a los gobiernos de todos los países, ya sea por la disminución en sus reservas y más recientemente por los efectos que el uso excesivo de dichos combustibles están teniendo en cuestiones climáticas. La población de diferentes partes del mundo está siendo testigo de estas alteraciones que se presentan en diferentes formas como son: sequías, inundaciones, aumentos en los niveles del mar, calores intensos etc.

Es por esto que actualmente los esfuerzos de la mayoría de los países, están enfocados en la creación de fuentes de energía limpia y cada vez más eficientes. Cabe destacar que el proceso de transición de energías no renovables a energías renovables ha sido un proceso lento pero, algunas causas pueden ser el bajo costo de los combustibles fósiles y la baja eficiencia de los dispositivos fotovoltaicos (son los que le interesan a nuestro grupo de investigación).

Los dispositivos fotovoltaicos son de gran interés para nuestro país ya que la ubicación geográfica hace privilegiado ya que se estima que anualmente inciden en todo el territorio un promedio de 2000 kWh/m<sup>2</sup>. Pero uno de los inconvenientes de las celdas solares basadas en silicio (las más utilizadas) es el peso, la alta pureza con la cual deben de ser fabricadas, el tamaño entre otras; es por esto que en nuestro grupo de investigación hay un gran interés en el desarrollo de nuevos y más eficaces dispositivos fotovoltaicos basados en compuestos orgánicos con los cuales es posible fabricar

celdas solares basadas en pigmentos sensibilizados mejor conocidas por su nombre en inglés Dye-Sensitized Solar Cells.

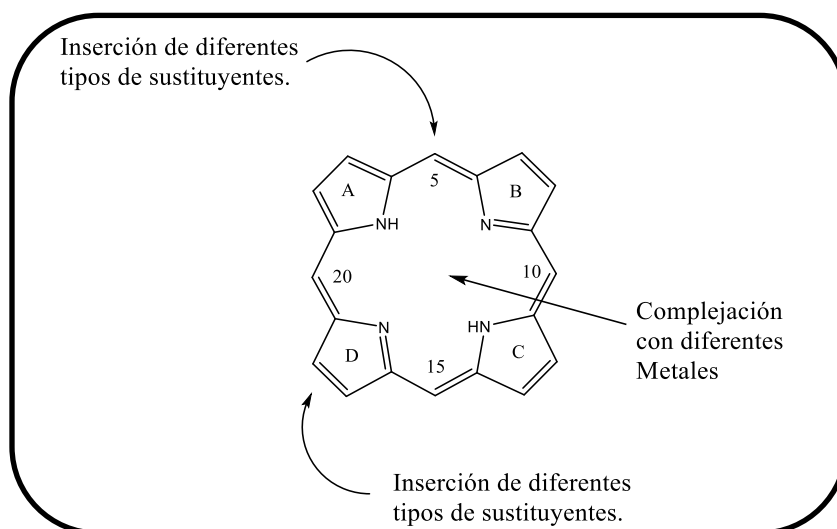
Cabe destacar que muchos de los esfuerzos en este campo han sido encaminados en el desarrollo de este tipo de compuestos pero, por otro lado existen diferentes grupos de investigación que se han enfocado en estudiar los procesos de agregación que muchos pigmentos presentan ¿por qué?, la razón es simple sabemos que tanto las bacterias púrpura como las plantas llevan a cabo los procesos de conversión de energía en una manera muy eficiente, y que esto se realiza por medio de sistemas de agregación en los cuales están involucrados los ciertos pigmentos presentes en estos organismos.

En el presente trabajo se reporta la síntesis y caracterización de una nueva serie de porfirinas dendronizadas anfifílicas que contienen unidades de ácido cólico en su estructura, las cuales son de naturaleza anfifílica. La síntesis se llevó a cabo mediante la estrategia conocida como “química click”. Las porfirinas dendronizadas de caracterizaron mediante espectroscopia  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN, y mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. Se estudiaron las propiedades ópticas de los compuestos obtenidos mediante espectroscopias de absorción y fluorescencia. Se estudió también el fenómeno de agregación en estos compuestos, usando las mismas técnicas espectroscópicas, en función de varios parámetros tales como: temperatura, polaridad del disolvente, metalación y presencia de unidades de triazol. Los resultados obtenidos se discutieron a profundidad comparando con otros compuestos similares reportados en la literatura.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Porfirinas

Las porfirinas son macrociclos formados por cuatro anillos de pirrol que se encuentran unidos por puentes de metino (Figura 2.1). Usualmente estas moléculas son preparadas por condensación de pirrol y aldehído, para lo cual se utiliza un medio ácido como catalizador para finalmente realizar un tratamiento oxidativo. La mayoría de los derivados de porfirinas presentan la apariencia de polvos color púrpura. Estructuralmente, estos macrociclos poseen un sistema de 26 electrones  $\pi$  que se encuentran deslocalizados y que satisface la regla de Hückel. Dicha aromaticidad induce un efecto de corriente anular en todo el macrociclo, y como resultado los espectros de  $^1\text{H}$  RMN muestran a los protones de la periferia (protones de la posición meso y los protones  $\beta$ -pirrólicos) en una zona de campo bajo (entre 6-9 ppm relativo a la posición del TMS). Por otro lado, los protones pirrólicos internos NH se encuentran en una zona de campo alto (-2.5 ppm). Los electrones  $\pi$  son responsables de las propiedades ópticas, electrónicas, magnéticas, redox, catalíticas, de auto-ensamble y algunas más. Como consecuencia las porfirinas han sido el foco de atención de muchos investigadores, ya que las propiedades antes mencionadas, pueden ser fácilmente moduladas al cambiar la naturaleza del ambiente que rodea a dichos macrociclos, por lo que un campo de aplicación ha sido la fabricación de nanoarquitecturas sensibles<sup>1</sup>.



**Figura 2.1.** Estructura general de una porfirina.

Existen derivados de la porfirina como el clorin y el corrol que tienen funciones biológicas importantes (e.g., la hemoglobina para el transporte de oxígeno, la clorofila para la fotosíntesis, los citocromos y la vitamina B<sub>12</sub> tienen un papel como sustancias fisiológicas activas). Otra característica que hace interesantes a las porfirinas, es la capacidad de formar ensamblajes supramoleculares bien organizados (e.g., nanoestructuras tipo antena de clorofila en sistemas fotosintéticos). Es por esto que un estudio más profundo de los mecanismos de autoensamblaje, así como de sus aplicaciones, puede significar un gran avance en el campo de la conversión de energía<sup>2</sup>.

Otra de las características de las porfirinas, se basa en los niveles electrónicos de sus electrones  $\pi$ , ya que en solución éstos exhiben una banda de absorción denominada Banda de Soret (Figura 2.2) localizada entre 400-500 nm, la cual alcanza un coeficiente de absorción molar de  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  y que se debe a la transición  $S_2 \rightarrow S_0$ . Adicional a la banda de Soret, los espectros de absorción de las porfirinas muestran una serie de

bandas menos intensas que se encuentran en un intervalo de 500-700 nm. Dichas bandas han sido denominadas bandas Q y se deben a la transición  $S_1 \rightarrow S_0$ . Debido a la ausencia de simetría, las porfirinas base libre presentan cuatro bandas Q, mientras que al aumentar la simetría del macrociclo como es el caso de las porfirinas metaladas sólo se observan dos. En lo que respecta al espectro de emisión, las porfirinas muestran un espectro de fluorescencia con máximos en un rango de 600-800 nm (Figura 2.2) y el rendimiento cuántico puede llegar a valores de 10%<sup>3</sup>. El proceso de fosforescencia es muy débil excepto para los complejos de platino.

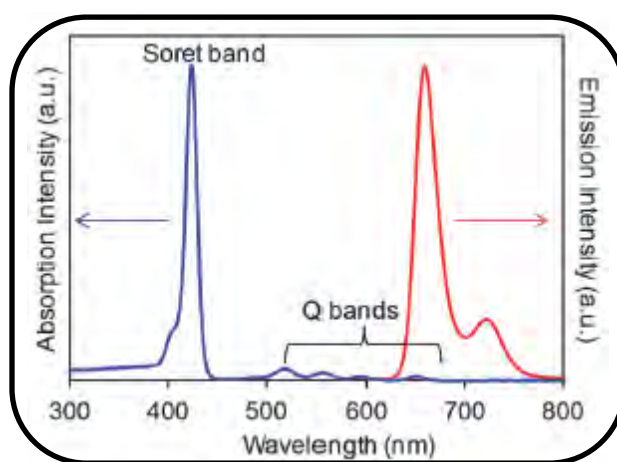


Figura 2.2. Espectros de absorción y emisión de porfirina.

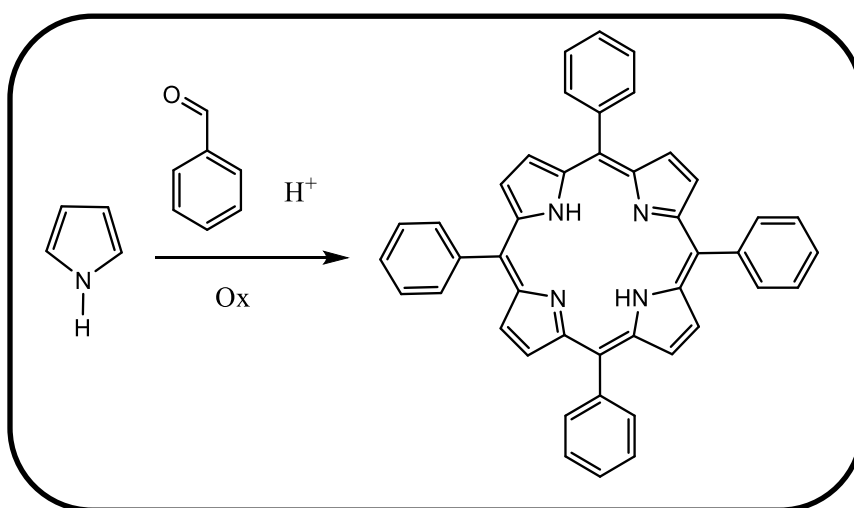
## 2.2 Métodos de Síntesis

### 2.2.1 Tetramerización de Monopirroles

Los primeros ensayos en los que se emplearon pirrol y aldehído para la síntesis de porfirinas datan de 1936 y fueron realizados por Rothemund y colaboradores, quienes utilizaron pirrol, benzaldehído y piridina a una temperatura de 150 °C. El inconveniente de esta técnica radica principalmente en los bajos rendimientos por las altas

temperaturas, que a su vez limitaban el número de aldehídos que se podían emplear (Figura 2.3)<sup>4</sup>. Posteriormente, Adler y Longo desarrollaron un método, el cual empleaba ácido propiónico a reflujo. Los rendimientos bajo estas condiciones aumentaron levemente hasta el 20%.

La estrategia más reciente fue desarrollada por Lindsey y las condiciones emplean cloroformo o diclorometano como medio de reacción, un catalizador ácido (ácido trifluoroacético o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ) y un agente oxidante (DDQ o p-cloranilo). La ventaja de esta técnica radica en las condiciones relativamente suaves y por lo tanto, la cantidad de aldehídos que se pueden utilizar es mayor en comparación con las dos técnicas anteriores<sup>4</sup>.



**Figura 2.3.** Síntesis de porfirinas vía tetramerización de monopirroles.

Cabe destacar que los métodos antes mencionados sirven para obtener porfirinas simétricas y asimétricas, pero el producto mayoritario es el primero, mientras que la especie asimétrica es un producto minoritario. La elección de cualquiera de las técnicas

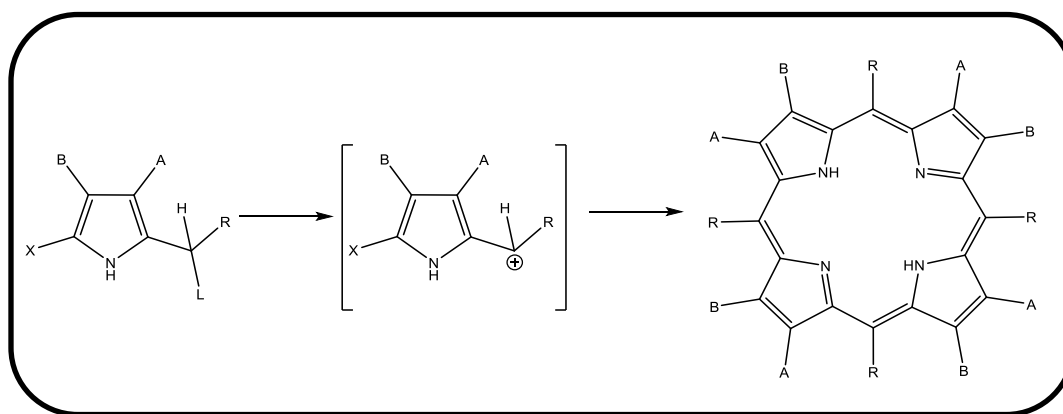
anteriores dependerá principalmente de la escala en la cual se trabaje, ya que el método de Lindsey al requerir condiciones anhidras y de alta dilución lo hace una buena opción para una escala a nivel laboratorio. Por otro lado, las condiciones reportadas por Adler y Longo, son ideales para ser empleadas a nivel industrial.

### **2.2.2 Condensación de Pirroles Disustituídos**

Esta técnica se basa en la condensación “head-to-tail” de pirrol, bajo condiciones ácidas. La eficacia y rendimiento de este proceso dependen principalmente de la estabilidad, y reactividad de la especie intermediaria. Es por esto que las especies X y L juegan un papel fundamental en el mecanismo de reacción, L debe ser un buen grupo saliente, mientras que X (H o CO<sub>2</sub>H) deben de ser grupos que reaccionen fácilmente ante condiciones de eliminación (descarboxilación). Las condiciones de esta reacción, permiten que aunque los sustituyentes A y B del pirrol sean diferentes, se obtenga un sólo producto (Figura 2.4).

La mezcla de reacción debe ser calentada a 160-170 °C y los rendimientos son relativamente aceptables (46%). Sin embargo, de acuerdo a los resultados encontrados por Siedel y Winkler, cuando se utilizan pirroles en donde cualquiera de las posiciones A o B no están sustituidas, la reacción no se llevaba a cabo.

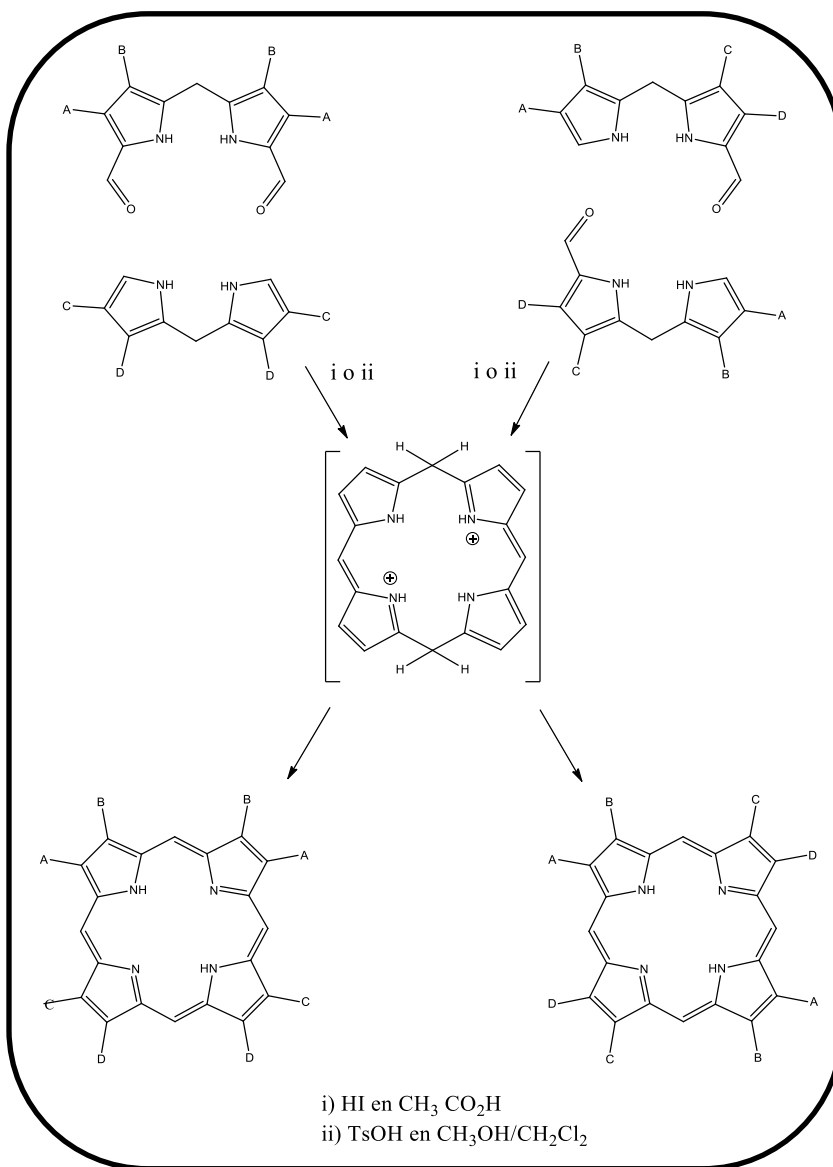




**Figura 2.4.** Síntesis de porfirinas vía condensación de pirroles.

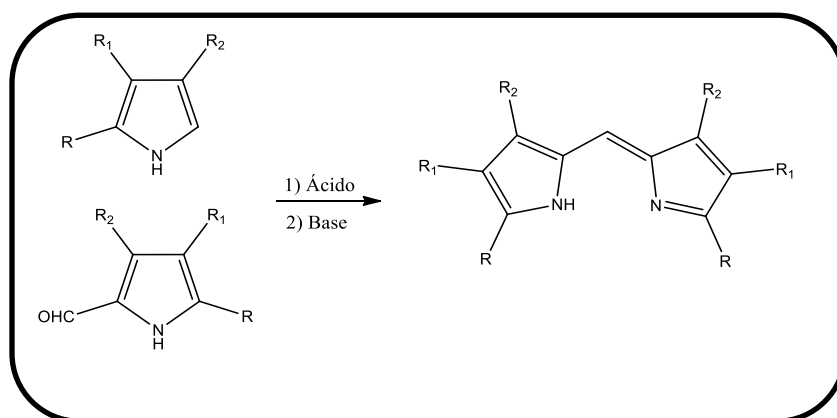
### 2.2.3 Condensación de Intermediarios Dipirrólicos

Esta metodología es útil para la formación de porfirinas que se encuentran sustituidas asimétricamente, así como porfirinas que tienen simetría en una o en las dos mitades de la molécula (Figura 2.5). Para la obtención de las porfirinas mediante esta técnica, se emplean dos tipos de intermediarios dipirrólicos: dipirrometenos y dipirrometanos.



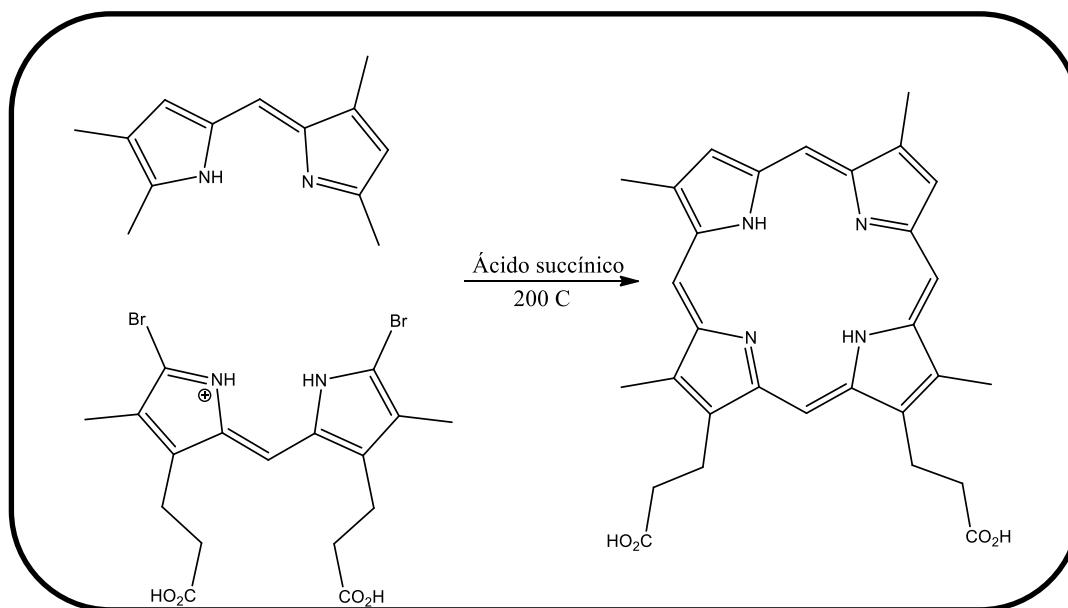
**Figura 2.5.** Síntesis de porfirinas vía condensación de dipirrometanos o dipirrometenos.

El método que emplea dipirrometenos fue desarrollando por Hans Fischer; y estos precursores pueden estar sustituidos en la posición  $\alpha$ . La síntesis de dipirrometenos se lleva a cabo en condiciones drásticas, por lo que su uso como precursores de porfirinas se ve limitado por los bajos rendimientos en su obtención<sup>5</sup> (Figura 2.6).



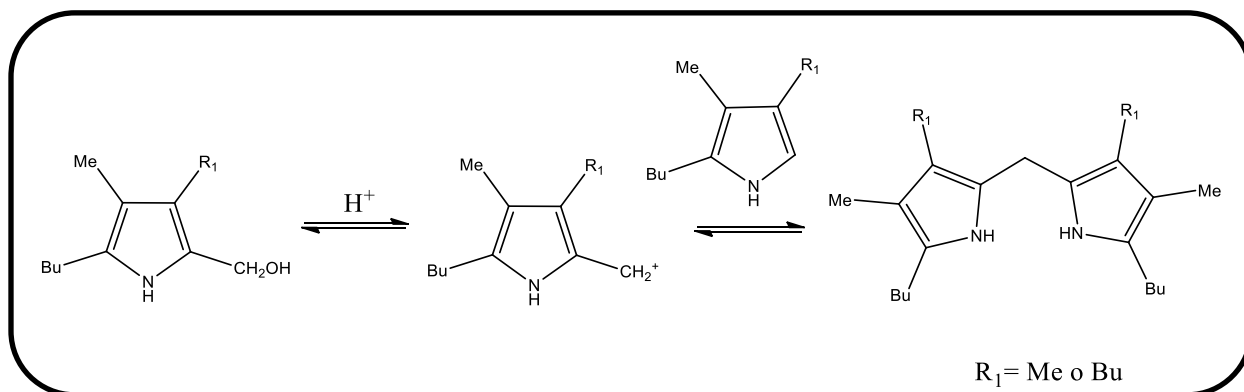
**Figura 2.6.** Síntesis de dipirrometenos.

Tras la síntesis del dipirrometeno, el siguiente paso es la autocondensación de los mismos, para lo cual se emplea un medio ácido, generalmente ácido succínico y temperaturas mayores a  $200\text{ }^\circ\text{C}$  (Figura 2.7).



**Figura 2.7.** Síntesis de porfirinas por medio de condensación de dipirrometenos.

Una desventaja de usar dipirrometenos como intermediarios, es su poca estabilidad en medios ácidos. Debido a esto, MacDonald reportó la síntesis de porfirinas usando como intermediarios dipirrometanos (Figura 2.8).<sup>6</sup>



**Figura 2.8.** Síntesis de dipirrometanos.

Tras la obtención del dipirrometano, el siguiente paso es la condensación de los mismos, para lo cual se utilizan condiciones ácidas y finalmente un proceso de oxidación (Figura 2.9).

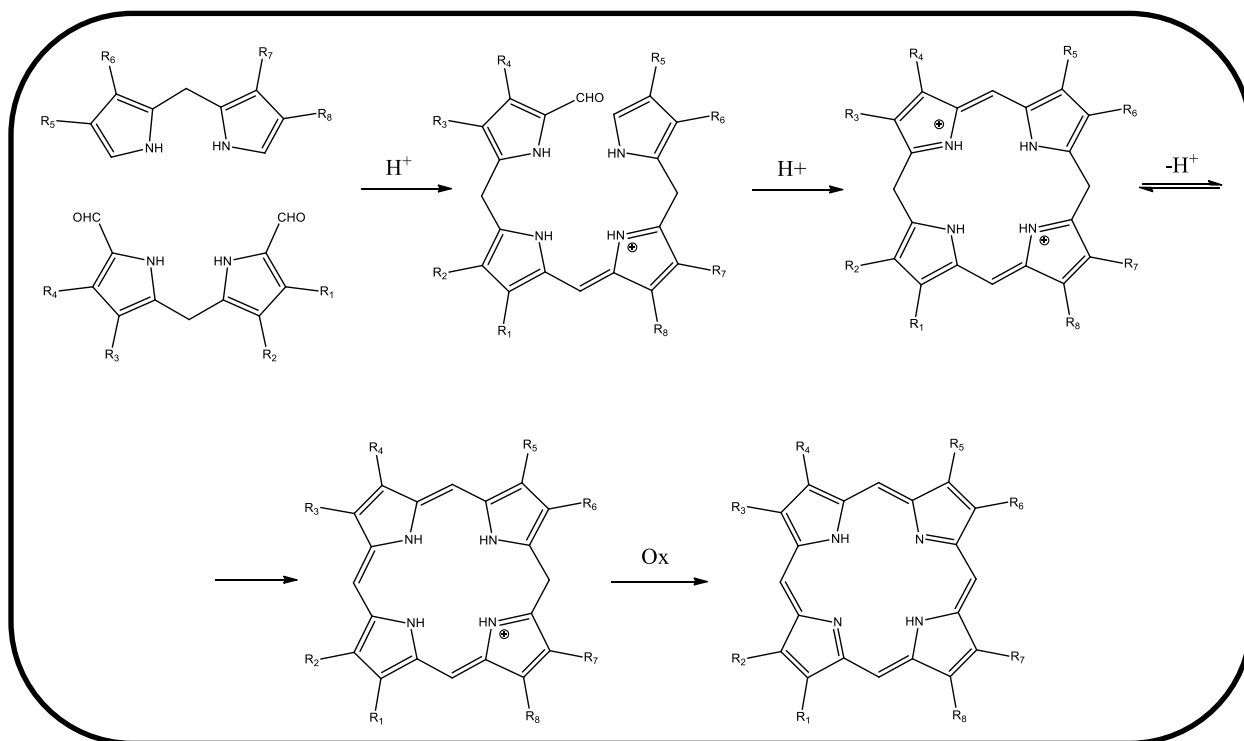


Figura 2.9. Síntesis de porfirinas por medio de condensación de dipirrometanos.

### 2.3 Ácidos Biliares

Los ácidos biliares son compuestos naturales que se sintetizan en el hígado y cuya molécula precursora es el colesterol; se almacenan en la vesícula biliar y se liberan en el intestino delgado para así facilitar la digestión de grasas y lípidos. Posteriormente, regresan al hígado al ser absorbidos a través de la membrana del íleo; este proceso se denomina metabolismo enterohepático<sup>7</sup>.

Los ácidos biliares están formados por un núcleo rígido compuesto por tres anillos de seis miembros (A, B y C) y un anillo de cinco miembros (D), así como una cadena alifática (Figura 2.10).

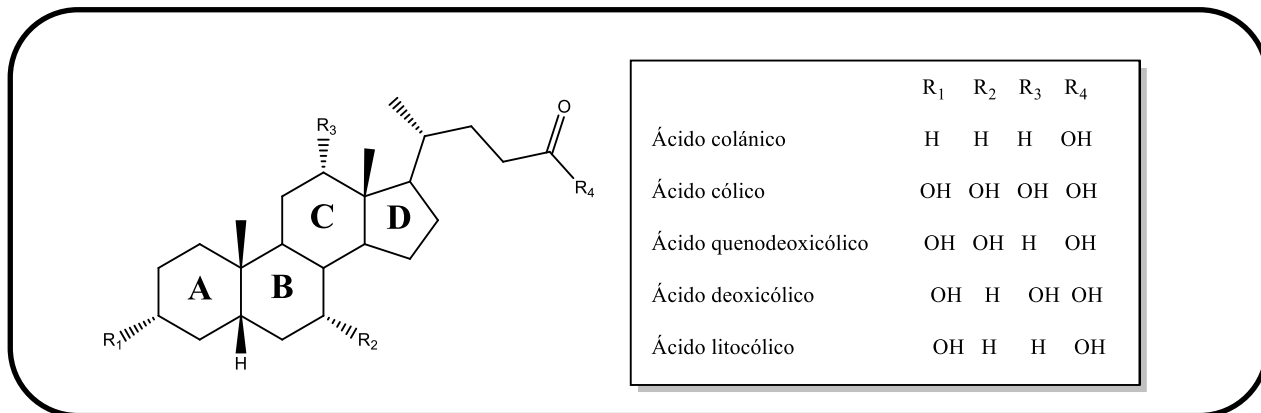


Figura 2.10. Estructura general de los principales ácidos biliares.

Una característica que ha hecho que los ácidos biliares sean ampliamente utilizados en la ciencia de los materiales, radica en la estereoquímica de la unión entre los anillos A y B. Los principales ácidos biliares tienen una configuración *cis* en esta unión, aunque algunas especies poseen una configuración *trans*. Como consecuencia de la configuración *cis* entre la unión de los anillos A y B, los ácidos biliares adoptan una forma curva, la cual confiere a estas especies una parte hidrofílica (superficie alfa) y una parte hidrofóbica (superficie beta)<sup>8</sup> (Figura 2.11).

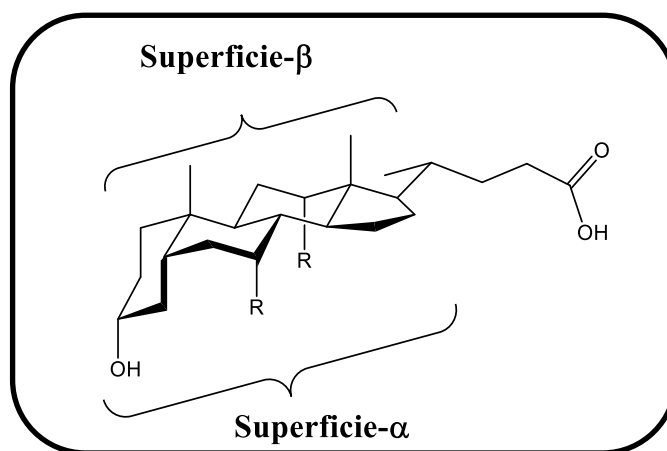


Figura 2.11. Configuración espacial de los ácidos biliares.

La biosíntesis de los ácidos biliares requiere 17 enzimas individuales y se produce en múltiples compartimentos intracelulares que incluyen el citosol, el retículo endoplásmico, las mitocondrias y los peroxisomas (Figura 2.12). El primer paso es la hidroxilación del colesterol (Figura 2.12 A) en la posición 7, reacción que se lleva a cabo por la  $7\alpha$ -hidroxilasa. El producto de esta reacción ( $7\alpha$ -Hydroxy colesterol) (Figura 2.12 B) es convertido en un intermediario clave, la colest- $7\alpha$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-ona (Figura 2.12 C) por medio de dos pasos, una isomerización y posteriormente una reducción. En este punto las reacciones que siguen pueden desviarse hacia la generación del ácido cólico o quenodeoxicólico. Posteriormente, el carbono 12 es hidroxilado, para después reducirse estereoselectivamente y generar el esqueleto del ácido biliar- $5\beta$ . El segundo paso clave se cree que se lleva a cabo en la mitocondria y es promovido por la P-450 hidroxilasa, que promueve la hidroxilación del carbono 27 y posteriormente la formación de ácido carboxílico en el mismo carbono. Después, una ruptura oxidativa en el carbono 27 para generar así una estructura de 24 carbonos; este paso está mediado por las enzimas peroxisomales, con lo que se genera la estructura de 24 carbonos del ácido biliar. Por último, los ácidos biliares son transformados en sus conjugados (glicina y taurina) por medio de aciltransferasas<sup>9</sup>.

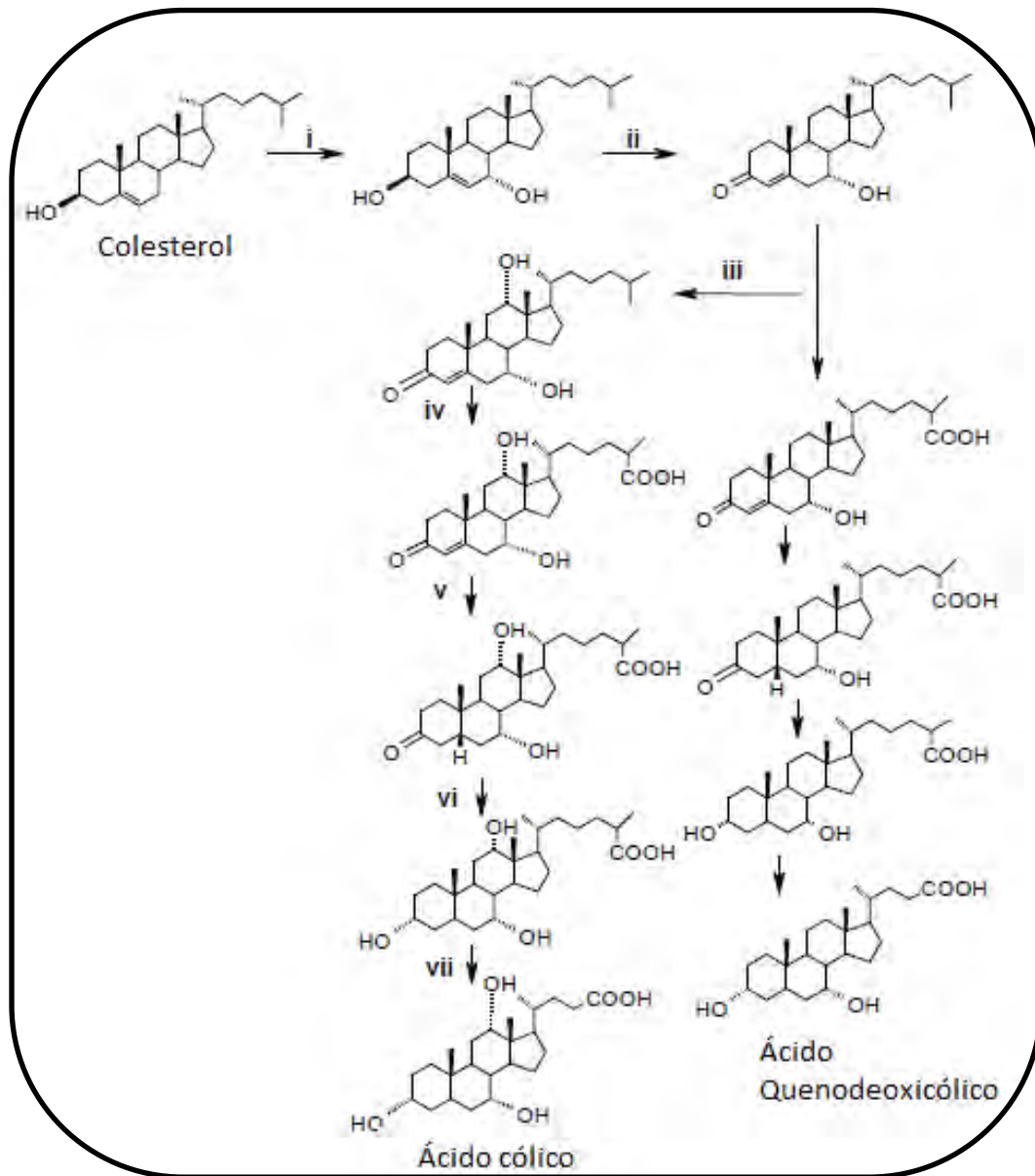


Figura 2.12. Biosíntesis de ácidos biliares.

## 2.4 Aplicaciones

Llegando a este punto cabe señalar al lector que hablar de aplicaciones de porfirinas y ácidos biliares involucraría un análisis exhaustivo de todos y cada uno de los campos tanto en materiales, medicina, catálisis y otros, en los cuales estos dos sistemas han



encontrado gran aceptación por parte de la comunidad científica, por lo tanto el tema de aplicaciones será abordado tomando en cuenta dos puntos:

- Motivaciones que originaron el desarrollo de este trabajo (desarrollo de un sistema huésped-anfitrión).
- Aplicaciones basadas en los resultados obtenidos (agregación de sistemas macrocíclicos).

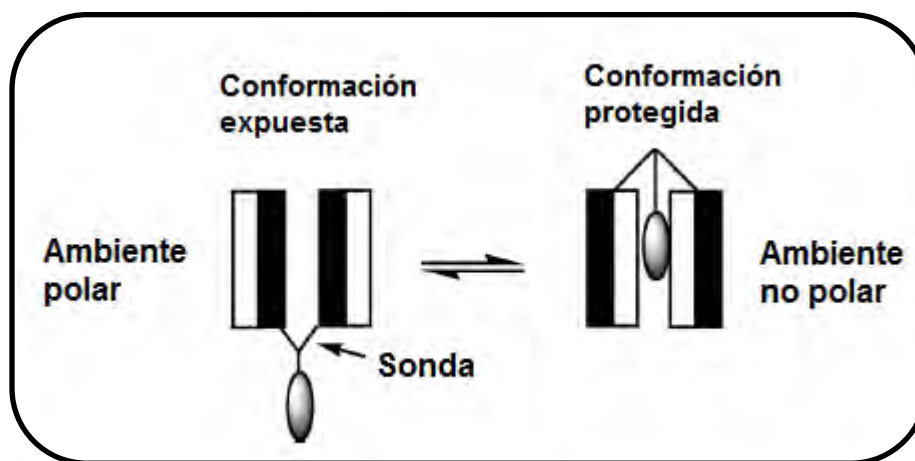
### **2.4.1 Aplicaciones Basadas en las Motivaciones**

Al inicio de este proyecto nos propusimos diseñar dos sistemas basados en porfirinas y ácido cólico, con el objetivo de emplearlos como anfitrión supramolecular o “supramolecular host”. La definición de anfitrión o “host” es la siguiente: es una molécula orgánica o ión cuyos sitios convergen en un complejo, por otro lado el huésped o “guest” se define como cualquier molécula o ión cuyos sitios de unión divergen en el complejo. Las interacciones que hacen posible la unión entre un anfitrión “host” y un huésped “guest” son variadas (interacciones de van der Waals, puentes de hidrógeno, etc.) y es por esto que estos sistemas han captado la atención de muchos grupos de investigación, ya que es posible cambiar el tipo de interacción entre ambos sistemas o también podemos modular la respuesta y hacer sistemas sensibles a la temperatura, polaridad de disolvente, pH, fuerza iónica, etc<sup>10</sup>.

#### **2.4.1.1 Anfitriones Supramoleculares Basados en Ácido Cólico**

Como ya se mencionó anteriormente una de las principales características del ácido cólico es su anfifilicidad, la cual es una consecuencia tanto de los grupos OH, situados en parte cóncava de la molécula, como de los grupos metilo presentes en la zona

convexa de la misma. Esta propiedad hace que los arreglos supramoleculares basados en unidades de ácido cólico sean sensibles a cambios en la naturaleza del disolvente. Por lo tanto es posible construir sistemas que en un ambiente polar, sean capaces de orientar al grupo hidrofílico hacia el exterior del arreglo, mientras que en sistemas no polares el arreglo hidrofóbico es quien está orientado hacia el exterior<sup>11</sup> (Figura 2.13).



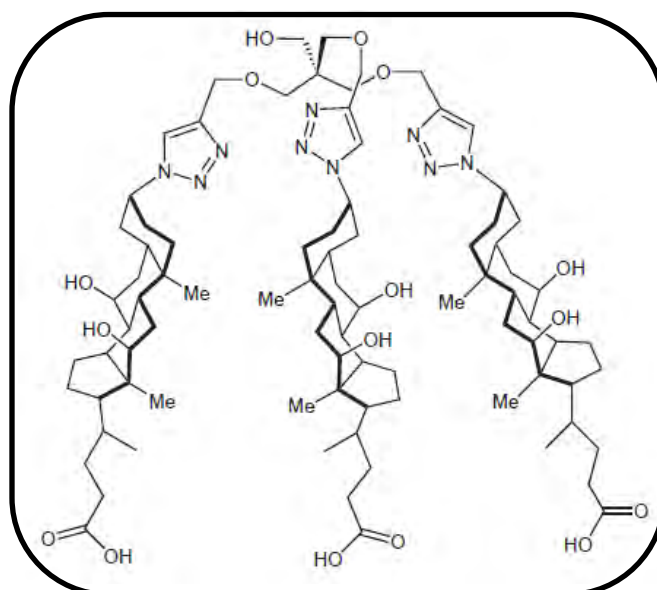
**Figura 2.13.** Esquema de inversión de sistemas supramoleculares basados en ácido cólico.

Como se puede observar, independientemente de la naturaleza del disolvente en la estructura se encuentra una cavidad que puede ser ocupada por una especie que tenga un carácter hidrofóbico o hidrofílico, haciendo que las estructuras basadas en ácido cólico puedan ser utilizadas como acarreadores de sondas, canales iónicos supramoleculares o incluso en química ambiental.

Con esto en cuenta, diversos grupos de investigación han desarrollado sistemas que han sido denominados como bolsillos moleculares o en algunos casos canastas moleculares, pero en ambos sistemas el principio es el mismo, es decir, obtener una respuesta en el sistema cuando cambiamos la naturaleza del disolvente.

### 2.4.1.2 Síntesis de Bolsillos Moleculares

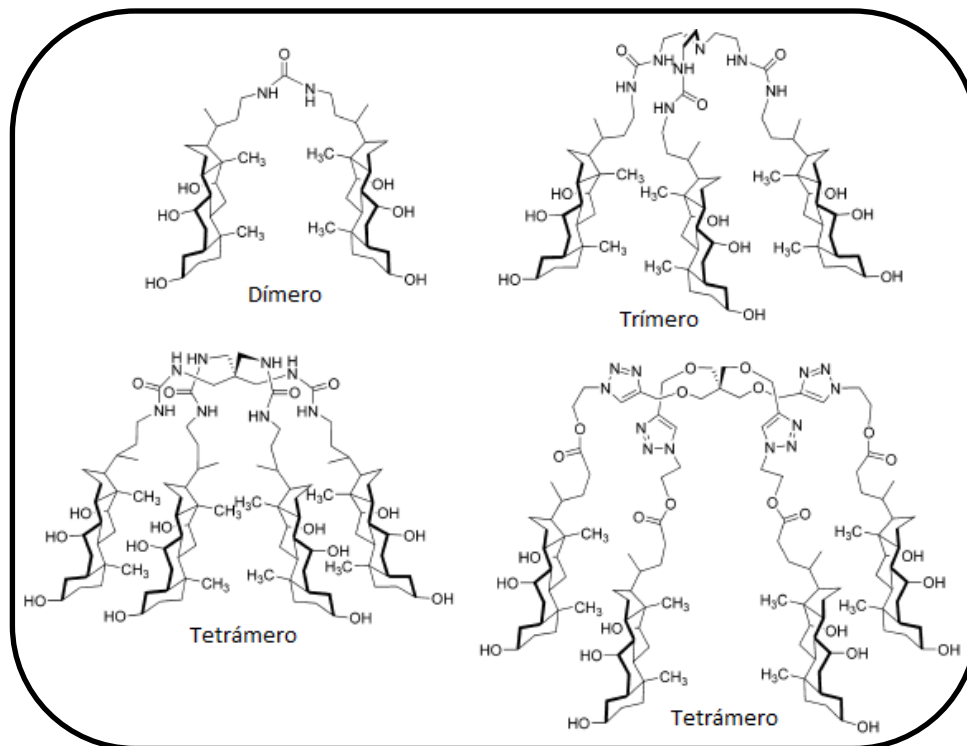
El grupo de investigación del profesor Xiao Xia Zhu de la Universidad de Montreal ha desarrollado diferentes sistemas basados en unidades de ácido cólico y de igual forma ha comprobado las propiedades anfífilas de los mismos.



**Figura 2.14.** Derivado anfífilico de ácido cólico<sup>12</sup>.

La Figura 2.14 muestra la primera estructura reportada por el grupo del profesor Zhu, en la cual se utilizó un núcleo de pentaeritritol que contiene tres unidades de ácido cólico<sup>12</sup>.

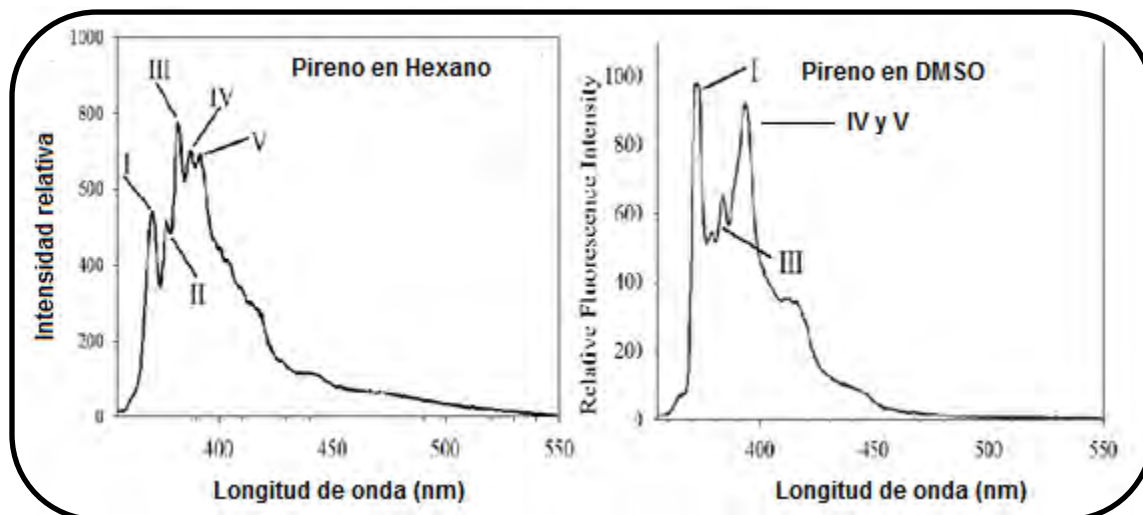
Posteriormente, el mismo grupo de investigación desarrolló una serie de compuestos con dos, tres y cuatro unidades de ácido cólico (Figura 2.15). El objetivo de este trabajo fue obtener sistemas que tuvieran una cavidad más grande y por lo tanto hacer sistemas selectivos a sondas de tamaño diferente<sup>13</sup>.



**Figura 2.15.** Dímero, trímero y tetrámeros basados en ácido cólico<sup>13</sup>.

Para demostrar el cambio en la conformación de las estructuras antes mencionadas, se realizaron experimentos de inclusión en los cuales se utilizó como sonda fluorescente pireno, que es un núcleo aromático policíclico, ampliamente utilizado en diferentes campos debido a sus propiedades fotofísicas, además de que puede formar interacciones no covalentes. El pireno es un componente importante en dispositivos electrónicos orgánicos, como transistores y OLEDs. También ha sido ampliamente utilizado como foto-sensor supramolecular. El espectro de fluorescencia presenta cinco señales intensas que se denominan bandas I, II, III, IV y V, localizadas en 375, 379, 385, 395 y 410 nm, respectivamente y que han sido asignadas para el monómero de pireno<sup>14</sup>.

Al modificar la naturaleza del disolvente el espectro de emisión del pireno se modifica de la siguiente forma (Figura 2.16).



**Figura 2.16.** Espectro de emisión de pireno en medio no polar (Izquierda) y en medio polar (Derecha).

En la Figura anterior podemos observar que en un medio no polar, las cinco señales se encuentran bien definidas, mientras que al cambiar a un medio polar, la banda I muestra un aumento en la intensidad, mientras que la banda III disminuye su intensidad en lo que respecta a las bandas IV y V, éstas se juntan con lo que es casi imposible diferenciarlas.

Teniendo esto en consideración Zhu *et al.* efectuaron los experimentos de inclusión usando los compuestos mostrados en la Figura 2.15 y se encontraron los siguientes resultados<sup>12</sup> (Figura 2.17):

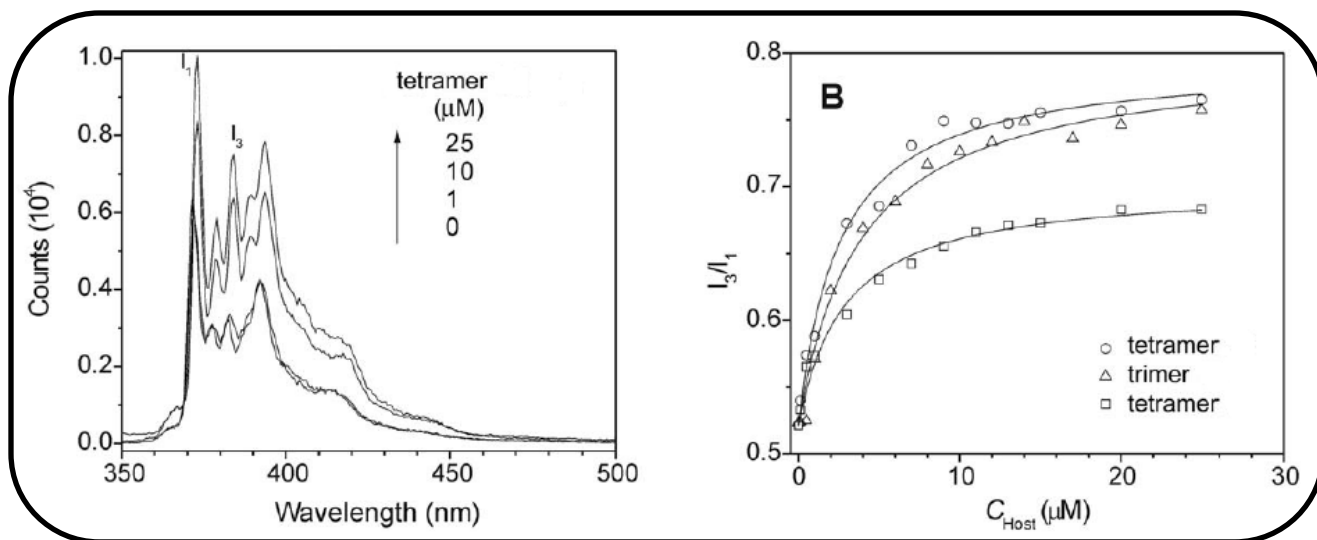


Figura 2.17. Resultados de experimento de inclusión en medio acuoso, Espectro de emisión de pireno (Izquierda) y relación  $I_3/I_1$  (Derecha).

Posteriormente, usando una sonda hidrofílica<sup>15</sup> (sal sódica de 8-hidroxipireno “HPTS”), el mismo grupo de investigación probó las propiedades anfífilas del mismo trímero (Figura 2.18).

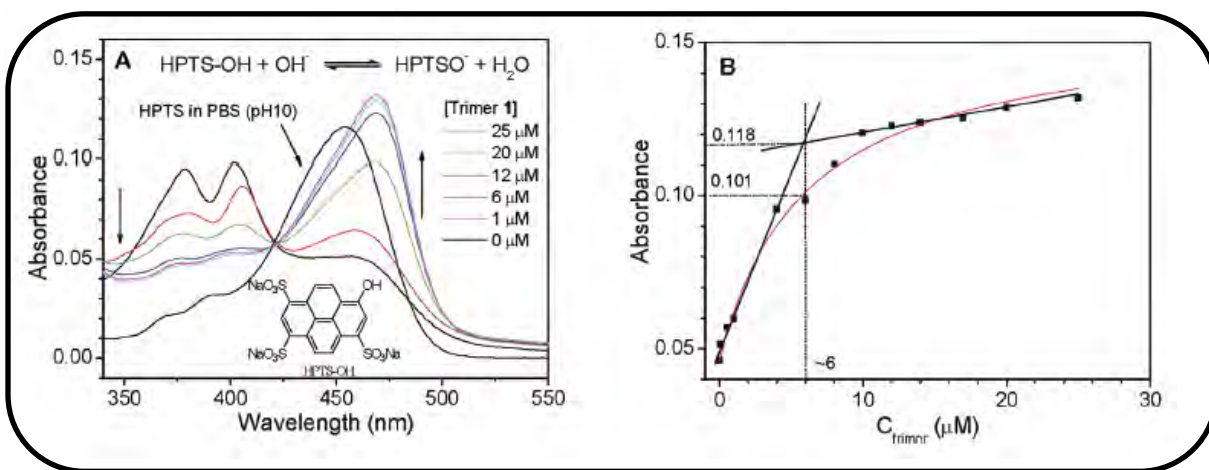
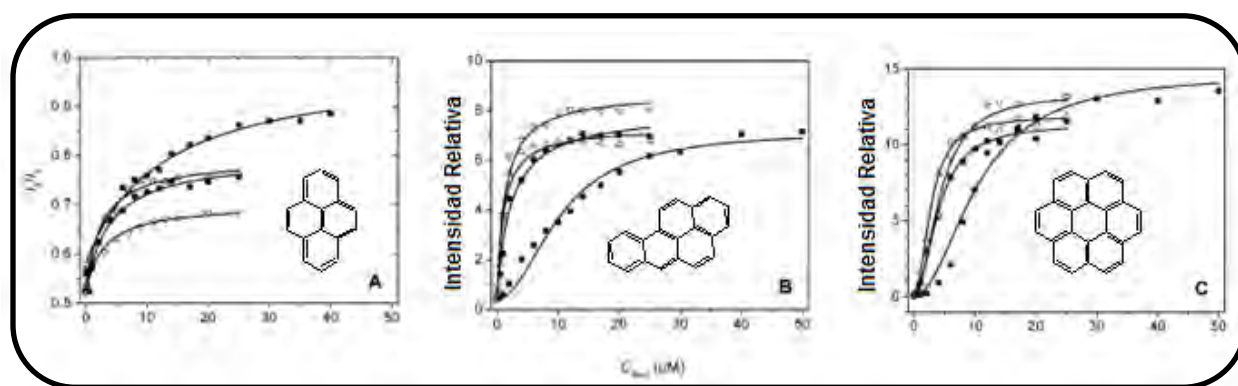


Figura 2.18. Experimento de hidrofílicidad del trímero, Espectro de emisión de la sal sódica del pireno (Izquierda) y relación de absorbancia en función de la concentración (Derecha).

El mayor indicativo de la interacción entre la sonda y la cavidad hidrofílica es el corrimiento del máximo de absorción situado en 450 nm para la especie  $HPTS-O^-$

cuando no hay presencia del trímero, pero conforme se adicionan alícuotas del mismo hay un desplazamiento hacia el rojo, lo que es una evidencia de que el HPTSO<sup>-</sup> se está desplazando hacia la cavidad hidrofílica formada por el trímero.

En un tercer experimento, el mismo grupo de investigación utilizó las tres diferentes estructuras mostradas en la figura 2.15 (dímero, trímero y tetrámero). El objetivo fue mostrar la inclusión de tres tipos de sondas fluorescentes que tienen tamaños diferentes, para lo cual se utilizó pireno, benzopireno y coroneno<sup>13</sup>; los resultados se muestran en la Figura 2.19.



**Figura 2.19.** Experimento de inclusión, Pireno (A), Benzopireno (B) y Coroneno. Las líneas con cuadrados muestran la concentración de dímero, las líneas con círculo muestran la concentración de trímero y las de triángulo muestran la concentración de tetrámero.

Como se puede observar, el comportamiento del experimento de inclusión es el mismo que en los anteriores, es decir, hay un movimiento de las diferentes sondas hacia la cavidad hidrofóbica, tan pronto se va incrementando la concentración de las especies huésped. Lo que indica que dichas estructuras pueden alojar sondas de diferentes tamaños con una buena afinidad.

#### 2.4.1.3 Síntesis de Canastas Moleculares

Otro tipo de estructuras supramoleculares basadas en ácido cólico son los reportados por el profesor Zhao *et al.*<sup>16 17</sup> que nombra como canastas moleculares (Figura 2.20).

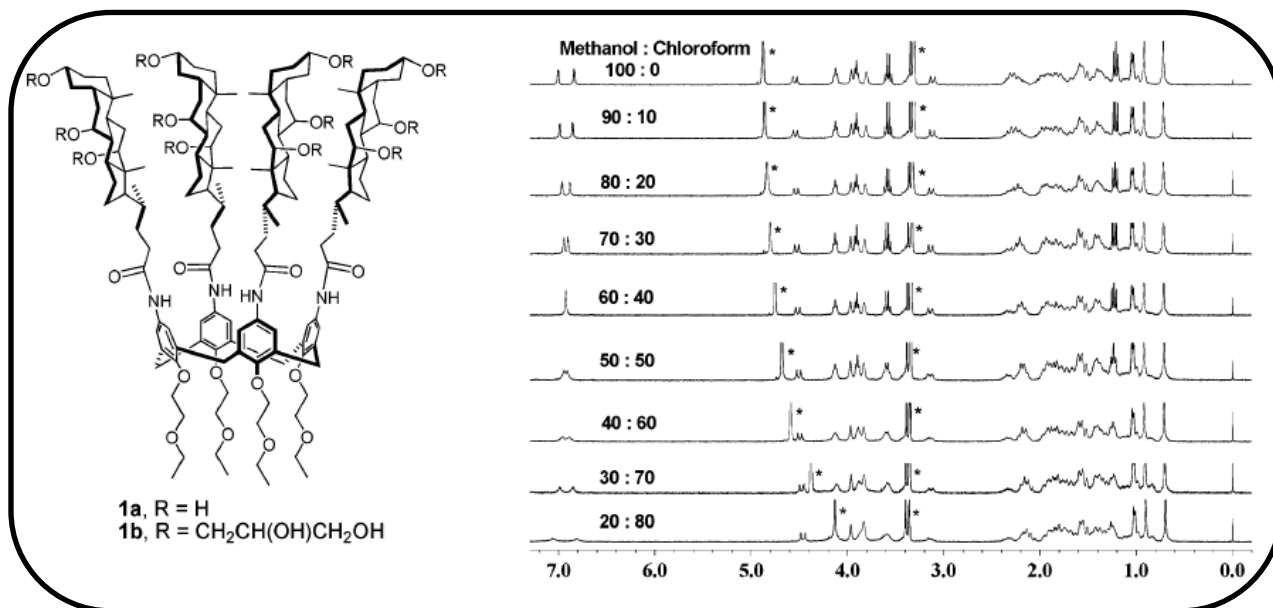


Figura 2.20. Estructura de canasta molecular y experimento de reversibilidad monitoreado por RMN.

Zhao realizó experimentos de RMN con el objetivo de demostrar la reversibilidad de la canasta molecular, al ir incrementando la proporción de metanol. Se postuló que en un medio no polar como el cloroformo, se favorece la conformación con la cara  $\alpha$  expuesta, mientras que al ir incrementando la polaridad del medio (añadiendo metanol) la cara  $\beta$  es la que se expone. Esto se confirma, ya que cuando el porcentaje de metanol alcanza el 60%, los protones aromáticos son equivalentes, resultando una sola señal y conforme se incrementa el % de metanol estos dos protones se desdoblan en dos señales que tienen la misma intensidad y presentan una constante de acoplamiento similar a la reportada para los protones *meta* en un sistema aromático. Debido a que las aminas aromáticas secundarias adoptan una conformación *trans*, se

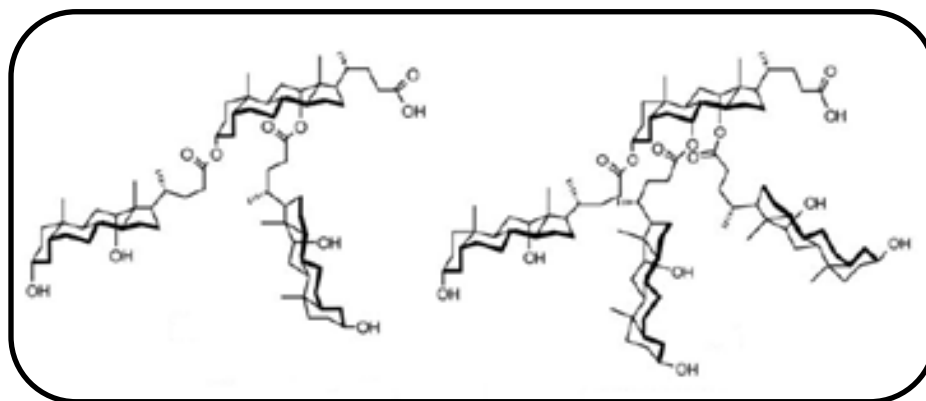


creo que el desdoblamiento es resultado de un impedimento en la rotación del nitrógeno.

Con estos resultados se propone que el compuesto señalado como **1a** adopta una conformación de micela, en disolventes polares y en disolventes no polares la conformación adoptada es de una micela invertida. Es por esto que en un ambiente principalmente polar el disolvente prefiere interaccionar con la cara  $\alpha$ , lo que provoca que las caras  $\beta$  se agreguen intramolecularmente.

#### 2.4.1.4 Síntesis de Dímeros y Trímeros de Ácido Cólico

Los siguientes sistemas han sido desarrollados por el profesor Maitra *et al.*<sup>18</sup>. (Figura 2.21)

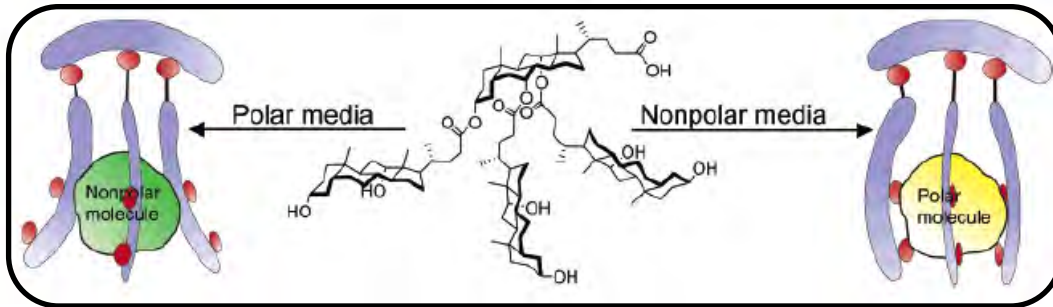


**Figura 2.21.** Sistemas moleculares diseñados por el profesor Maitra.

El grupo de trabajo del profesor Maitra fue uno de los primeros en utilizar un núcleo de ácido cólico, funcionalizado con dos o tres unidades de ácido cólico. Una vez obtenidos estos sistemas, él realizó los experimentos de inclusión para así comprobar su

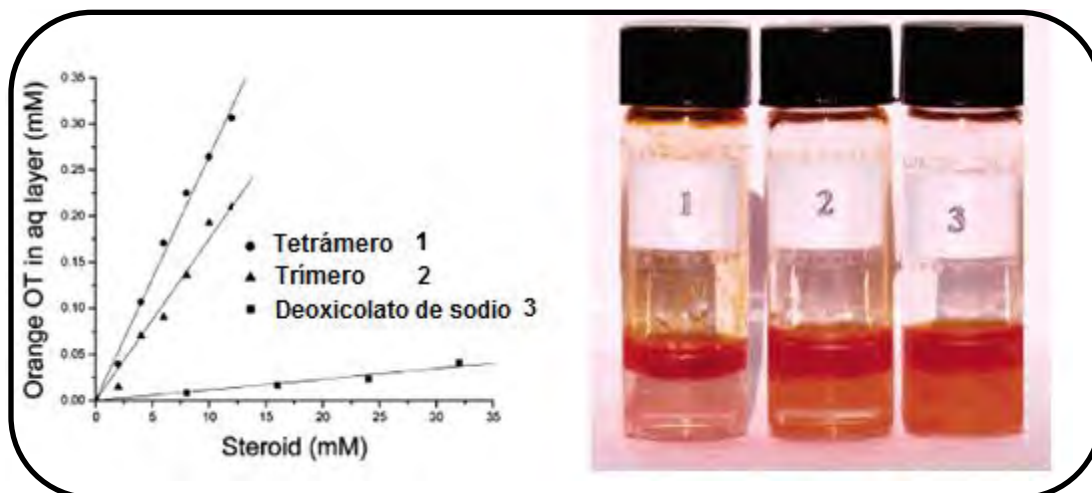
reversibilidad, para lo cual utilizó dos sondas una no polar (Naranja de OT) y otra polar (sal sódica de rojo cresol).

La siguiente Figura ejemplifica el experimento realizado para evaluar las propiedades anfifílicas (Figura 2.22).



**Figura 2.22.** Interacción entre dendrímero y sondas no polares y polares.

De acuerdo a los resultados, se observó que al incrementar la concentración de la especie dendrítica en la fase acuosa, la cantidad de pigmento que se logra extraer se incrementa linealmente (Figura 23).



**Figura 2.23.** Gráfica de concentración de naranja de OT (mM) extraída vs concentración de dendrímero e imagen del proceso de extracción.

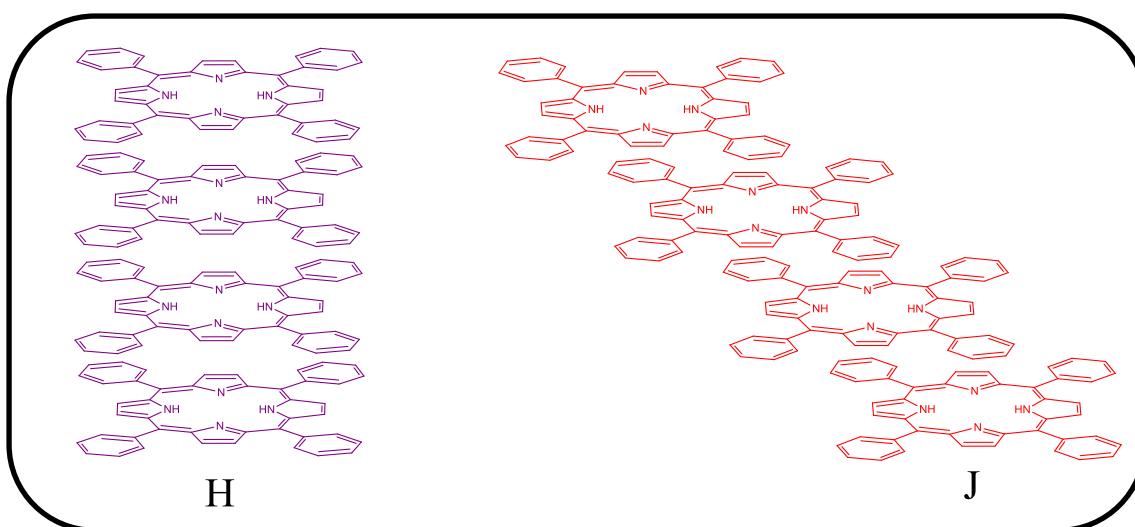
Con estos resultados, se corrobora que los dendrones son capaces de formar una cavidad hidrofóbica para así hospedar a la sonda hidrofóbica, cuando ésta se encuentra en un medio polar, ya que en ausencia de cualquier dendrón no se observa el proceso de extracción.

## 2.4.2 Aplicaciones Basadas en los Resultados

En este apartado, hablaremos de los estudios realizados en materia de agregados moleculares, esto debido a que los resultados encontrados durante la realización de este trabajo nos llevaron a un estudio de los procesos de agregación que se llevan a cabo en los sistemas porfirínicos.

### 2.4.2.1 Agregados Supramoleculares

La asociación de pigmentos, ya sea en solución o en la interface sólido-líquido, es un proceso que se lleva a cabo con mucha frecuencia en la química de pigmentos. La principal razón de esto son las diferentes fuerzas de interacción que existen en las diferentes especies, ya sea a través de interacciones no covalentes (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y electroestáticas, fuerzas de van der Waals). Tomando en cuenta los desplazamientos en el espectro de absorción se han propuesto dos tipos de agregados (Figura 2.24).



**Figura 2.24.** Modelos de agregados supramoleculares propuestos H y J.

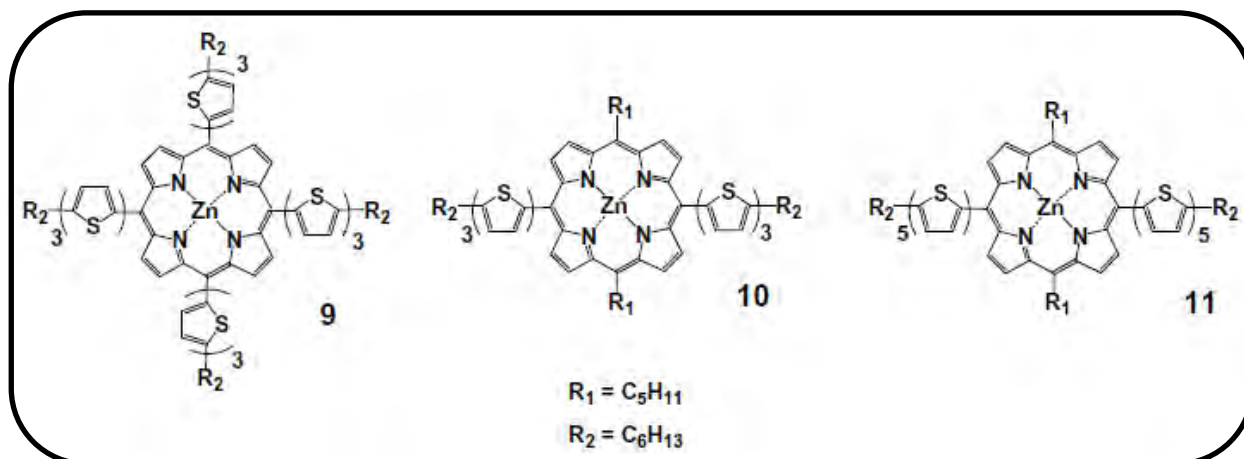
Las investigaciones sobre los agregados se originaron hace 80 años, cuando Scheibe y Jelley encontraron que el espectro de absorción del cloruro de pseudocianina cambiaba en solución acuosa tras ser calentado y enfriado, por lo que se propuso que este cambio era el resultado de un proceso de auto ensamblaje<sup>19</sup>. El estudio de estos agregados ha ido en aumento debido a las múltiples aplicaciones en campos como el almacenamiento de luz y en dispositivos fotovoltaicos<sup>20</sup>

Los agregados tipo H son conocidos porque la forma en la que se ensamblan asemeja a un pilar, son conocidos como ensamblajes cara-cara. Una de las características espectroscópicas de estos agregados es un desplazamiento hacia el azul (412 nm) con respecto a la absorción del monómero (422 nm). La importancia de estos sistemas radica en que son capaces de transportar la energía de excitación a lo largo del eje, lo cual juega un papel muy importante en las celdas solares y en los transistores de efecto de campo <sup>21</sup>.

En lo que respecta a los agregados J, su ensamblaje ocurre por medio de una interacción entre bordes, lo que provoca que su espectro de absorción sufra un desplazamiento batocrómico (490 nm). Los campos de aplicación de este tipo de ensamblajes han ido en aumento y es posible encontrar agregados J en ciencias biomoleculares y de estado sólido<sup>22</sup>. Otras de las aplicaciones de este tipo de agregado se encuentran en el campo de la nanofotónica, ya que se ha demostrado que se pueden utilizar como dispositivos plasmónicos, los cuales pueden funcionar como microcavidades ópticas auto-ensambladas<sup>23,24</sup>.

En este aspecto, los sistemas conjugados muestran un comportamiento de auto-ensamble que los hace únicos, por lo que varios estudios se han enfocado en las características que éstos deben de tener para así promover la formación de agregados H o J. Por ser el tema de este trabajo, nos enfocaremos en los sistemas basados en porfirinas y los resultados de los diferentes estudios de agregación.

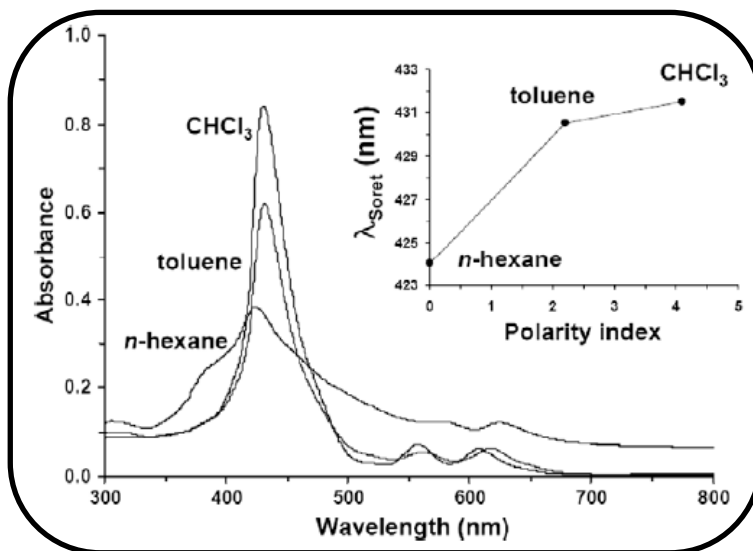
El grupo de investigación del profesor Choi de la Universidad Konkuk en Corea, realizó la síntesis de la siguiente porfirina<sup>25</sup> (Figura 2.25).



**Figura 2.25.** Porphirinas sintetizadas por Choi.

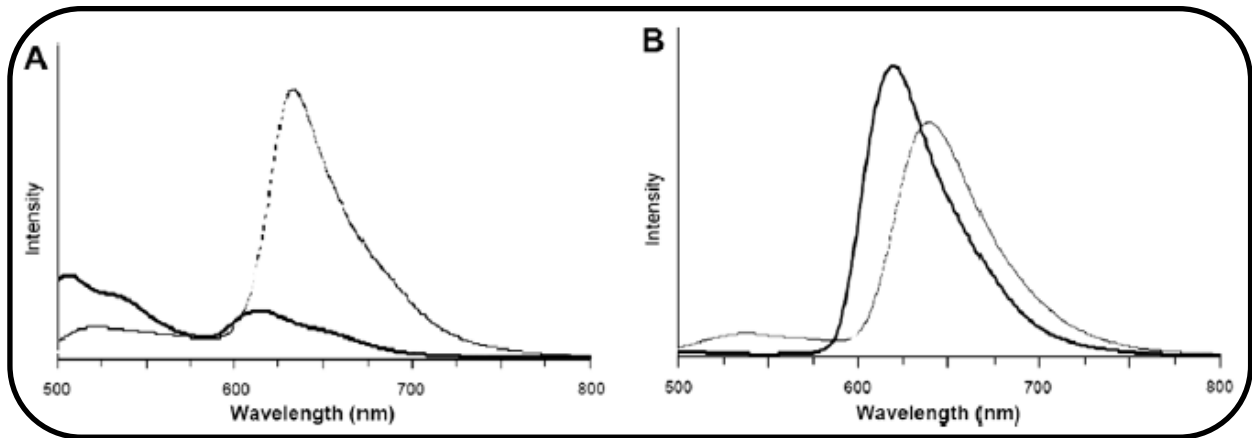
Lo que realizó el profesor Choi *et al.* fue sintetizar tres núcleos de porfirina, los cuales fueron sustituidos con unidades de oligotiofenos, ésto con el objetivo de incrementar las interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$  y así facilitar la formación de agregados. Este efecto fue confirmado mediante absorción UV-vis, fluorescencia y microscopia TEM.

Los resultados que obtenidos fueron los siguientes: al disminuir el índice de polaridad del disolvente en el cual se encontraba la muestra, se observa claramente un efecto de agregación. Cuando el sistema de estudio se encuentra en cloroformo, la banda de Soret se ubica en 447.5 nm, al ir disminuyendo la polaridad del medio, ésta presenta un desplazamiento hacia el azul (Tolueno 430.5 nm y Hexano 424 nm). Este cambio, según la teoría del excitón<sup>26,27</sup> indica la clara formación de agregados tipo H, ya que el desplazamiento hacia el azul corresponde a un apilamiento paralelo de las moléculas de porfirina, debido al acoplamiento de excitones por parte del sistema  $\pi$  del macrociclo. Por otra parte, la magnitud del cambio en el espectro de absorción (banda de Soret) nos da un indicativo del tamaño de los agregados (Figura 2.26).



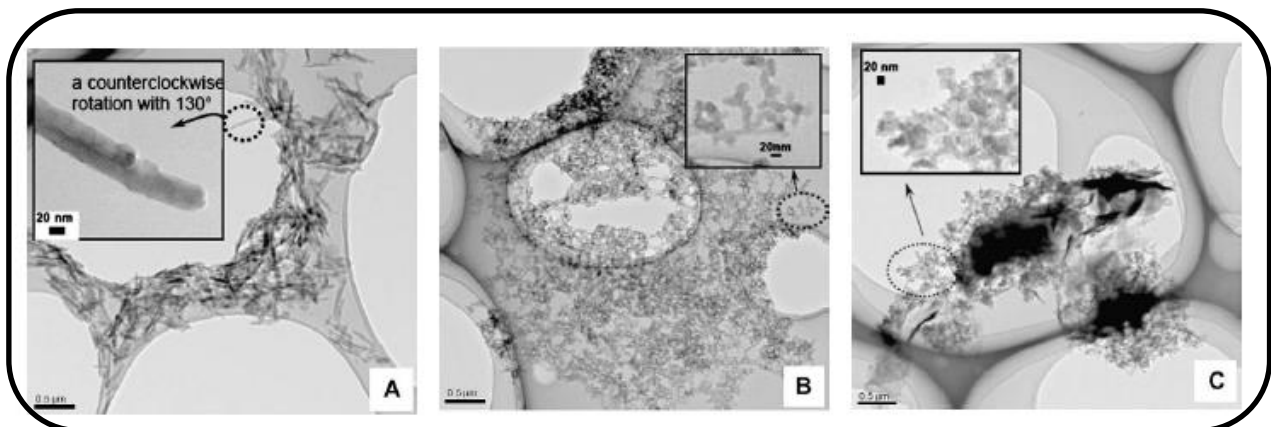
**Figura 2.26.** Efecto del disolvente en la formación de agregados usando la porfirina 11.

Por otra parte, en el espectro de emisión de la porfirina (Figura 2.27 A) podemos observar (línea punteada) la emisión de la especie metalada con un máximo en 634 nm y cuando la polaridad del disolvente va disminuyendo esto es, al aumentar la cantidad de hexano, el espectro de emisión muestra un corrimiento hacia el azul (609 nm). Adicionalmente, la intensidad de la señal disminuye drásticamente. Otra característica del espectro de emisión, es la presencia de dos señales que se ubican en 506 y 537 nm y que son el resultado de una dispersión de la longitud de excitación, debida a la formación de los agregados H, al comparar el espectro de emisión de la porfirina 10 (Figura 2.27 B). Se puede notar que ésta emite principalmente en el rango del rojo, sin que haya alguna emisión a longitudes de onda más cortas, lo cual indica que los agregados que se forman con esta especie, son más pequeños en comparación de los que se forman con la porfirina 11.



**Figura 2.27.** Comparación entre el espectro de emisión de las porfirinas 11 (A) y 10 (B), usando cloroformo (línea punteada) y hexano (línea continua).

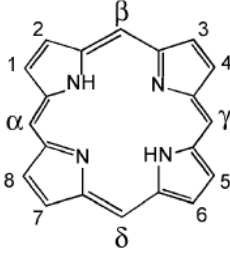
Para corroborar tanto la formación como el tamaño de los agregados formados, se realizaron pruebas de microscopia TEM, las cuales muestran que la porfirina 11 forma agregados que tienen una longitud de 100-500 nm y un diámetro de 40-60 nm (Figura 2.28 A), mientras que las porfirinas 9 y 10 (Figura 2.28 B y C respectivamente) forman sólo partículas esféricas con un tamaño de 15-30 nm.











**Figura 2.28.** Micrografías TEM de los agregados obtenidos para la porfirina. Comparación entre el espectro 11 (A), 10 (B) y 9 (C)



El profesor Segawa *et al.* realizó el estudio de una serie de porfirinas meso sustituidas, en el cual cambia la naturaleza del sustituyente (grupos electro-donadores y electro-atradores), así como el efecto que tendría el tipo de ácido en la formación de agregados tipo  $J^{28}$ . Las estructuras con las cuales trabajó son las siguientes (Figura 2.29).



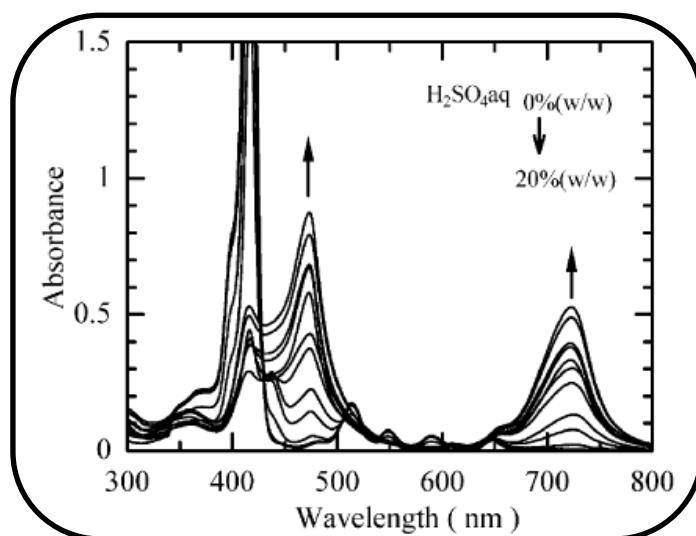
Abreviación	meso-sustituyente ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ )	$\beta$ -, sustituyente (1,2,3,4,5,6,7,8,)
porphine	H	H
OEP	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
TPP		H
TThP		H
T(4-NO <sub>2</sub> )P		H
T(4-CN)P		H
T(4-MeOP)P		H
T(4-BuOP)P		H
T(3,5-MeOP)P		H
T(2,4,6-MeP)P		H

**Figura 2.29.** Estructura y abreviación de porfirinas utilizadas en el estudio de agregación.

En los primeros ensayos, se estudió la influencia del ácido utilizado en la protonación del núcleo de porfirina, así como el efecto que éste puede tener en la formación de los agregados. Los resultados muestran que al añadir ácido sulfúrico concentrado en la solución de porfirina (disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólo se presentan las señales de la protonación de los nitrógenos internos del macrociclo, pero no hay ninguna señal de la formación de agregados J. Por otro lado, al añadir una solución acuosa de ácido

sulfúrico se puede observar la formación de agregados, cuyas señales de absorción se van intensificando al aumentar la cantidad de ácido añadida (Figura 2.30).

En el espectro de absorción, se muestra como al ir incrementando la concentración de ácido sulfúrico, la banda de Soret que inicialmente se ubica en 417 nm va desplazándose hasta 438 nm en el monómero protonado. Adicionalmente, se observa la aparición de una señal en 475 nm, junto a estos cambios en la banda de Soret una nueva banda Q aparece en 725 nm, cuyo desplazamiento es considerablemente mayor en comparación a la señal que pertenece a la especie protonada (652 nm). Este desplazamiento hacia el rojo es característico de un acoplamiento cabeza-cola, el cual es típico de los agregados J.

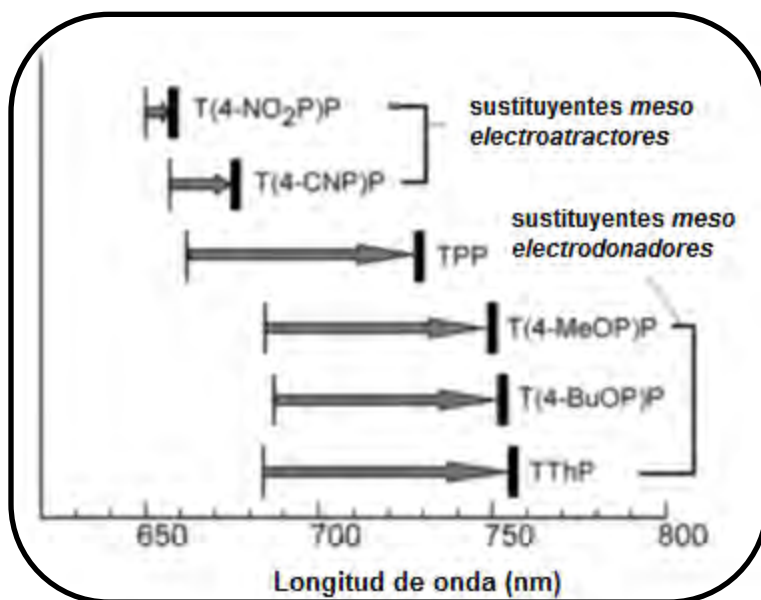


**Figura 2.30.** Espectro de absorción de la porfirina TPP ( $10^{-5}$ M) y la formación de agregados al incrementar la concentración de ácido.

En lo que respecta al efecto del sustituyente, se encontró que las porfirinas que se encuentran sustituidas en la posición 2,6 o 3,5 de los fenilos meso, no forman

agregados tipo J, ya que dichos sustituyentes evitan la formación de los agregados por impedimento estérico. En todas las especies reportadas, se considera que los anillos aromáticos de la posición meso son necesarios para la formación de agregados.

Con respecto a la influencia del tipo de sustituyente (electro-donador o electro-atractor), los resultados se resumen en la siguiente figura (Figura 2.31).

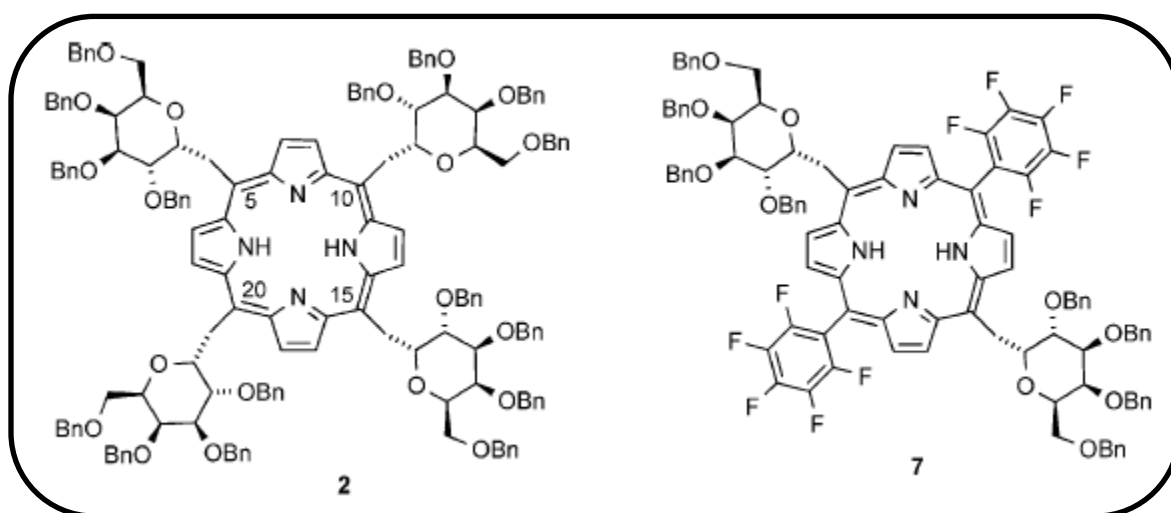


**Figura 2.31.** Efecto del sustituyente en el desplazamiento de las bandas Q, para diferentes porfirinas.

Lo que se observa, es que hay un mayor desplazamiento de las bandas Q de las porfirinas cuando se incrementa el carácter electro-donador de los sustituyentes (-OMe y -OBu), mientras que los sustituyentes electro-attractores (-NO<sub>2</sub> y -CN) provocan un mínimo desplazamiento de las bandas Q.

Con estos resultados, se demostró que la formación de agregados tipo J, puede ser modificada al variar la naturaleza de los sustituyentes en la posición meso de las porfirinas.

En otro estudio realizado por Drasar<sup>29</sup>, se examinó la influencia que los grupos anfifílicos pueden tener en la formación de agregados cuando se utilizan diferentes mezclas de disolventes. La caracterización se realizó por absorbancia, fluorescencia y dispersión de luz. Los sistemas porfirínicos que se emplearon para este estudio son los siguientes (Figura 2.32).

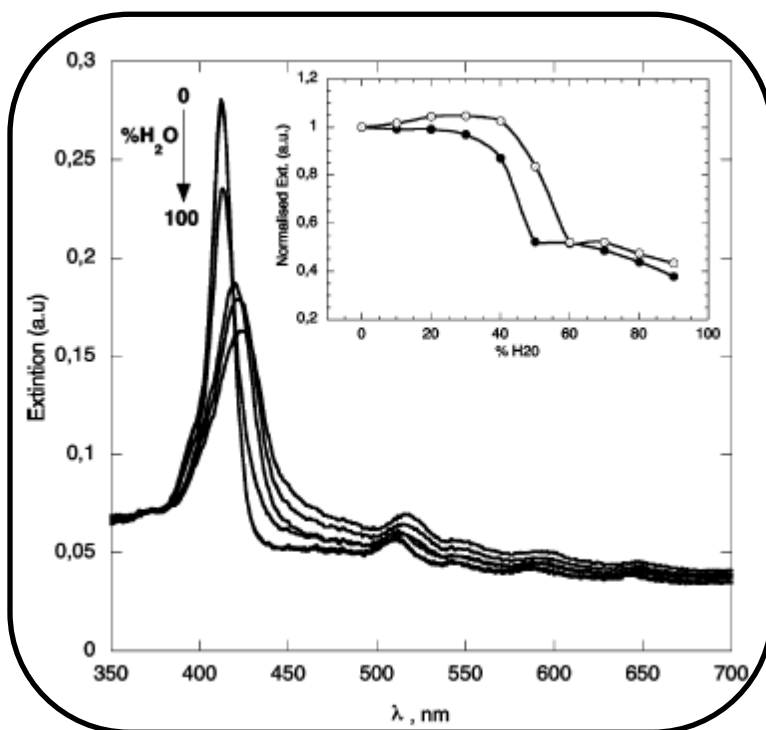


**Figura 2.32.** Porphirinas glucosiladas y fluoradas sintetizadas por Drasar *et al.*

El objetivo de comparar las propiedades fotofísicas de estos dos sistemas, fue encontrar la influencia los factores electrónico y estérico tienen en los procesos de agregación.

El inicio del estudio consistió en llevar a cabo las mediciones de absorbancia, las cuales se realizaron en los siguientes disolventes: DMSO, DMF y MeCN. Los resultados mostraron un espectro de absorbancia típico de una solución de cromóforos

en forma monomérica, con un máximo en 422 y 416 nm para las especies **2** y **7**, respectivamente, y que corresponde a la banda de Soret. Posteriormente, se realizaron los experimentos de agregación para lo que se utilizaron mezclas en DMSO-agua, DMF-agua y MeCN-agua, incrementándose el % de agua de 0 a 100%; los resultados de este experimento se muestran en la Figura 2.33.



**Figura 2.33.** Efecto del incremento de polaridad en la formación de agregados de la especie **7**.

Lo que podemos resaltar de estos resultados es que el incremento en la polaridad del medio, provoca que la especie **7** muestre un desplazamiento del máximo de absorción hacia el rojo, lo cual indica que este incremento de la polaridad provoca la agregación de las moléculas, formando arquitecturas supramoleculares del tipo J. Hasta este punto, debemos de resaltar que el autor hace referencia al cambio en la banda de Soret, como una extinción y que la composición de disolventes a la cual esta intensidad disminuye, se conoce como composición crítica de agregación (casc)<sup>30,31</sup>. Por debajo

de esta composición de agua, el proceso de agregación es muy lento o incluso no ocurre. Para los compuestos anteriores el valor de la composición crítica de agregación (casc) se determinó por medio de la gráfica insertada en la Figura 2.33, en la cual es posible observar que la especie **2** tiene un valor de “casc” del 50 %, mientras que la especie **7** lo tiene en un 60 %. La razón de esta diferencia se debe principalmente a que la presencia de los grupos  $C_6F_5$  promueven la formación de puentes de hidrógeno, lo que incrementa la interacción con otras moléculas y por lo tanto la formación de los agregados es más lenta.

La caracterización por fluorescencia y RLS de los procesos de agregación para las especies **2** y **7** se muestra en la Figura 2.34.

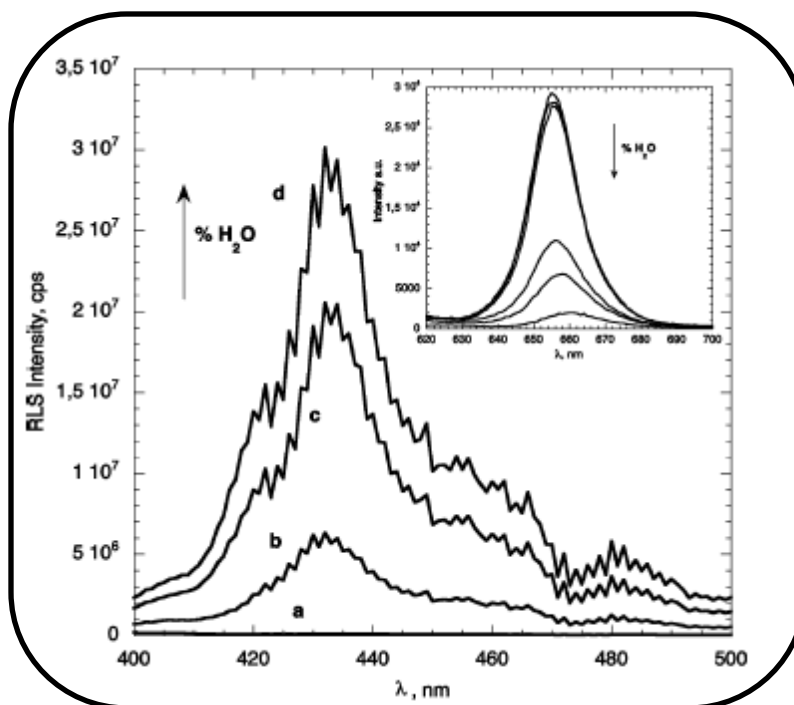


Figura 2.34. Espectro de RLS y de fluorescencia de la especie 2.

En esta Figura es posible observar en la parte superior izquierda, al espectro de fluorescencia del compuesto 2. Comenzaremos recordando que los sistemas de porfirina tienen un espectro de emisión, el cual presenta una señal intensa en un intervalo de 600-700 nm, pero cuando la especie 2 es tratada bajo las condiciones experimentales que promueven la formación de los agregados (incrementando la cantidad de agua), la señal de fluorescencia sufre un apagamiento que se debe a un proceso de acoplamiento electrónico no radiativos por parte de los agregados<sup>32</sup>. Dicho apagamiento coincide en el mismo porcentaje de agua a la cual se tiene la “casc”, encontrado por medio de la técnica de absorbancia, por lo tanto hasta este punto, se ha logrado confirmar la formación de agregados por medio de absorbancia y fluorescencia.

El espectro de Dispersión de Luz por Resonancia (RLS) mostrado en la figura anterior se basa en el incremento de la dispersión de luz en el borde rojo de la banda de Soret, que depende mucho del tamaño de los agregados, la extensión del acoplamiento entre cromóforos adyacentes y el coeficiente de extinción molar. Considerando esto, en la Figura 2.34 se puede observar que la especie **2** muestra un incremento en la dispersión de luz al ir aumentando la cantidad de agua añadida. Dicho cambio en la intensidad de dispersión indica que se están formando agregados de gran tamaño,  $10^4$ - $10^5$  unidades de monómero. Esto considerando que los reportes anteriores mencionan que para tener buenos resultados en esta técnica (RLS), es necesario que la cantidad de cromóforos que interaccionen sea mayor o igual a  $25^{33,34}$ .

Los estudios cinéticos muestran que la especie **2** posee una velocidad de agregación mayor con respecto a la especie **7**, lo cual es evidencia del efecto que los sustituyentes tienen en el proceso de agregación. En el caso de la especie **7** los sustituyentes electronegativos promueven una mayor solvatación, lo que resulta en una disminución de la velocidad de agregación. Los valores para la  $k_{agg}$ ,  $s^{-1}$  se muestran en la Tabla 1.

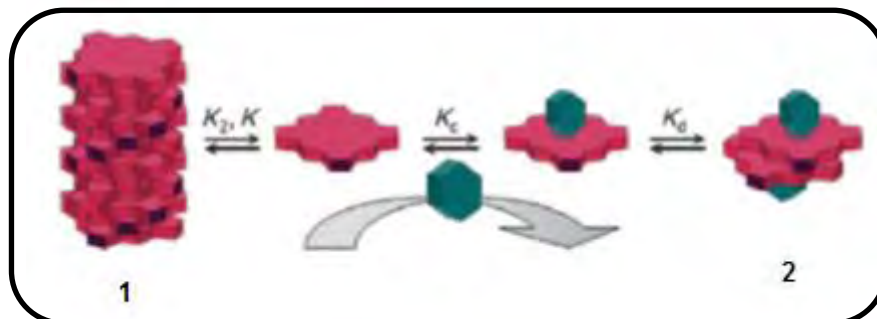
Tabla 1. Constantes de agregación

Clave	Conc Porphirina	$k_{agg}$ , $s^{-1}$ ( <b>2</b> )	$k_{agg}$ , $s^{-1}$ ( <b>7</b> )
1	$1.1 \times 10^{-6}$	$1.3 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-3}$
2	$2.2 \times 10^{-6}$	$2.1 \times 10^{-3}$	
3	$3.7 \times 10^{-6}$	$2.8 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^{-3}$
4	$3.7 \times 10^{-6}$	$2.7 \times 10^{-3}$	
5	$3.7 \times 10^{-6}$	$1.2 \times 10^{-3}$	
6	$7.6 \times 10^{-6}$	$5.4 \times 10^{-3}$	$2.4 \times 10^{-3}$
7	$1.1 \times 10^{-5}$	$8.7 \times 10^{-3}$	$4.9 \times 10^{-3}$

Estos resultados nos dan la posibilidad de modular la morfología y las propiedades electrónicas de los agregados, esto mediante la modificación química del núcleo de



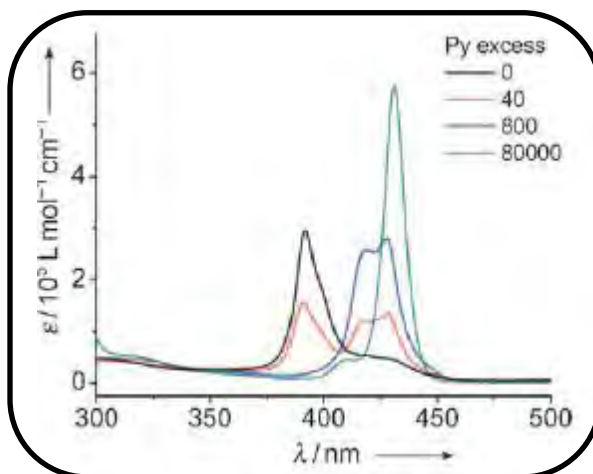




**Figura 2.36.** Equilibrio de complejación entre la piridina y las unidades de porfirina.

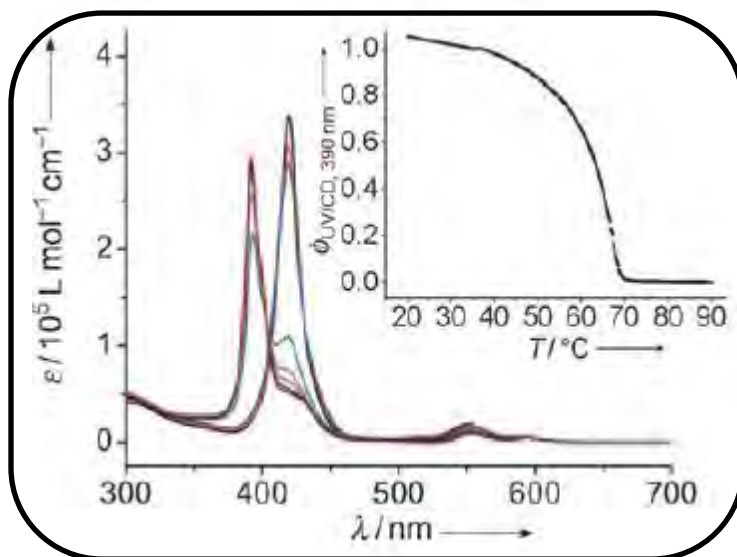
Se encontró que a una concentración crítica de piridina se presentaba una transición de un sistema agregado (Figura 2.36 “1”) a un estado totalmente depolimerizado (Figura 2.36 “2”), el cual tras la dilución se vuelve a organizar hasta alcanzar la concentración de agregación crítica.

Los resultados de la adición de piridina a una solución  $1.2 \times 10^{-5}$  M de la porfirina estudiada (Figura 2.35), mostraron que sin piridina la solución tiene un comportamiento fotofísico normal, es decir, la banda de Soret se encuentra en 390 nm. Tras añadir 40 equivalentes de piridina, se observa un desplazamiento hacia el rojo 418 y 427 nm, lo cual es una prueba de la existencia de un dímero del sistema porfirina-piridina. Después de seguir añadiendo piridina, la banda de Soret sufre un desdoblamiento hasta llegar a ser sólo una señal, lo cual indica que al llegar a una saturación en el sistema, las moléculas de piridina provocan una disminución de las interacciones. Particularmente los puentes de hidrógeno, que fomentan la agregación y como resultado los dímeros se disocian (Figura 2.37).



**Figura 2.37.** .Efecto de la adición de piridina en la formación o ruptura de agregados.

El siguiente experimento consistió en estudiar la estabilidad de estos agregados tras incrementar la temperatura (Figura 2.38). En el estudio realizado la porfirina estudiada se disolvió en cloroformo, mostrando la banda de Soret en 422 nm. La misma porfirina disuelta en metilciclohexano presenta un corrimiento hipsocrómico en la banda de Soret que se localiza en 390 nm.



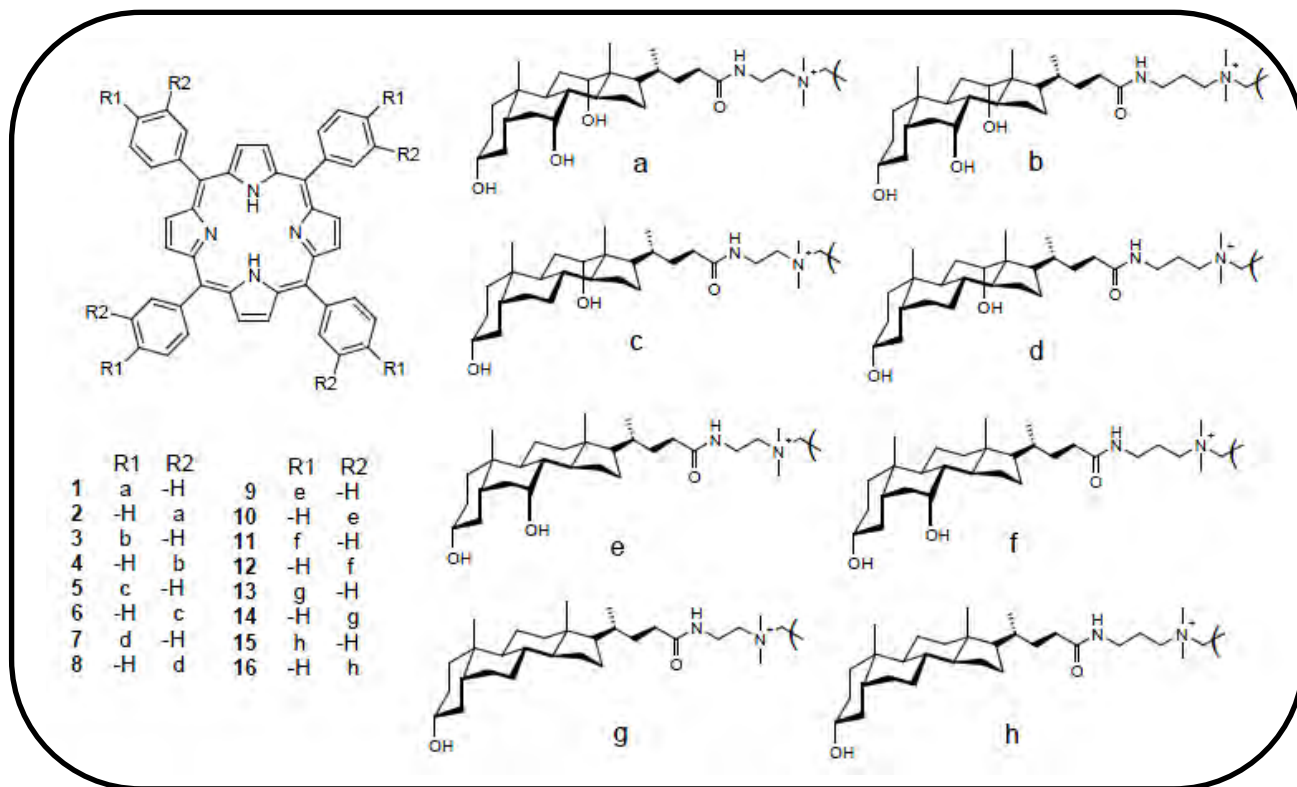
**Figura 2.38.** .Dependencia de la temperatura vs formación de agregados.

Lo que se observa en la Figura anterior es que al incrementar la temperatura los agregados se rompen, lo cual se comprueba mediante el corrimiento hacia el rojo de la banda de Soret 419 nm. Posteriormente, tras el enfriamiento de la solución se puede observar que a 69 °C existe un punto isobéptico en un intervalo de 419-390 nm; este cambio es un indicio de un proceso de ensamblaje cooperativo.

Con estos resultados es posible comprender que son diferentes los factores que pueden modular la formación de agregados moleculares y que al ser sistemas en los cuales la unión se da por medio de interacciones, ya sea de tipo puentes de hidrógeno o van der Waals, éstos pueden ser modificados incrementando la temperatura, o bien añadiendo un ligante axial o simplemente cambiando la naturaleza del disolvente, con lo cual el campo de aplicaciones de estos sistemas se vuelve muy amplio.

### **2.5 Sistemas Basados en Porfirinas y Ácidos Biliares**

En este último apartado se hará una revisión breve sobre los estudios efectuados en sistemas basados en porfirinas y ácidos biliares éstos fueron hechos por el Profesor Král *et al.*<sup>37, 38, 39</sup> quien ha realizado la síntesis de los siguientes sistemas (Figura 2.39):



**Figura 2.39.** Sistemas basados en porfirinas y ácidos biliares.

El objetivo del profesor Král fue evaluar la capacidad de estos compuestos en el reconocimiento de diferentes sacáridos y a su vez utilizarlos como sondas detectoras de cáncer. La razón por la cual se evaluó la capacidad de interacción con sacáridos es que en un proceso oncogénico se lleva a cabo una sobre expresión de ciertos biomarcadores “proteínas, polisacáridos o ácidos nucleicos”<sup>40,41,42</sup>. Esta sobre expresión de biomarcadores incluye a ciertos polisacáridos ubicados en la superficie de la célula (heparan sulfato, ácido hialurónico), así como ciertos oligosacáridos<sup>43</sup>. Considerando el aumento de estos biomarcadores, se han diseñado diferentes sondas que tienen una afinidad específica para el reconocimiento de sacáridos y cuya estructura se basa en una cavidad hidrofóbica (núcleo de porfirina) rodeada por grupos hidrofílicos (ácidos biliares) (Figura 2.39).

## 2.6 Química Click

Sharpless *et al.* fueron los primero en hacer referencia al término de química click, el cual engloba a cualquier reacción química que pueda ser aplicada en una amplia gama de reacciones, generando productos en un alto rendimiento con una conformación estereoespecífica, obteniendo subproductos inofensivos que puedan ser removidos fácilmente, disminuyendo o en algunos casos eliminando por completo el uso de disolventes lo cual resulta en la obtención de productos fácilmente aislables<sup>44</sup>. Los tipos de química click que más han sido estudiados son: las cicloadiciones azida-alquino (CuAAC), cicloadiciones Diels-Alder y las adiciones tiol-eno o tiol-ino<sup>45</sup>.

El primer acoplamiento que se trata de una reacción de cicloadición de tipo Huiseg 1,3-dipolar, en muchos casos procede a temperatura ambiente y usando condiciones de reacción muy suaves. Es importante destacar que la reacción se realiza entre una azida y un alquino, con lo cual se genera un 1,2,3-triazol, que se encuentra disustituido en las posiciones 1,4 o 1,5. Pero el producto principal es la especie 1,4-disustituida<sup>46</sup> (Figura 2.40).

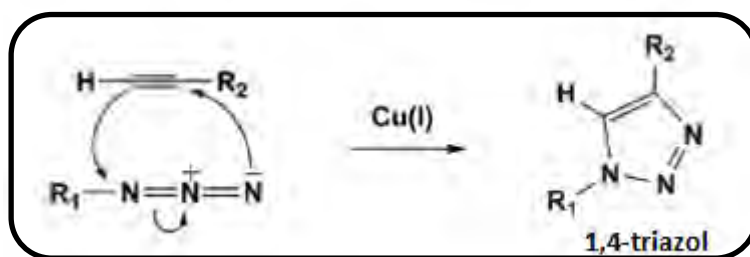
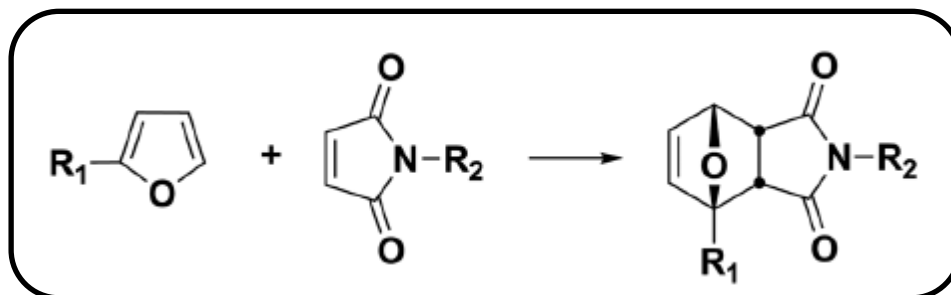


Figura 2.40. Acoplamiento azida-alquino (CuAAC).

La reacción de Diels-Alder es una cicloadición [4+2], entre un dieno (sistema de 4 electrones  $\pi$ ) y un dienófilo (sistema de 2 electrones  $\pi$ ) generando un anillo de seis miembros<sup>47</sup> (Figura 2.41).



**Figura 2.41.** Cicloadición tipo Diels-Alder.

La reacción tiol-eno o tiol-ino involucra la adición vía radicales libres de un tiol a un alqueno o a un alquino, ya sea por medio de un proceso térmico o fotoquímico, lo que da como resultado un tioéter con un alto grado de selectividad hacia una adición anti-Markovnikov<sup>48</sup>. En la reacción entre un tiol y un alquino, esta última especie reacciona con un tiol dando como resultado un vinil-sulfuro el cual posteriormente reacciona con otra molécula de tiol tras lo que se genera un tioéter 1,2-disustituido (Figura 2.42).

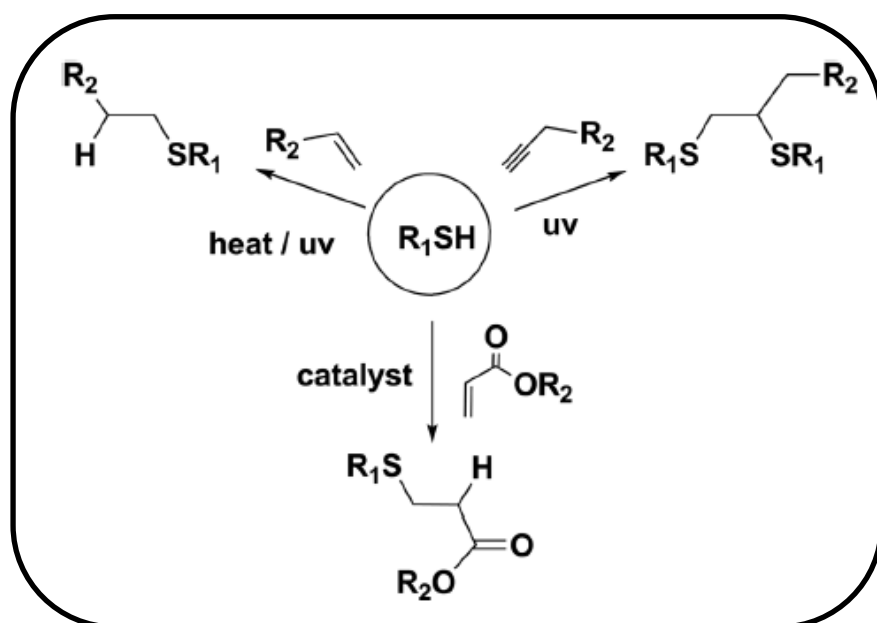


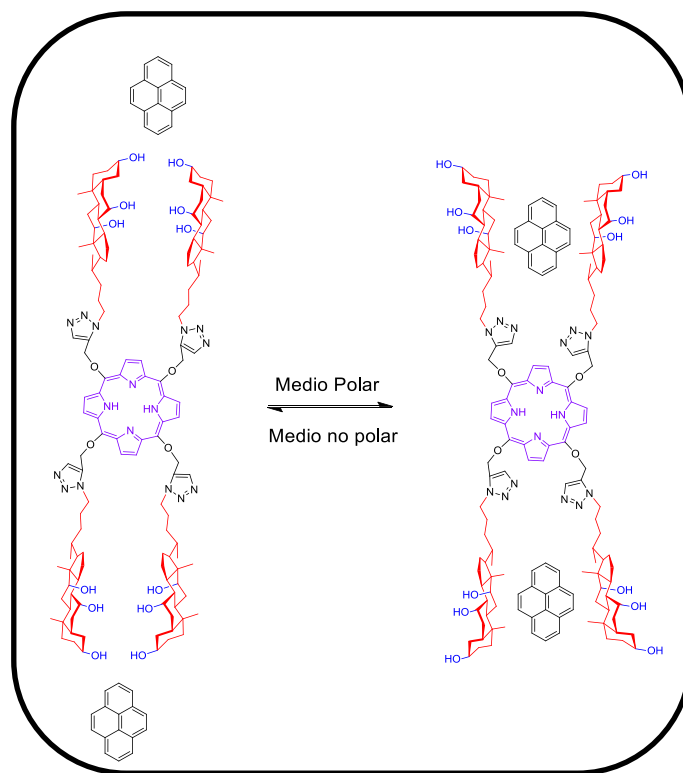
Figura 2.40. Acoplamiento tiol-eno y tiol-ino.



### 3. Hipótesis

#### Hipótesis I

Los dímeros y tetrámeros de ácido cólico, pueden ser utilizados como bolsillos moleculares gracias a la anfifilicidad de las unidades de ácido cólico, por lo que se pueden introducir sondas fluorescentes en la cavidad formada en dichas estructuras. Por lo tanto, si sintetizamos un bolsillo molecular basado en unidades de ácido cólico y un núcleo de porfirina, podríamos promover la inclusión de unidades de pireno dentro de la cavidad formada por las unidades de ácido cólico. Esquema 1

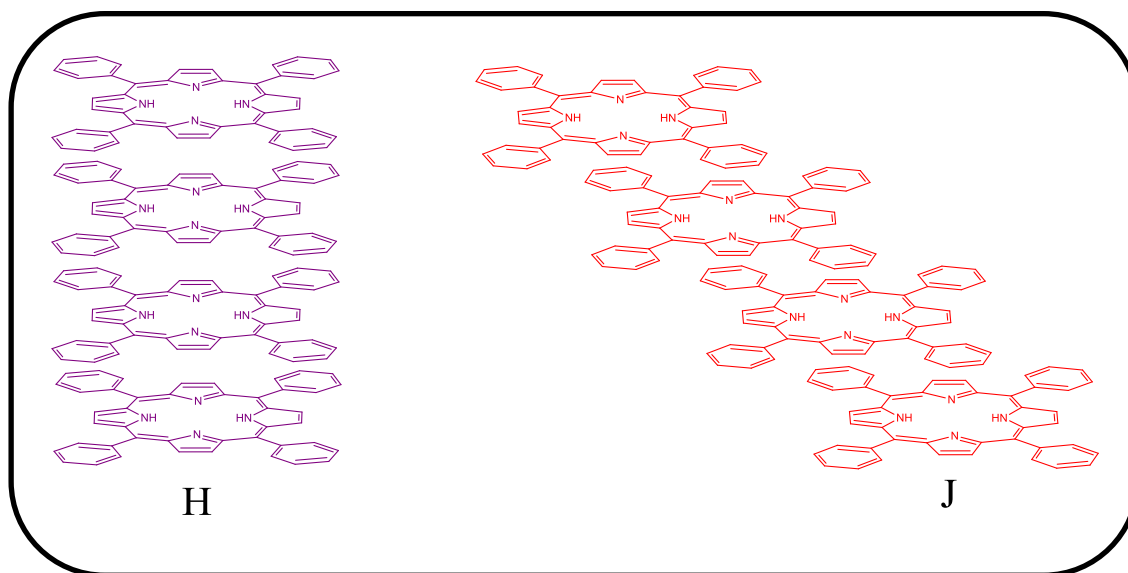


Esquema I. Representación de un sistema huésped-anfitrión.

## Hipótesis II

Los macrociclos forman agregados moleculares ya sea del tipo H o J, esto ya sea, cambiando la polaridad del disolvente o al modificar la estructura del macrociclo añadiendo unidades que promuevan la formación de dichos agregados. Si combinamos las propiedades anfifílicas de las unidades de ácido cólico con la tendencia de formación de agregados de las unidades de porfirina podríamos modular la formación de agregados moleculares mediante el cambio en la polaridad del disolvente. Esquema

II



**Esquema II.** Representación de los posibles agregados presentes en disolución..

## 4. Objetivos

- Sintetizar dos núcleos de porfirina que contengan cuatro y ocho grupos funcionales alquino para su modificación por “Química click”.
- Realizar la modificación del ácido cólico, para que éste contenga un sustituyente azida terminal.
- Realizar el acoplamiento entre las unidades de ácido cólico y los núcleos de porfirina mediante la técnica de “Química click”.
- Caracterizar cada uno de los productos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas usuales:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ RMN y MALDI-TOF.
- Determinar las propiedades ópticas y fotofísicas de las porfirinas dendronizadas obtenidas, mediante espectroscopías de absorción y fluorescencia.
- Realizar los estudios de agregación mediante espectroscopias de absorción y fluorescencia, en función de la polaridad del disolvente, temperatura, ausencia o presencia de triazol, y de la metalación del núcleo de porfirina con Zn.

## 5. Desarrollo Experimental

### 5.1 Condiciones Generales

Los reactivos y disolventes usados durante la síntesis y la purificación, fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin tratamiento previo, excepto el tetrahidrofurano (THF), el cual fue secado previamente usando sodio metálico y benzofenona como indicador.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se realizaron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz, empleando como disolventes para tal propósito  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{MeOD}_4$  y  $\text{DMSO-d}_6$ . Los espectros de absorción fueron obtenidos en un espectrofotómetro Cary serie UV-vis NIR (Agilent Technologies), en celdas de cuarzo de 1 cm de espesor. Los disolventes empleados fueron: tetrahidrofurano (THF), hexano, agua y cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ), todos ellos en grado espectrofotométrico. Los espectros de emisión se registraron en un espectrofotómetro Varian con una lámpara Xe-900, excitando a una longitud de 420 nm y con un slit tanto de emisión como de excitación de 5 nm. Por último, los experimentos de MALDI-TOF, se realizaron en un equipo Bruker Daltonic Flex Analysis, usando ditranol como matriz.

### 5.2 Síntesis de Moléculas Dendríticas

#### 5.2.1 Síntesis de 4-(prop-2,1-iloxi)benzaldehído (1).

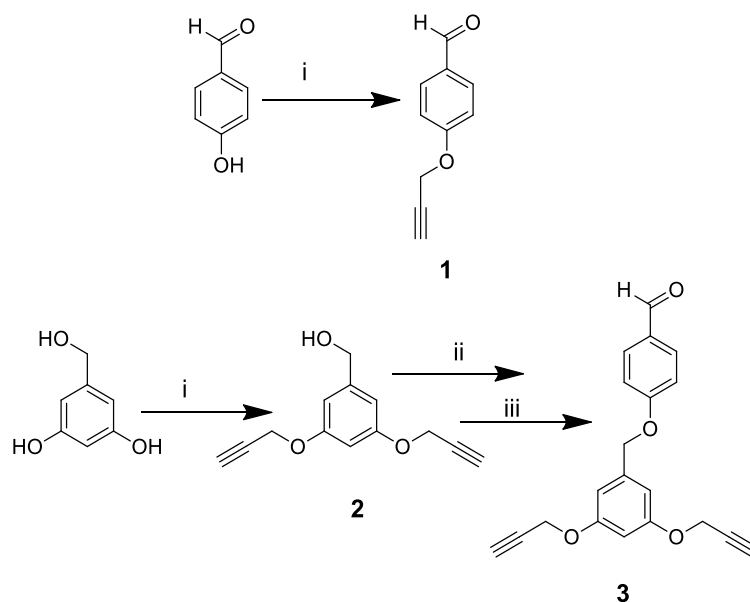
Este compuesto se obtuvo mediante una reacción de eterificación de Williamson entre el 4-hidroxibenzaldehído (5g, 40 mmol) y bromuro de propargilo (3.6 mL, 0.040 mol), en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.28 g, 60 mmol). Para lo cual se utilizó acetona anhidra como

disolvente; la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 24 horas (Figura 5.1). Posteriormente, el producto se filtró y finalmente se purificó mediante cromatografía en columna, usando una mezcla de acetato de etilo: hexano (9:1). El producto final se aisló como un sólido amarillo (5.18 g 32.3 mmol). Rendimiento: 80%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.90 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 2.42$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J = 2.40, 2.40$  Hz, 1H).

### 5.2.2 Síntesis de 4-((3,5-bis(prop-2-in-1-oxy)bencil)oxi)benzaldehído (3).

Este compuesto fue obtenido utilizando una eterificación de Williamson multi-etapas. Para la primera reacción se utilizó 3,5-hydroxibencilalcohol (5 g, 36 mmol) y bromuro de propargilo (8 mL 89 mmol), empleando acetona anhidra como disolvente y calentando a 60 °C por 24 horas, el producto fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de disolventes acetato de etilo y hexano (8.5:1.5). El producto se obtuvo como un sólido amarillo. Posteriormente, se realizó una reacción de Appel sobre el alcohol bencílico (1.68 g 6.02 mmol) para finalmente realizar el acoplamiento entre este último y el 4-hydroxibenzaldehído (0.74 g 6.02 mmol) usando como disolvente acetona anhidra y calentando a 60 °C por 24 horas (Figura 5.1). El producto fue purificado usando cromatografía en columna empleando una mezcla de disolventes hexano-cloroformo (3:7). Se obtuvo un sólido amarillo (1.41 g 4.4 mmol). Rendimiento: 73 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.69-2.64 (m, 2H), 4.81 (d,  $J = 2.37$  Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 6.72 (t,  $J = 2.21, 2.21$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.17$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.69$  Hz, 2H), 10.01 (s, 1H).



**Figura 5.1.** Síntesis de 4-(prop-2-1-yloxi)benzaldehído (**1**) and 4-((3,5-bis(prop-2-yn-1-yloxi)benzil)oxi)benzaldehído (**3**).

### 5.3 Síntesis de Núcleos de Porfirina.

#### 5.3.1 Síntesis de TPPh(2H) tetra-alquino (**4**).

Para esta síntesis, se recurrió a la metodología reportada por Lindsey, en la cual se utilizan cantidades equimolares de pirrol (0.495 mL 7.1 mmol) y 4-(prop-2-1-yloxi)benzaldehído (**1**) (1.13 g, 7.1 mmol) que fueron disueltos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Después de 10 minutos de agitación se añadió  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0.03835 mL, 0.71 mmol). Por último, se añadió DDQ (0.709 g, 7.1 mmol) como agente oxidante (Figura 5.2). El producto final fue purificado mediante cromatografía en columna usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100%), obteniéndose un sólido cristalino de color púrpura (90.1 mg, 0.1084 mmol). Rendimiento: 14 %.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -2.75 (s, 2H), 2.70 (dd,  $J$  =

3.09, 1.66 Hz, 4H), 4.98 (d,  $J=2.38$  Hz 8H), 7.36 (dd,  $J=9.02, 2.30$  Hz 8H), 8.22-8.08 (m, 8H), 8.89 (s, 8H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 56.17, 75.84, 78.68, 113.13, 119.56, 135.49, 135.56, 157.46.

### 5.3.2 Síntesis de TPPh(2H) octa-alquino (5).

Este producto fue obtenido empleando el mismo procedimiento reportado anteriormente (Figura 5.2). 4-((3, 5-bis (prop-2-yn-1-yloxy)benzyl)oxy)benzaldehído (**2**) (500 mg, 1.56 mmol), pirrol (0.108 mL, 1.56 mmol),  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0.02 mL, 0.16 mmol), DDQ (354 mg, 1.56 mmol). El producto se obtuvo como un sólido púrpura (200 mg 0.1359 mmol). Rendimiento: 35 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.58 (t,  $J = 2.39, 2.39$  Hz, 8H), 4.78 (d,  $J = 2.41$  Hz, 16H), 5.32 (s, 8H), 6.68 (s, 4H), 6.91 (d,  $J = 2.30$  Hz, 4H), 7.35 (d,  $J = 8.69$  Hz, 8H), 8.12 (d,  $J = 8.70$  Hz, 8H), 8.86 (s, 8H), -2.74 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 56.04, 75.79, 78.35, 101.89, 107.05, 113, 131.93, 135.42, 139.72, 150.45, 158.32, 158.98.

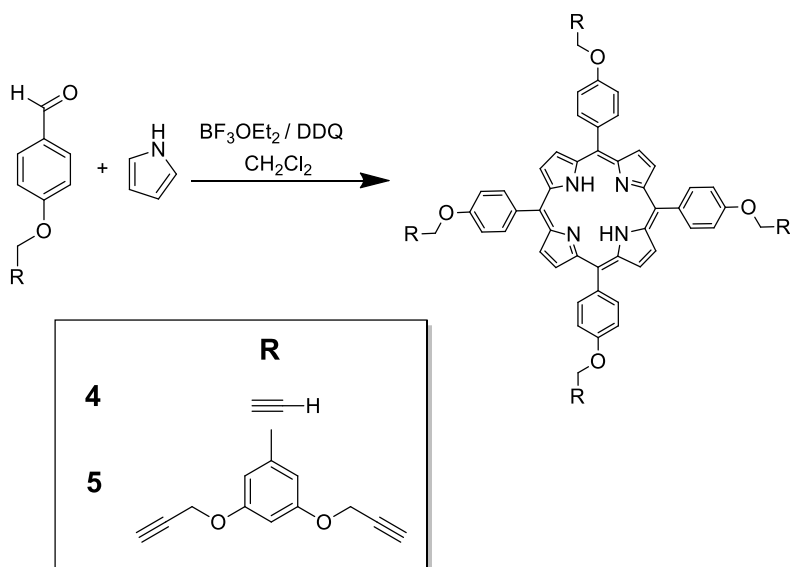


Figura 5.2. Síntesis de *TPPh* (2H) tetra-alkyno (4) y *TPPh* (2H) octa-alkyno (5).

## 5.4 Reacción de Metalación de Núcleos de Porphirina.

### 5.4.1 Preparación de *TPPh* (Zn) tetra-alkyno (6).

Se disolvieron (0.76 g, 0.914 mmol) de *TPPh* (2H) tetra-alkyno (3) en  $\text{CHCl}_3$  (20 mL). Posteriormente, se disolvieron (1.67 g, 9.14 mmol) de  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  en MeOH (50 mL), y se añadió a la primera solución (Figura 5.3). La mezcla final se agitó por 24 horas, después se filtró y se realizaron lavados usando agua, para finalmente secar la disolución con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto se obtuvo como un sólido purpura (735 mg, 0.822 mmol). Rendimiento: 90%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm= 2.70 (t,  $J = 2.36$ , 2.36 Hz, 4H), 4.99 (d,  $J = 2.33$  Hz, 8H), 7.37 (d,  $J = 8.35$  Hz, 8H), 8.17-8.12 (m, 8H), 8.86 (s, 8H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 56.19, 75.82, 78.74, 113, 120.58, 131.93, 135.36, 136.09, 150.44, 157.31.



### 5.4.2 Preparación de *TPPh (Zn) octa-alquino (7)*.

Para esta reacción se utilizaron las siguientes cantidades *TPPh (2H) octa-alquino (5)* (0.56 mg, 0.38 mmol) and  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  (0.698 g, 3.8 mmol). El procedimiento fue similar al que se utilizó en la reacción anterior (Figura 5.3). El producto se obtuvo como un sólido púrpura (525 mg 0.342 mmol) Rendimiento: 90%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm= 2.58 (t,  $J = 2.40, 2.40$  Hz, 8H), 4.78 (d,  $J = 2.40$  Hz, 16H), 5.32 (s, 8H), 6.67 (t,  $J = 2.29, 2.29$  Hz, 4H), 6.91 (d,  $J = 2.27$  Hz, 8H), 7.35 (d,  $J = 8.64$  Hz, 8H), 8.97 (s, 8H), 8.13 (d,  $J = 8.59$  Hz, 8H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 56.04, 75.79, 78.35, 101.89, 107.05, 113, 131.93, 135.42, 139.72, 150.45, 158.32, 158.98.

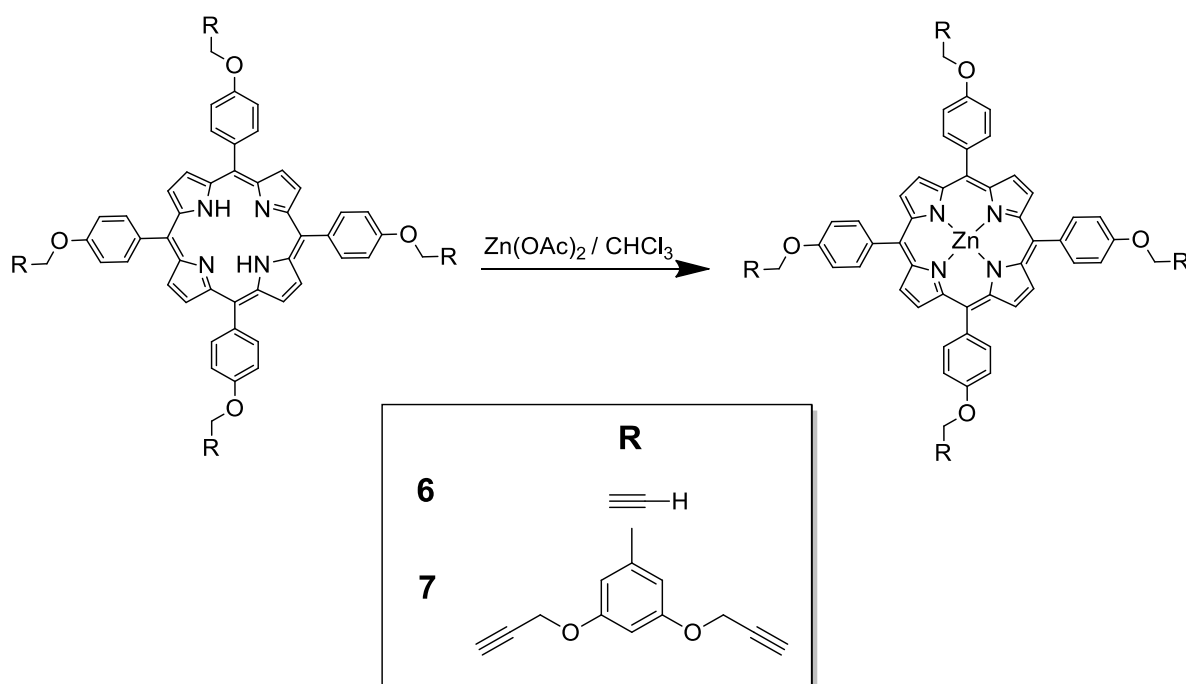


Figura 5.3. Síntesis de *TPPh (Zn) tetra-alquino (6)* y *TPPh (Zn) octa-alquino (7)*.

### 5.5 Síntesis de $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihidroxi 24-azido- $5\beta$ -colano (11).

La reacción de azidación del ácido cólico se realizó conforme al método reportado por Pore<sup>44</sup>; la secuencia de reacciones se muestra en la figura 5.4.

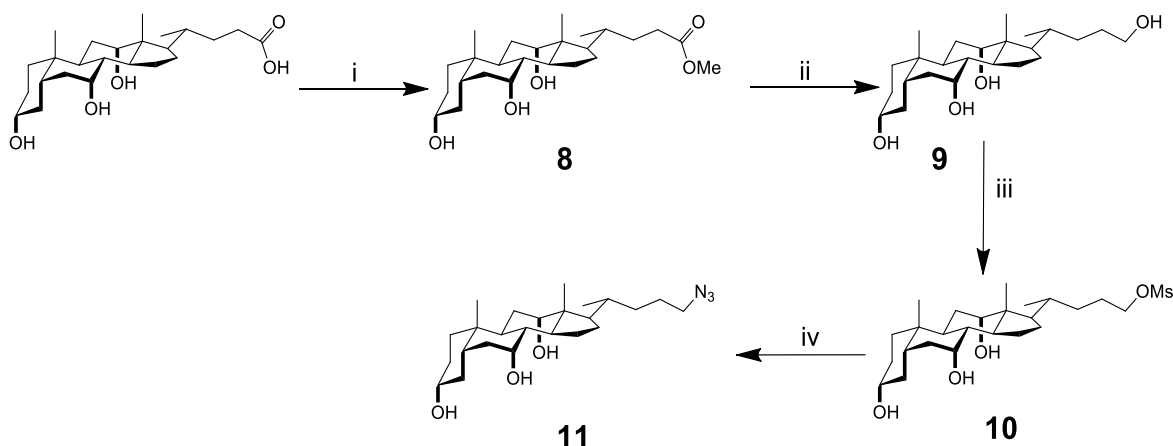


Figura 5.4. Síntesis de  $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -Trihidroxi 24-azido- $5\beta$ -colano (11).

#### 5.5.1 Síntesis del metil $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihidroxi- $5\beta$ -colano-24-ato (8).

Se pesaron 20 g (48.9 mmol) de ácido cólico y se disolvieron en metanol (100 mL). Esta mezcla se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 mL) como catalizador. Finalmente la mezcla se calentó a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  por 3 horas. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y el sólido se sometió a un proceso de purificación por extracción, usando acetato de etilo y agua (4 x 50 mL). La disolución final, se secó usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto final se obtuvo como un sólido blanco, el cual no fue purificado y se utilizó en bruto para la siguiente reacción.

#### 5.5.2 Síntesis de $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -tetrahidroxy- $5\beta$ -colano (9).

Para esta etapa, se utilizaron (23 g, 0.0545 mol) de *metil 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-ato (8)*, se disolvió en THF y se enfrió a 0 °C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añadieron 10.34 g (272.5 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> y finalmente la mezcla de reacción se dejó en agitación por 12 horas. El siguiente paso fue desactivar el remanente de LiAlH<sub>4</sub>, para lo cual se preparó una mezcla de agua : acetato de etilo (4:2) y se añadió lentamente. Finalmente, se dejó en agitación por 2 horas. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida, el sólido obtenido se purificó por extracción usando agua y acetato de etilo, y después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto se obtuvo como un sólido blanco (19.9 g 50.4 mmol). Rendimiento: 92 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.24-3.13 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 4.31 (t,  $J$  = 4.76, 4.76 Hz, 2H), 4.09 (d,  $J$  = 3.61 Hz, 1H), 4.00 (d,  $J$  = 3.42 Hz, 1H), 0.9 (d  $J$ =6.5 Hz 3H) 0.60 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

### 5.5.3 Síntesis de *3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi 24-mesiloxi-5 $\beta$ -colano (10)*.

Este paso consistió en la mesilación del *3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Tetrahidroxi-5 $\beta$ -colano (9)* (3g, 7.6 mmol) que se disolvió en piridina y se enfrió a 0 °C por 20 min. Una vez que la temperatura se estabilizó, se añadió el cloruro de mesilo lentamente (0.6 mL, 7.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 30 min. Transcurrido este tiempo se añadieron 50 mL de agua con el objetivo de detener la reacción. El producto se aisló por medio de extracciones usando agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto fue purificado por medio de cromatografía en columna usando una mezcla de acetato de etilo y hexano (7:3). El producto final se obtuvo como un sólido blanco (500 mg, 1.05 mmol). Rendimiento: 14 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

(ppm): 0.71 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.02-0.97 (m, 3H), 2.99 (d,  $J = 0.88$  Hz, 3H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 1H).

#### 5.5.4 Síntesis de **3 $\alpha$** , **7 $\alpha$** , **12 $\alpha$ -trihidroxi 24-azida-5 $\beta$ -colano (11)**.

La reacción final consistió en la azidación del carbono 24 para lo cual se usó el **3 $\alpha$** , **7 $\alpha$** , **12 $\alpha$ -trihidroxi 24-mesiloxi-5 $\beta$ -colano (10)** (1g, 2.38 mmol) que se disolvió en DMF anhidra. Posteriormente se adicionó la azida de sodio (0.873 g, 13.4 mmol), esta mezcla se calentó a 80 °C por 24 horas. El producto fue aislado por medio de extracciones, usando agua y acetato de etilo. La purificación se realizó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano acetato de etilo (6:4). El producto final se obtuvo como un sólido blanco (598 mg, 1.428 mmol) Rendimiento: 60%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm= 0.70 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.0 (d, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.01 (m, 1H).

#### 5.6 Síntesis de Porfirinas Dendríticas.

Una vez obtenidas los compuestos *TPPh (Zn) tetra-alquino (7)*, *TPPh (Zn) octa-alquino (8)* y el **3 $\alpha$** , **7 $\alpha$** , **12 $\alpha$ -Trihidroxi 24-azida-5 $\beta$ -colano (11)**, se realizó la reacción de acoplamiento y así obtener los derivados metalados *TPPh(Zn) tetra-CA (12)* y *TPPh(Zn) octa-CA (13)*.

##### 5.6.1 Síntesis de *TPPh(Zn) tetra-CA (12)*.

Se pesaron (0.2 g, 0.2236 mmol) de *TPPh (Zn) tetra-alquino (7)* y disolvieron en una mezcla de THF (2 mL) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 mL); después se añadieron (0.563 g, 1.34 mmol) de **3 $\alpha$** , **7 $\alpha$** , **12 $\alpha$ -trihidroxi 24-azido-5 $\beta$ -cholane (11)** y  $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$  en cantidades catalíticas.

La mezcla se calentó a 60 °C por 3 días, transcurrido este tiempo se lavó con diferentes disolventes para eliminar la material que no reaccionó (Figura 5.5). El producto se obtuvo como un sólido púrpura (0.42 g, 0.16 mmol) soluble en THF y DMSO. Rendimiento: 73 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 0.62 (s, 12H), 0.84 (s, 12H), 0.98-0.93 (m, 12H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.87-3.80 (m, 4H), 4.20-4.16 (m, 4H, OH), 4.29-4.25 (m, 4H, OH), 4.34-4.29 (m, 4H, OH), 5.48-5.37 (m, 8H), 7.49-7.42 (m, 8H), 8.10-8.05 (m, 8H), 8.49-8.46 (m, 4H), 8.79 (s, 8H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.43, 142.27, 135.12, 131.45, 124.06, 119.83, 112.86, 79.10, 79.08, 71.02, 70.94, 66.18, 66.04, 61.43, 61.34, 61.29, 57.89, 48.52, 46.26, 45.69, 41.33, 36.85, 35.39, 34.01, 32.08, 31.8, 30.61, 29.22, 27.33, 26.11, 22.97, 17.36, 12.3.

MALDI-TOF-MS:  $m/z$ : calc. para  $\text{C}_{152}\text{H}_{200}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}$ : 2572.69; encontrado 2572.47  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

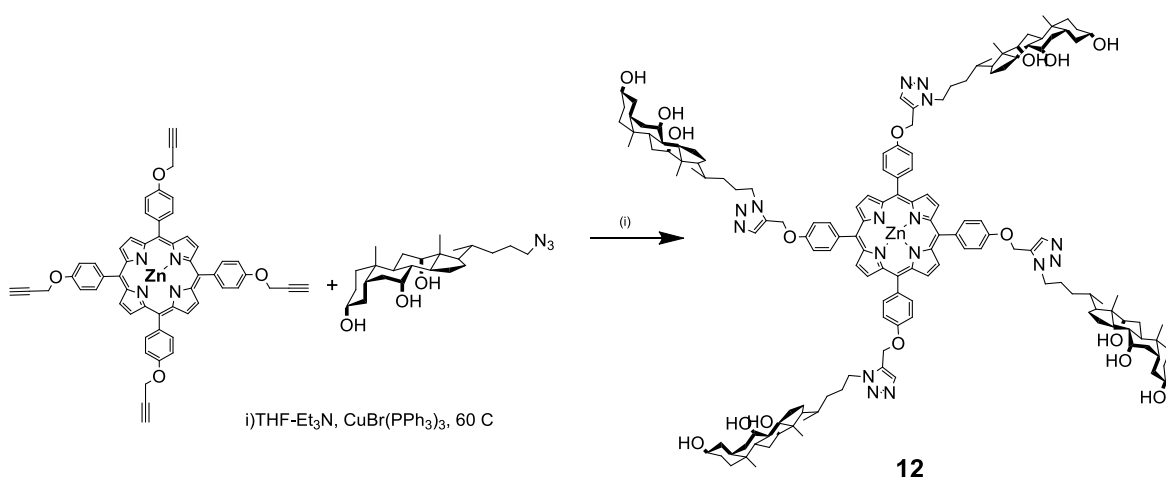


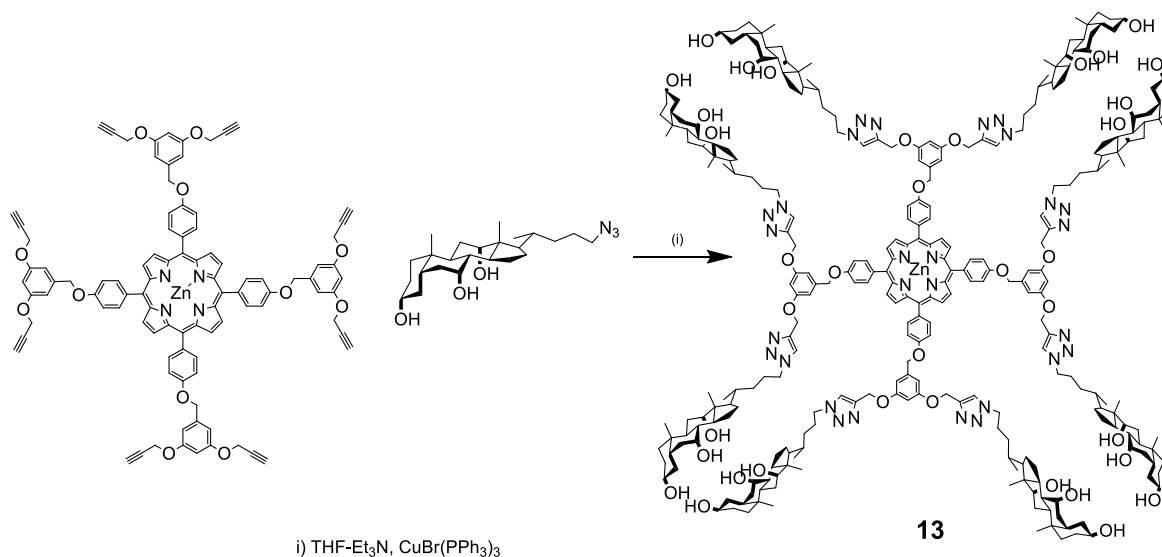
Figura 5.5. Síntesis de TPPh (Zn) tetra-CA (12)

### 5.6.2 Síntesis de TPP(Zn) octa-CA (13).

Para la síntesis de este compuesto, se usaron las mismas condiciones de reacción y el mismo método de purificación que en la reacción anterior. Las cantidades usadas fueron las siguientes: *TPPh* (Zn) *octa-alquino* (**8**) (100 mg, 0.0423 mmol), *3 $\alpha$* , *7 $\alpha$* , *12 $\alpha$* -*trihidroxí 24-azida-5 $\beta$ -colano* (**11**) (0.1773 g, 0.423 mmol) estos reactivos fueron disueltos en una mezcla de THF (2mL) y Et<sub>3</sub>N (2mL); posteriormente, se añadió CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Figura 5.6). El producto que se obtuvo fue un sólido púrpura soluble en THF y DMSO (155 mg, 0.0317 mmol). Rendimiento: 75%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm= 0.56 (s, 24H), 0.77 (s, 24H), 0.94-0.91 (m, 24H), 3.65-3.60 (m, 8H), 3.83-3.77 (m, 8H), 4.17-4.10 (m, 8H), 4.24-4.19 (m, 8H, OH), 4.37-4.26 (m, 8H, OH), 4.70-4.64 (m, 8H, OH), 5.25-5.19 (m, 16H), 5.35-5.31 (m, 8H), 6.83-6.80 (m, 4H), 6.97-6.94 (m, 8H), 7.47-7.41 (m, 8H), 8.12-8.07 (m, 8H), 8.38-8.35 (m, 8H), 8.83-8.79 (m, 8H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):149.42, 142.05, 135.23, 131.72, 130.99, 124.01, 112.85, 107.08, 106.96, 70.98, 66.12, 61.39, 60.33, 56.27, 46.54, 45.32, 41.29, 36.82, 34.43, 31.83, 29, 26.16, 26.02, 24.14, 22.92, 22.64, 17.39, 12.36.

MALDI-TOF-MS: *m/z*: calc. para C<sub>288</sub>H<sub>396</sub>N<sub>28</sub>O<sub>36</sub>Zn: 4886.93; encontrado 4890.72 [M+H]<sup>+</sup>.



**Figura 5.6.** Síntesis de TPPh (Zn) octa-CA (**13**)

## 5.7 Reacción de Desmetalación de Moléculas Dendríticas.

### 5.7.1 Obtención de *TPP(2H) tetra-CA* (**14**).

Se pesaron 0.061 g (0.0237 mmol) de *TPPh (Zn) tetra-CA* (**12**) y se disolvieron en THF. Posteriormente, se añadieron 2 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> concentrado, la mezcla se agitó por 24 horas (Figura 5.7). Finalizada la reacción, el producto se aisló por medio de extracciones usando THF y agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el producto se obtuvo como un sólido púrpura (53.57 mg 0.0213 mmol). Rendimiento: 90%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm -2.86 (m, 2H), 0.60 (m, 12H), 0.83 (m, 12H), 0.97-0.92 (m, 12H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 4H), 4.21-4.16 (m, 4H, OH), 4.29-4.25 (m, 4H, OH), 4.36-4.31 (m, 4H, OH), 5.47-5.41 (m, 8H), 7.53-7.46 (m, 8H), 8.16-8.10 (m, 8H), 8.50-8.47 (m, 4H), 8.8 (s, 8H).

MALDI-TOF-MS: *m/z*: calc. para C<sub>152</sub>H<sub>202</sub>N<sub>16</sub>O<sub>16</sub>: 2507.55; encontrado 2510.86 [M+H]<sup>+</sup>.

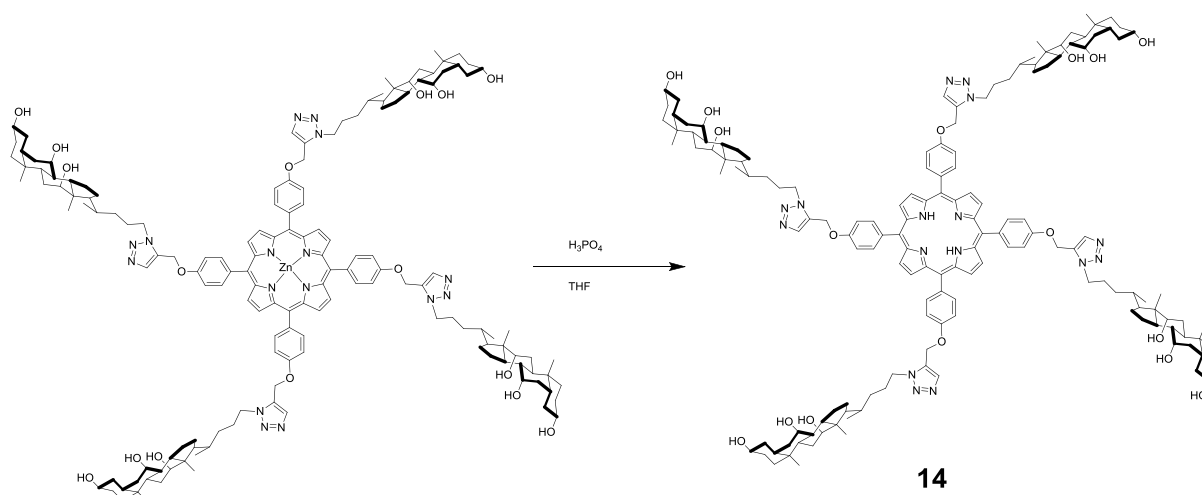


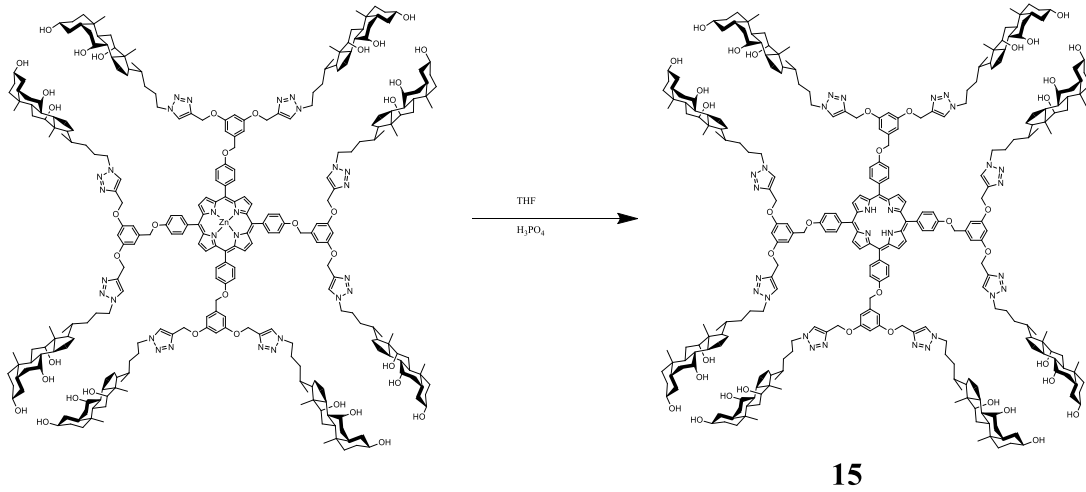
Figura 5.7. Síntesis de TPPh (2H) tetra-CA (**14**)

### 5.7.2 Obtención de TPP(2H) octa-CA (**15**).

Las condiciones de desmetalación y la posterior purificación fueron similares a las que se utilizaron en la reacción anterior, usándose TPPh (Zn) octa-CA (**13**) (50 mg, 0.0102 mmol) (Figura 5.8). El producto se obtuvo como un sólido color púrpura (44.3 mg, 0.00919 mmol) Rendimiento: 90%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = -2.80 (m, 2H) 0.49-0.45 (m, 24 H), 0.71-0.66 (m, 24H), 0.92-0.86 (m, 24H), 3.66-3.57 (m, 8H), 3.56-3.49 (m, 8H), 3.75-3.68 (m, 8H), 4.12-4.06 (m, 8H, OH), 4.19-4.12 (m, 8H, OH), 4.33-4.27 (m, 8H, OH), 5.23-5.19 (m, 16H), 5.35-5.32 (m, 8H), 6.80-6.78 (m, 4H), 6.96-6.95 (m, 8H), 7.47-7.44 (m, 8H), 8.14-8.11 (m, 8H), 8.35-8.33 (m, 8H), 8.86-8.82 (m, 8H).

MALDI-TOF-MS:  $m/z$ : calc. para  $\text{C}_{288}\text{H}_{398}\text{N}_{28}\text{O}_{36}$ : 4825.02; encontrado 4849.67  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .





**Figura 5.8.** Síntesis de TPPh (2H) octa-CA (**15**)

## 6. Resultados

Se lograron sintetizar y caracterizar dos núcleos de porfirina (**TPPh(2H) tetra-alquino (4)** y **TPPh(2H) octa-alquino (5)**), mediante una reacción de Lindsey. Posteriormente tras una reacción de metalación se lograron coordinar los núcleos de porfirina con Zinc (**TPPh (Zn) tetra-alquino (6)** y **TPPh(Zn) octa-alquino (7)**). Posteriormente mediante una serie de reacciones de sustitución se logró modificar el esqueleto del ácido cólico para obtener así una función azida en el carbono 24 de dicha estructura (**metil-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-ato (8)**). Por último mediante un proceso de química click, específicamente un acoplamiento azida-alquino, se lograron obtener dos compuestos ramificados basados en un núcleo de porfirina y unidades de ácido cólico (**TPPh(Zn) tetra-CA (12)** y **TPPh(Zn) octa-CA (13)**).

### 6.1 Caracterización de 4-(prop-2,1-iloxi)benzaldehído (1).

En la siguiente imagen se observa el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el compuesto 4-(prop-2,1-iloxi)benzaldehído (Figura 6.1).

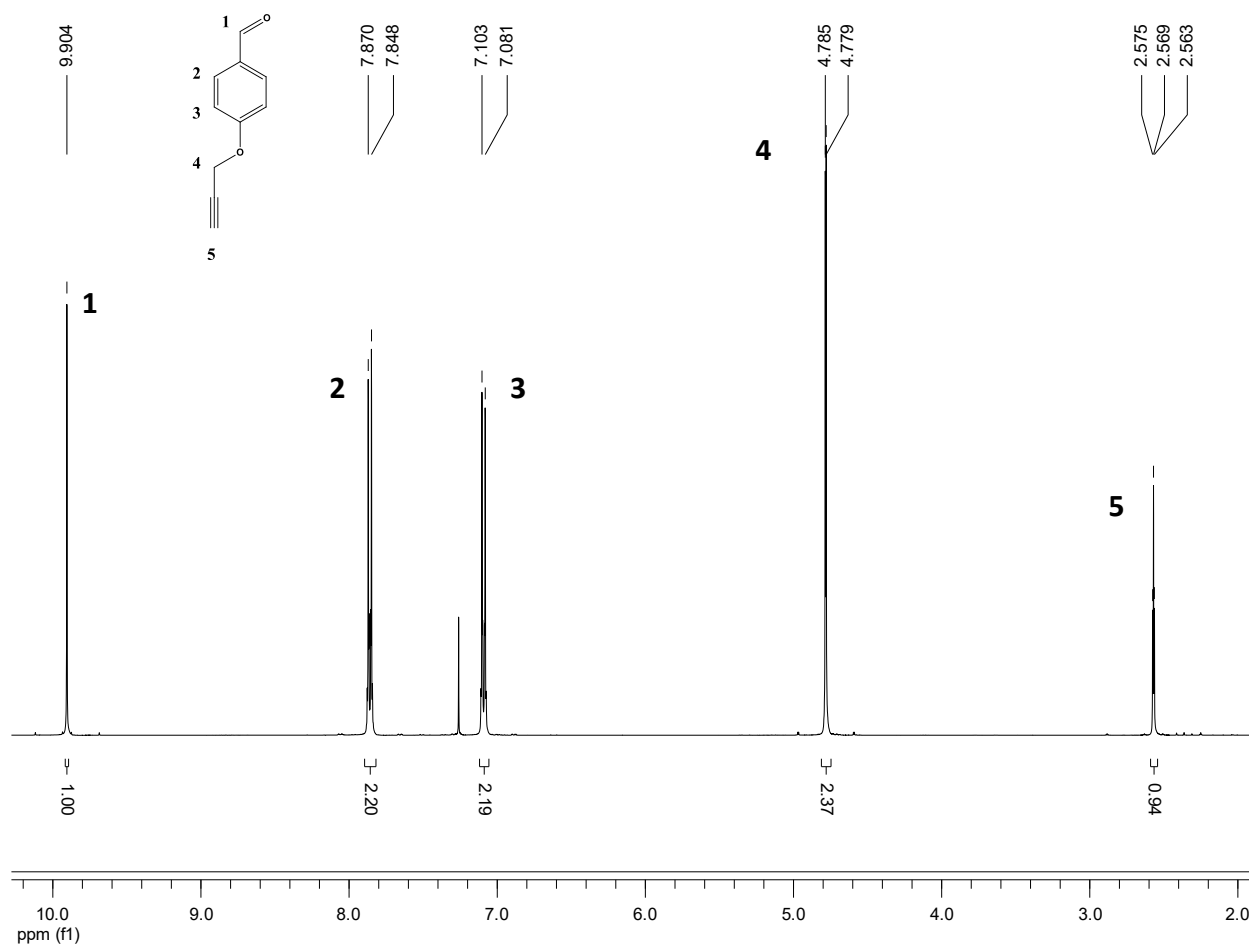
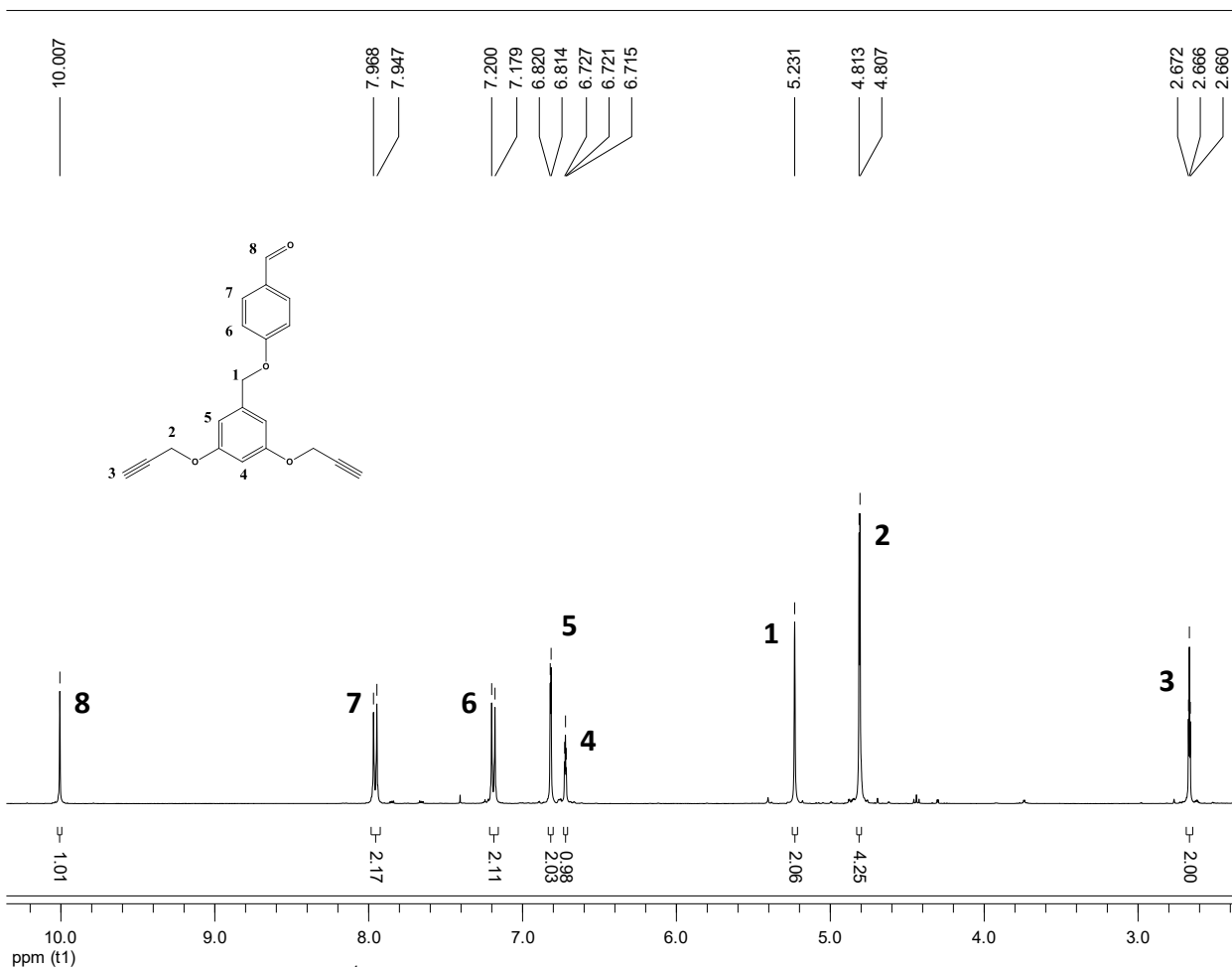


Figura 6.1. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto 4-(prop-2,1-iloxi)benzaldehído (1).

Lo que podemos apreciar en este espectro, son las señales para la parte alquílica de la molécula. En 2.56-2.57 ppm se observa un triplete que integra para un hidrógeno, el cual corresponde al protón del alquino (5), después en 4.78-4.477 ppm se sitúa la señal de los hidrógenos metilénicos (4). En lo que respecta a la parte aromática del aldehído, se puede observar que en 7.1-7.08 ppm se encuentra la señal de los protones de la posición *meta*, después en 7.87-7.84 ppm se encuentran los protones ubicados en posición *orto*. Finalmente en 9.9 ppm encontramos la señal del protón correspondiente al grupo aldehído.

## 6.2 Caracterización de 4-((3,5-bis(prop-2-in-1-oxi)encil)oxi)benzaldehído (3).

A continuación se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para este compuesto (Figura 6.2).



**Figura 6.2.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 4-((3,5-bis(prop-2-yn-1-yloxy)encil)oxy)benzaldehído.

Empezaremos con la señal correspondiente a los protones de los alquinos (**3**) observados en un intervalo entre 2.69-2.64 ppm y que integran para 2 hidrógenos, posteriormente en 4.81-4.80 ppm se encuentran los hidrógenos de los grupos metileno (**2**). En 5.23 ppm se evidencia al segundo grupo de protones metilénicos (**1**), después en un intervalo de 6.72-6.71 ppm se observan los protones aromáticos (**4**), enseguida en 7.2-7.19 ppm encontramos

la señal de los hidrógenos (**6**), después en 7.96-7.94 ppm se observa el último grupo de protones aromáticos (**7**). Finalmente, la señal ubicada en 10 ppm se debe al protón del aldehído.

### 6.3 Caracterización de TPPh(2H) tetra-alquino (**4**).

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de ésta especie se muestra enseguida (Figura 6.3).

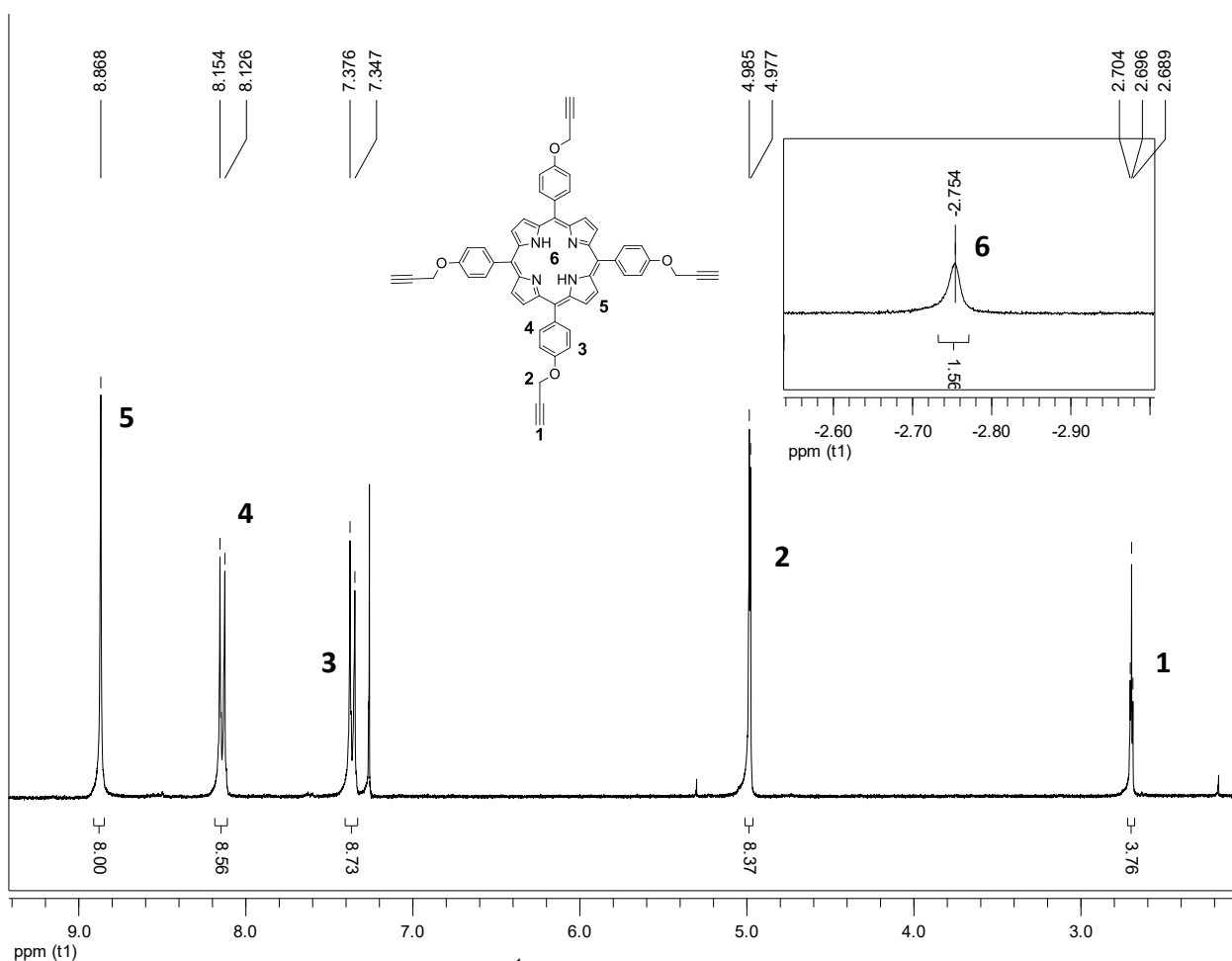


Figura 6.3. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh(2H) tetra-alquino (**4**).

Tras la reacción de condensación entre el pirrol y el aldehído, es posible observar dos señales que son características de una porfirina, una de ellas se encuentra en -2.75 ppm y corresponde a los protones pirrólicos (**6**) y la segunda es la que se encuentra en

8.86 ppm, la cual se debe a los hidrógenos  $\beta$ -pirrólicos (**5**). En lo que respecta a las demás señales, no hay cambio significativo en el desplazamiento químico, pero las integrales se cuadruplican.

En lo que concierne al espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del mismo compuesto, éste se muestra a continuación (Figura 6.4):

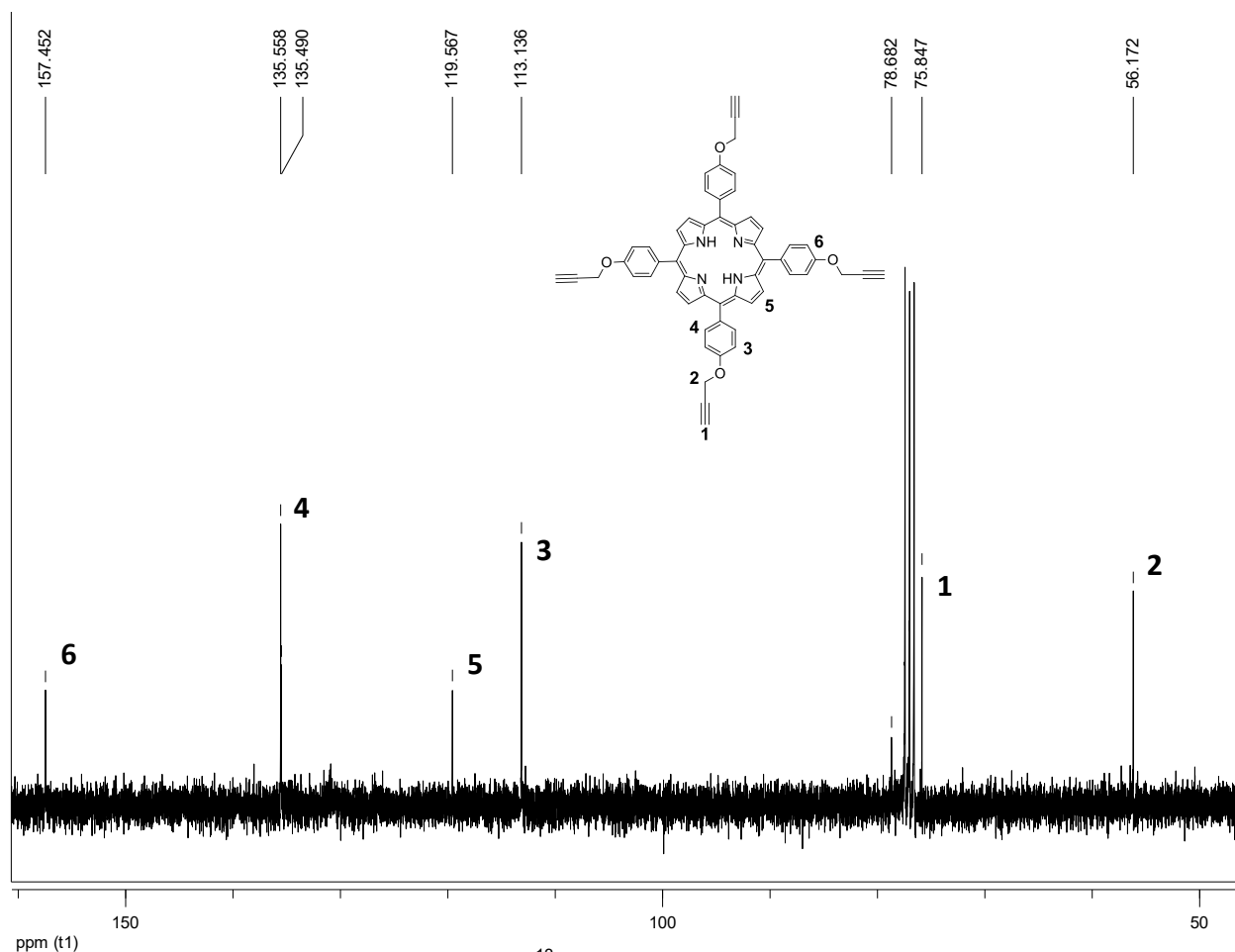


Figura 6.4. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del TPPh(2H) tetra-alkyno (**4**).

Las señales que se pueden observar son las siguientes: en 157.45 ppm se encuentra el carbono **6**, en un desplazamiento químico de 135.55 ppm encontramos la señal del carbono **4**, posteriormente en 119.56 ppm se ubica la señal del carbono **5** y el carbono

**3** aparece a un desplazamiento químico de 113.13 ppm. Los carbonos alifáticos **1** y **2**, se encuentran en 75.84 y 56.17 ppm, respectivamente.

#### 6.4 Caracterización de TPPh(2H) octa-alquino (**5**).

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de este compuesto se muestra a continuación (Figura 6.5):

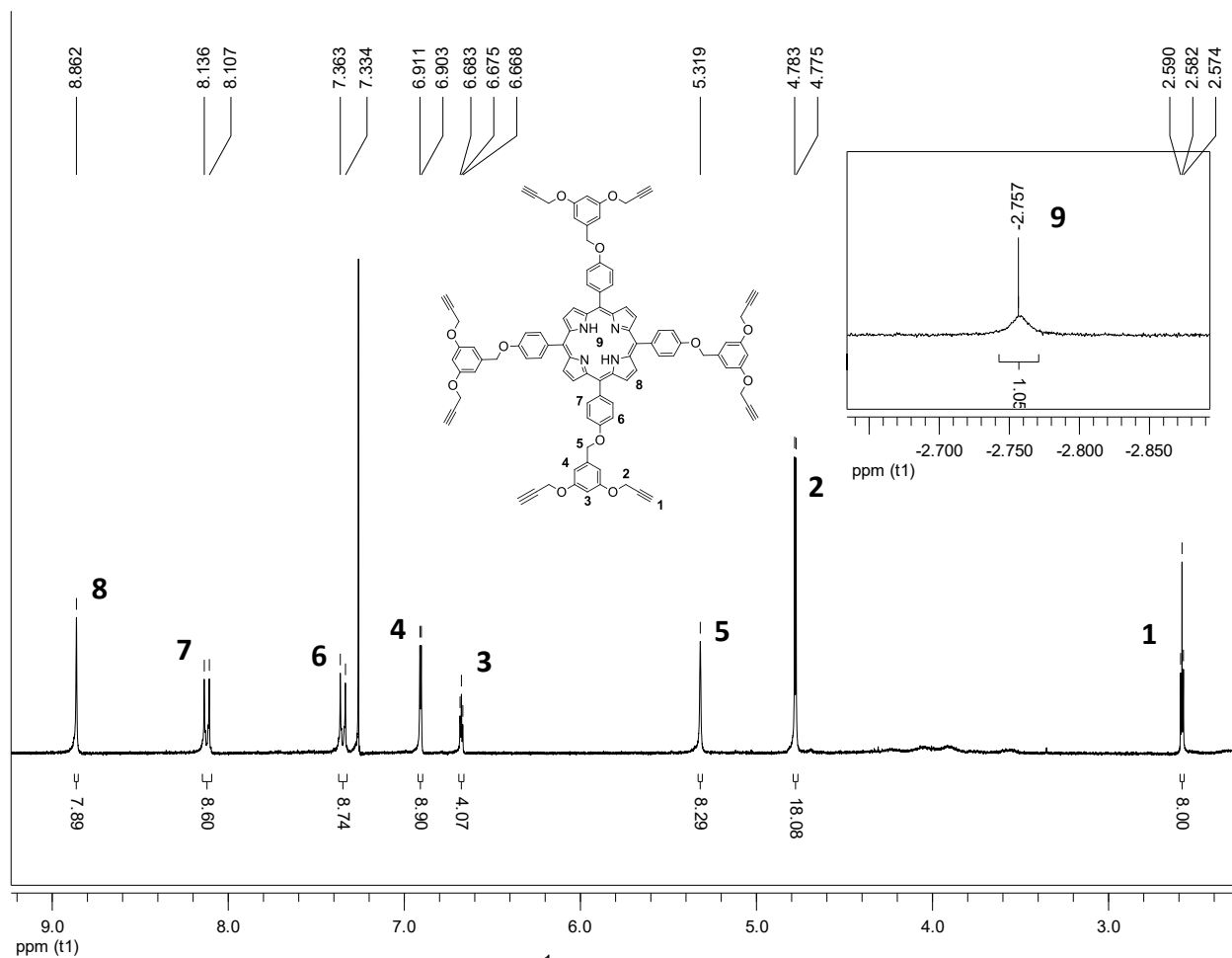


Figura 6.5. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de TPPh(2H) octa-alquino (**5**).

Al igual que en la porfirina anterior, en esta especie podemos observar que como resultado de la condensación del aldehído y el pirrol, surgen dos nuevas señales que son un claro indicativo de la formación del macrociclo; una de ellas es la señal de los

protones internos (**9**) que se encuentran en un desplazamiento químico de -2.75 ppm, la segunda señal corresponde a los protones  $\beta$ -pirrólicos ubicados en 8.86 ppm (**8**).

### 6.5 Caracterización de TPPh (Zn) tetra-alquino (**6**).

La Figura 6.6 muestra el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la porfirina metalada.

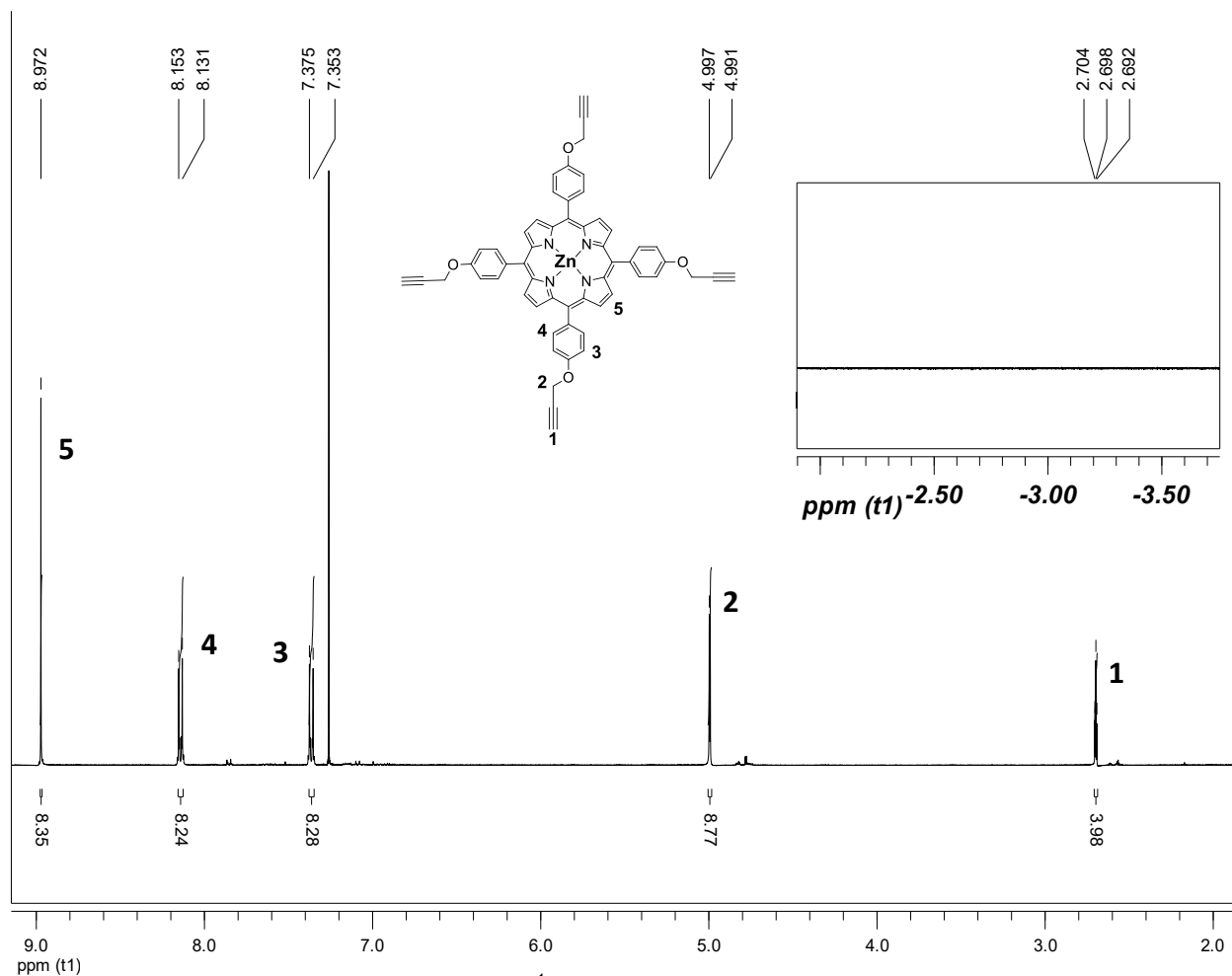


Figura 6.6. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (Zn) tetra-alquino (**6**).

Tras la reacción de metalación de ésta especie, lo que esperábamos era la desaparición de la señal correspondiente a los protones pirrólicos internos, que como recordamos en la especie TPPh (2H) tetra-alquino (**4**), la señal de éstos aparece a un desplazamiento de -2.75 ppm. En la figura anterior, es posible observar que en el



mismo intervalo la señal ha desaparecido, con esto corroboramos que la reacción de metalación se realizó de manera satisfactoria. Las demás señales, no muestran ningún cambio en la intensidad ni en las integrales.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 6.7) muestra como señal principal y que a su vez confirma la formación del núcleo de porfirina, aquella que se encuentra a 135.36 ppm, correspondiente al carbono número **5**.

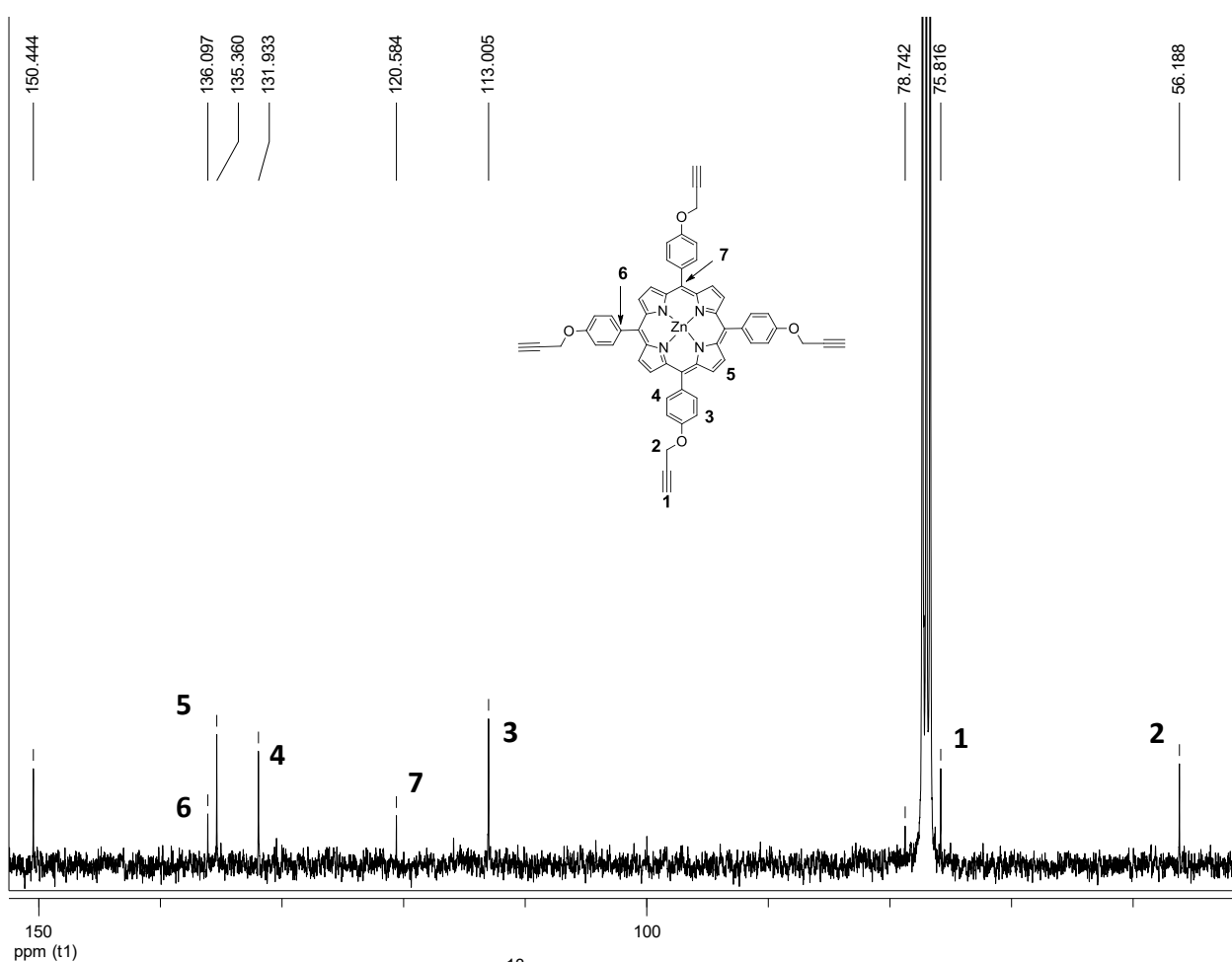


Figura 6.7. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del TPPh (Zn) tetra-alkyno (6).

### 6.6 Caracterización de TPPh(Zn) octa-alkyno (7).

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de esta molécula se muestra en la Figura 6.8:

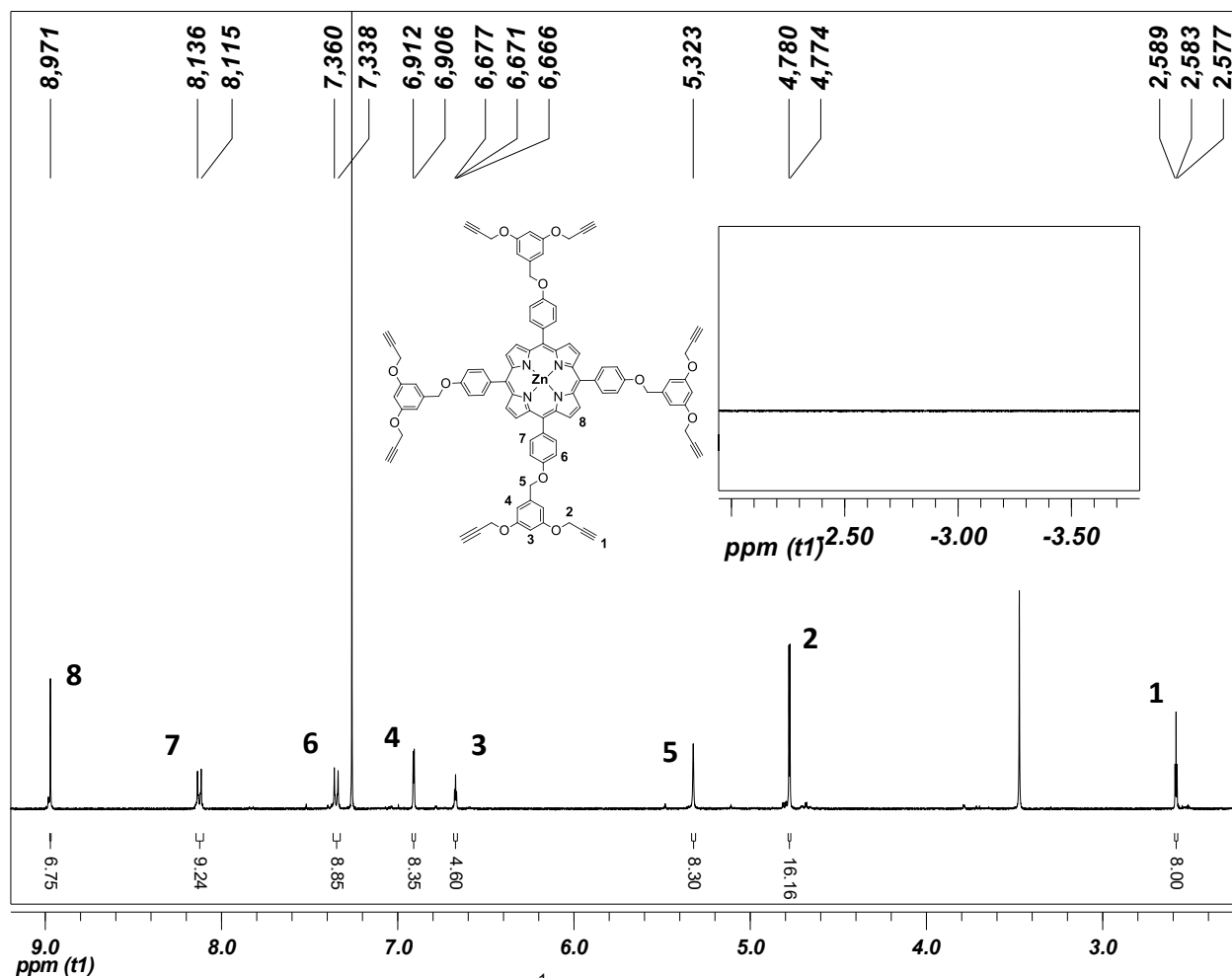


Figura 6.8. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (Zn) octa-alkyno (7).

Para ésta molécula, esperábamos el mismo cambio en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN esto es, la desaparición de la señal que en la especie TPPh (2H) octa-alkyno se encontraba en -2.74 ppm y que corresponden a los dos protones pirrólicos internos del macrociclo, los cuales tras la metalación deben desaparecer. Esto se confirma, ya que en la especie metalada es posible observar que en el mismo intervalo no se encuentra ninguna señal, lo que confirma que la reacción de metalación se llevó a cabo de manera exitosa.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 6.9) muestra en 135.42 ppm la principal señal y que a su vez confirma la formación del núcleo de porfirina, perteneciente al carbono número 5.

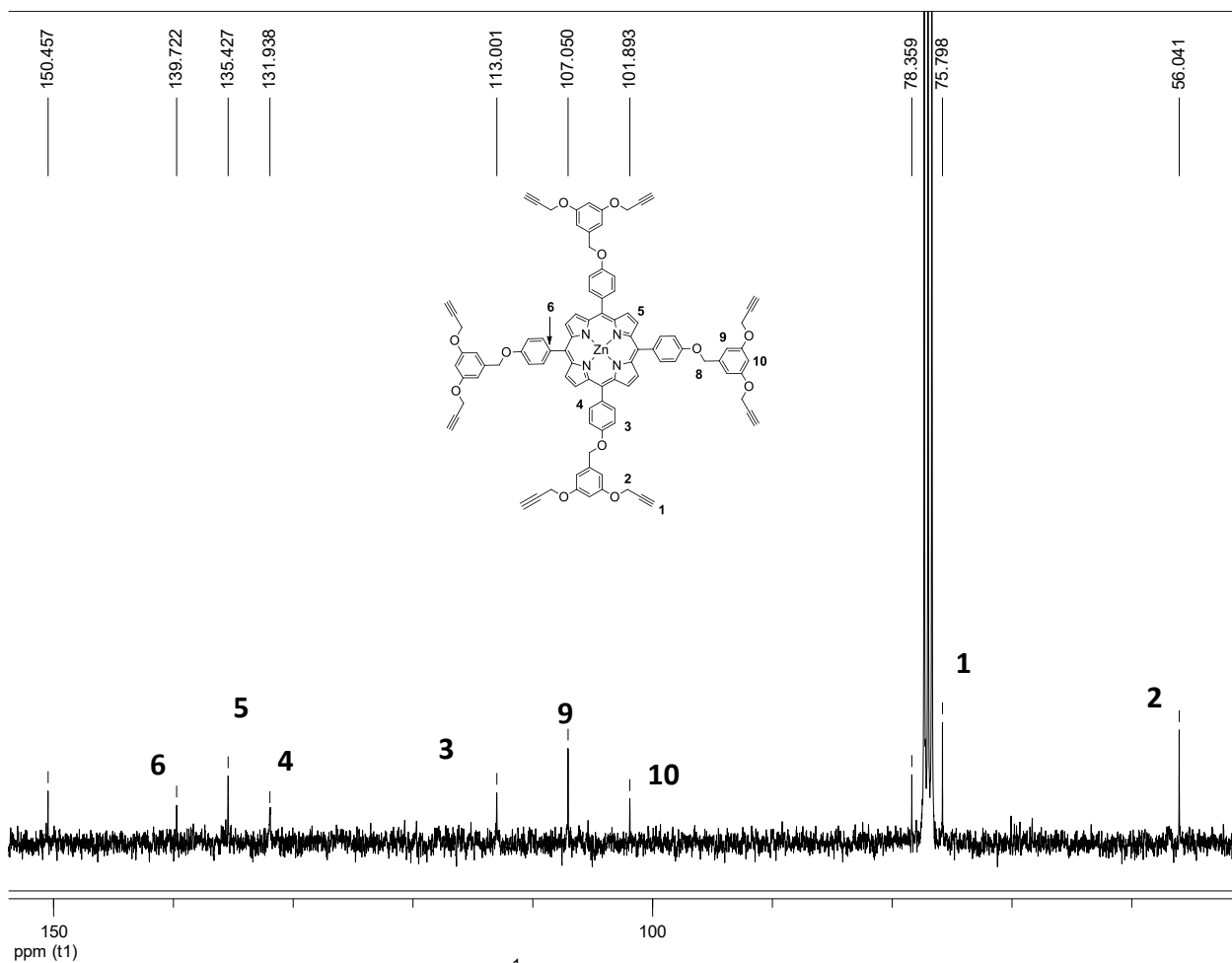
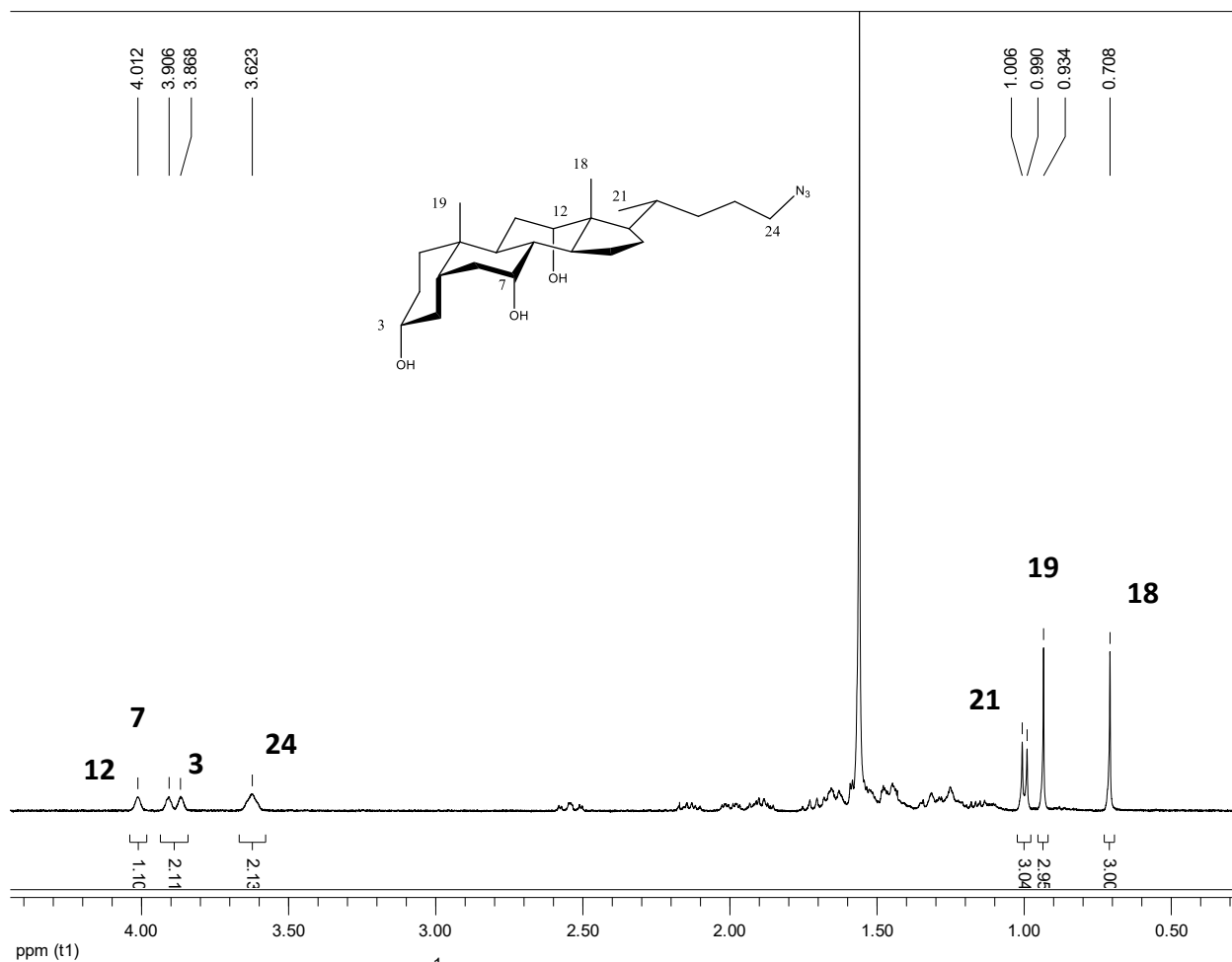


Figura 6.9. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del TPPh (Zn) octa-alkyno (7).

### 6.7 Caracterización de $3\alpha$ , $7\alpha$ , $12\alpha$ -Trihidroxy $24$ -azido- $5\beta$ -colano (**11**).

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la molécula  $3\alpha$ ,  $7\alpha$ ,  $12\alpha$ -trihidroxy  $24$ -azido- $5\beta$ -colano (**11**) se muestra enseguida (Figura 6.10).



**Figura 6.10.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del  $3\alpha$ ,  $7\alpha$ ,  $12\alpha$ -trihidroxy  $24$ -azido- $5\beta$ -colano (**11**).

En el espectro pueden observarse las señales de los metilos que se ubican en 0.7 ppm (**18**), 0.93 ppm (**19**) y 1.0-0.9 ppm (**21**). Las otras señales que fueron asignadas son las que corresponden a los protones enlazados a los carbonos **3** (3.86 ppm), **7** (3.9 ppm) y **12** (4.01 ppm); de igual forma los protones del carbono **24** que se encuentran en 3.62 ppm. Los protones restantes se encuentran ubicados en un intervalo de 1-2 ppm.

### 6.8 Caracterización de TPPh(Zn) tetra-CA (12).

En la siguiente figura se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto TPPh (Zn) tetra-CA (12) (Figura 6.11).

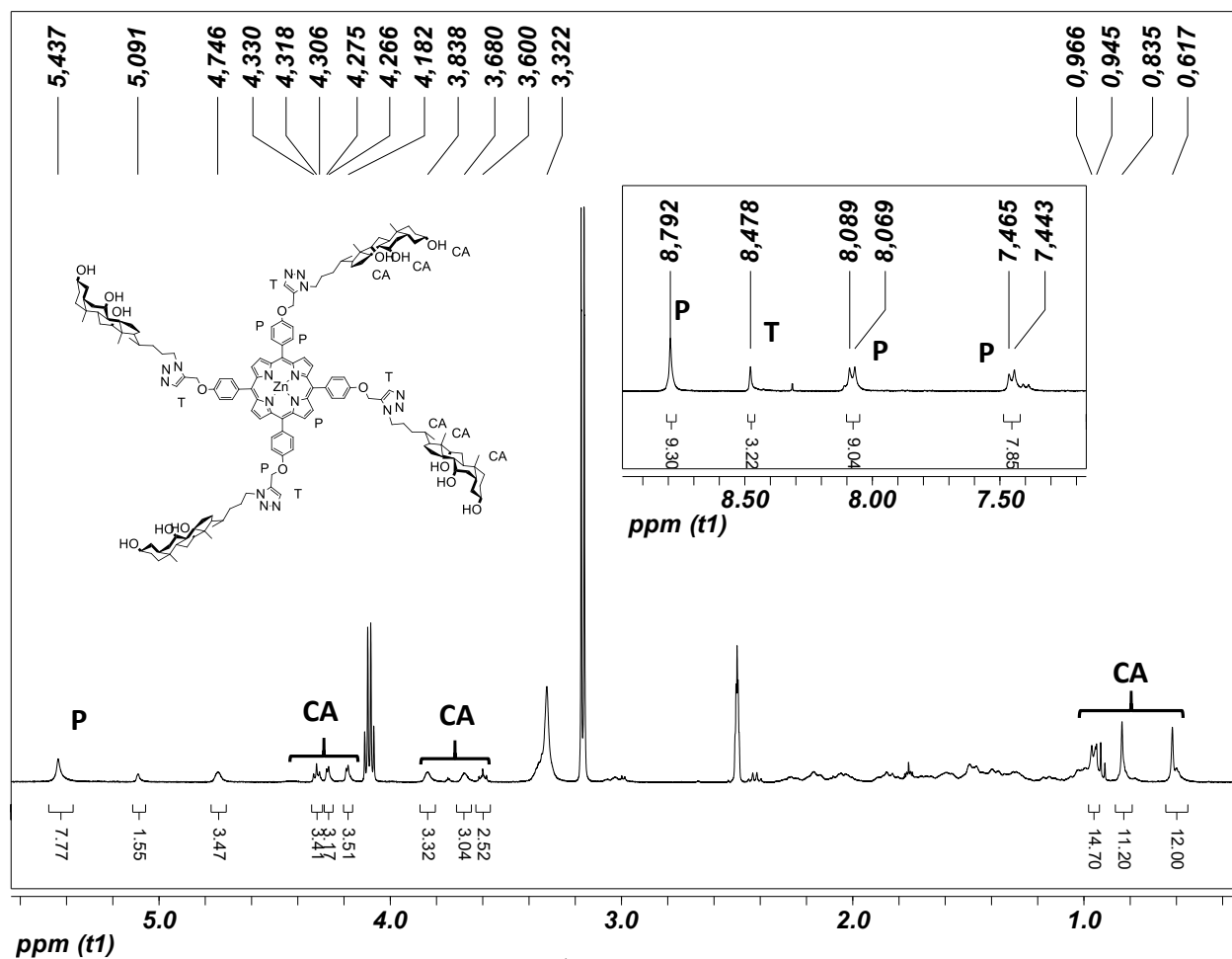
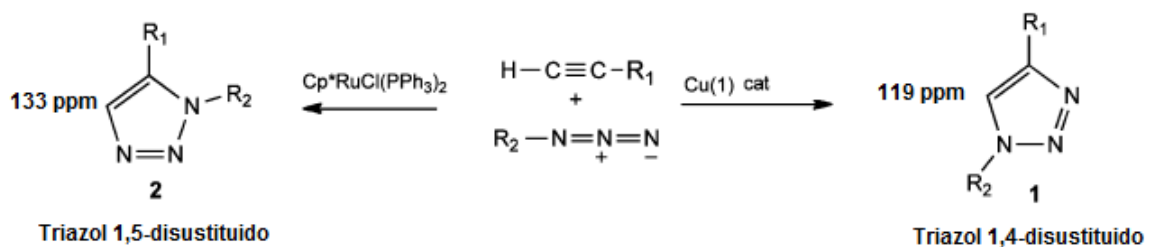


Figura 6.11. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (Zn) tetra-CA (12).

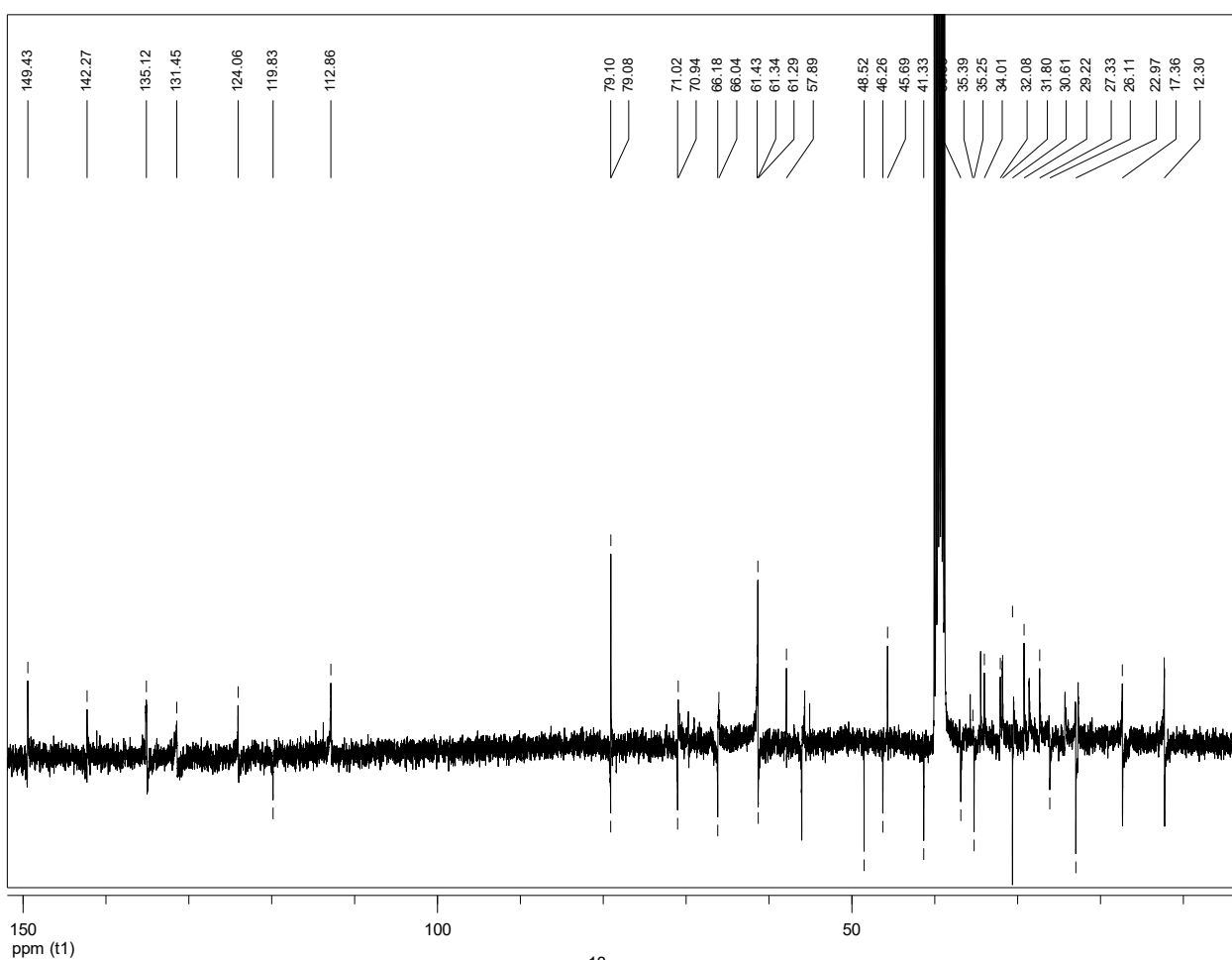
Podemos observar, como era de esperarse, que en el espectro se encuentran bien definidas dos zonas: la parte alifática y la zona aromática. Mientras que en la primera zona se encuentran las señales que pertenecen a todos los protones del ácido cólico, en la zona aromática se pueden observar todas las señales pertenecientes al núcleo de la porfirina. Cabe destacar que ningún grupo de señales muestra cambio alguno en la

multiplicidad ni en el desplazamiento químico, pero si en el número de protones para los que cada una integra. Por otro lado, cabe mencionar que como resultado del acoplamiento entre la azida y el alquino, el triazol que se forma debe generar una nueva señal en el espectro de RMN, la cual podemos observar a un desplazamiento químico de 8.47 ppm. Una vez ajustando las integrales, podemos corroborar que la especie que estamos observando es la especie tetrasustituida.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT para la especie TPPh (Zn) tetra-CA (12) se muestra en la Figura 6.12. Es posible detectar una gran cantidad de señales, unas corresponden al núcleo de porfirina y otras a las unidades de ácido cólico. Al hacer el análisis de las señales de RMN, nos percatamos de la presencia de dos nuevas señales localizadas en 142.2 y 124 ppm que confirman la formación del anillo de triazol. La diferencia de desplazamiento de estas dos señales se debe principalmente a que se trata de una mezcla de isómeros, por lo que la señal que se encuentra en 142.2 ppm corresponde al isómero 1,5-disustituido, mientras que la señal que aparece a 124 ppm corresponde al isómero 1,4-disustituido. Aunque recientemente se ha reportado que las condiciones para favorecer la formación de un isómero sobre otro son completamente diferentes<sup>45</sup> (Esquema 5.1), pensamos que el uso del catalizador de cobre  $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$  propicia la formación de una mezcla de isómeros que sólo pudimos observar mediante este experimento.



Esquema 6.1. Estructura de los isómeros de triazol.

Figura 6.12. Espectro DEPT  $^{13}\text{C}$  de *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*.

A continuación podemos observar el resultado de los análisis de MALDI-TOF (Figura 6.13).

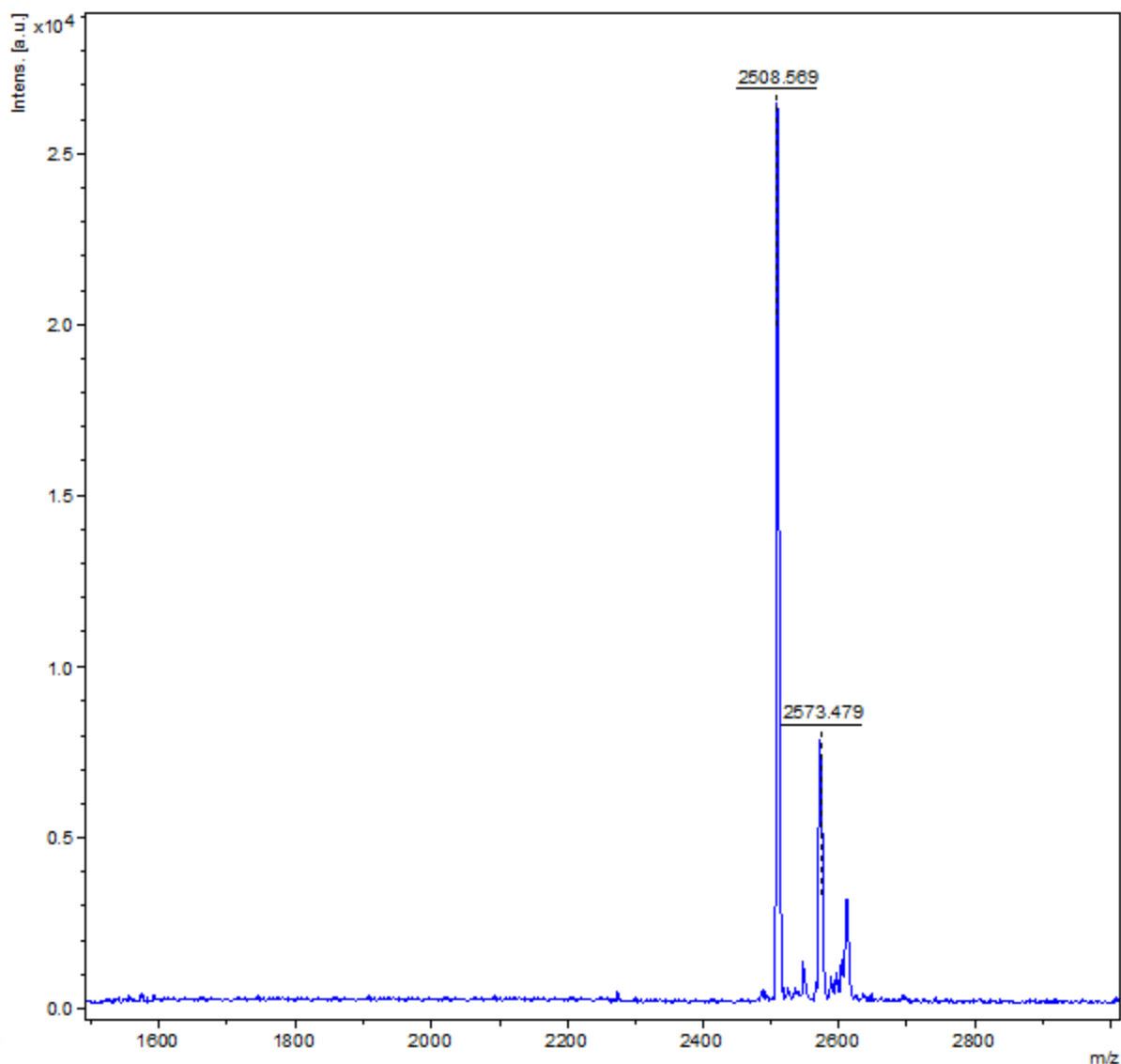


Figura 6.13. Espectro MALDI-TOF de *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*.

Lo que podemos notar en este espectro es la presencia de dos señales que tienen una gran diferencia en la intensidad, en  $m/z = 2573.47$  observamos la señal de la especie *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*, y en  $m/z = 2508.56$  se encuentra la señal de la especie *TPPh (2H) tetra-CA (14)*. La presencia de estas dos especies se debe principalmente a un proceso de desmetalación originado por las condiciones de ionización<sup>46</sup>.

### 6.9 Caracterización de *TPPh(Zn) octa-CA (13)*.



Para el compuesto TPPh (Zn) octa-CA (**13**) el espectro se muestra en la Figura 6.14. De igual forma que en el anterior lo que podemos observar es que tanto la región alifática como la aromática no presentan ningún cambio, salvo la aparición de la señal proveniente del anillo de triazol, la cual se ubica en 8.36 ppm.

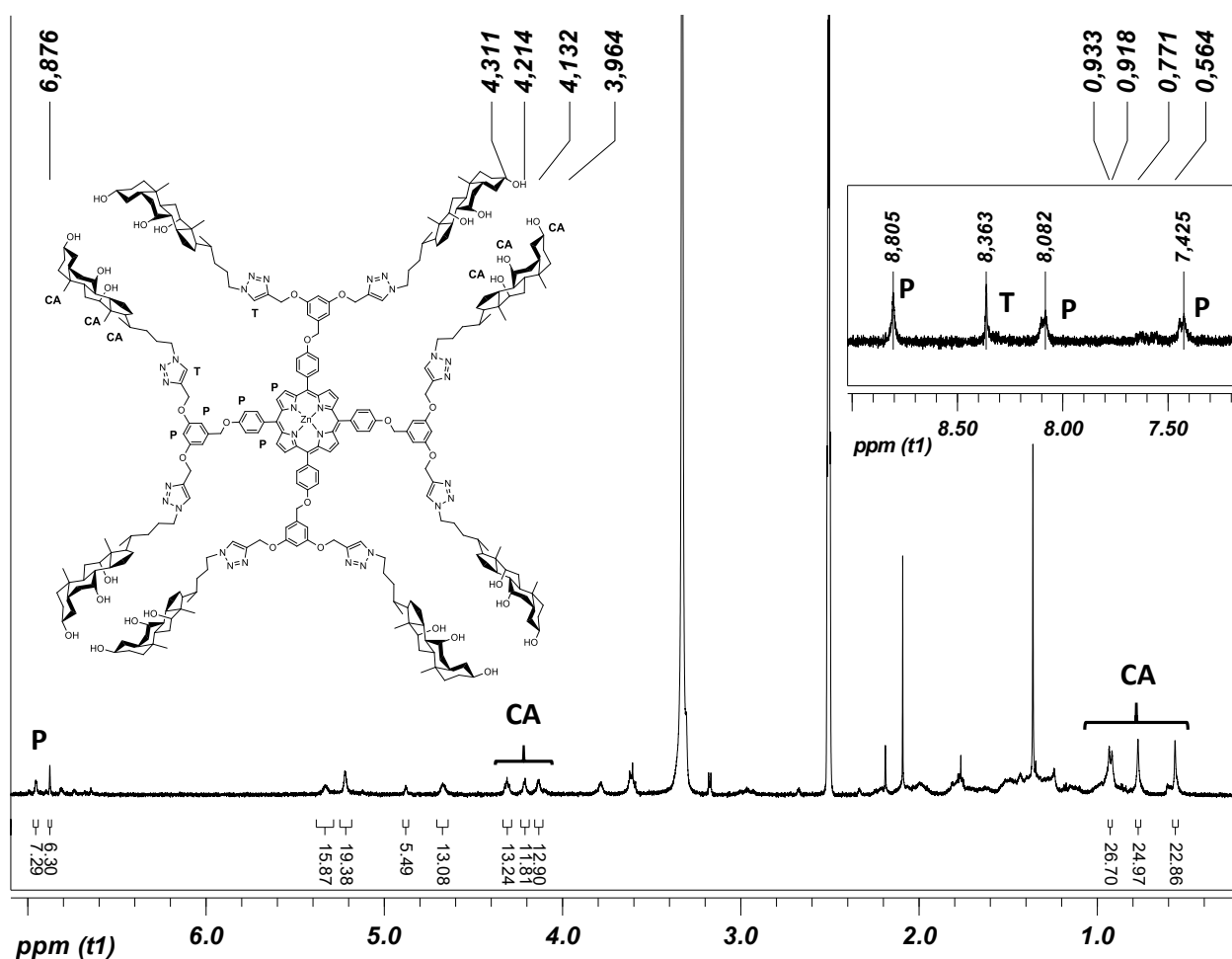
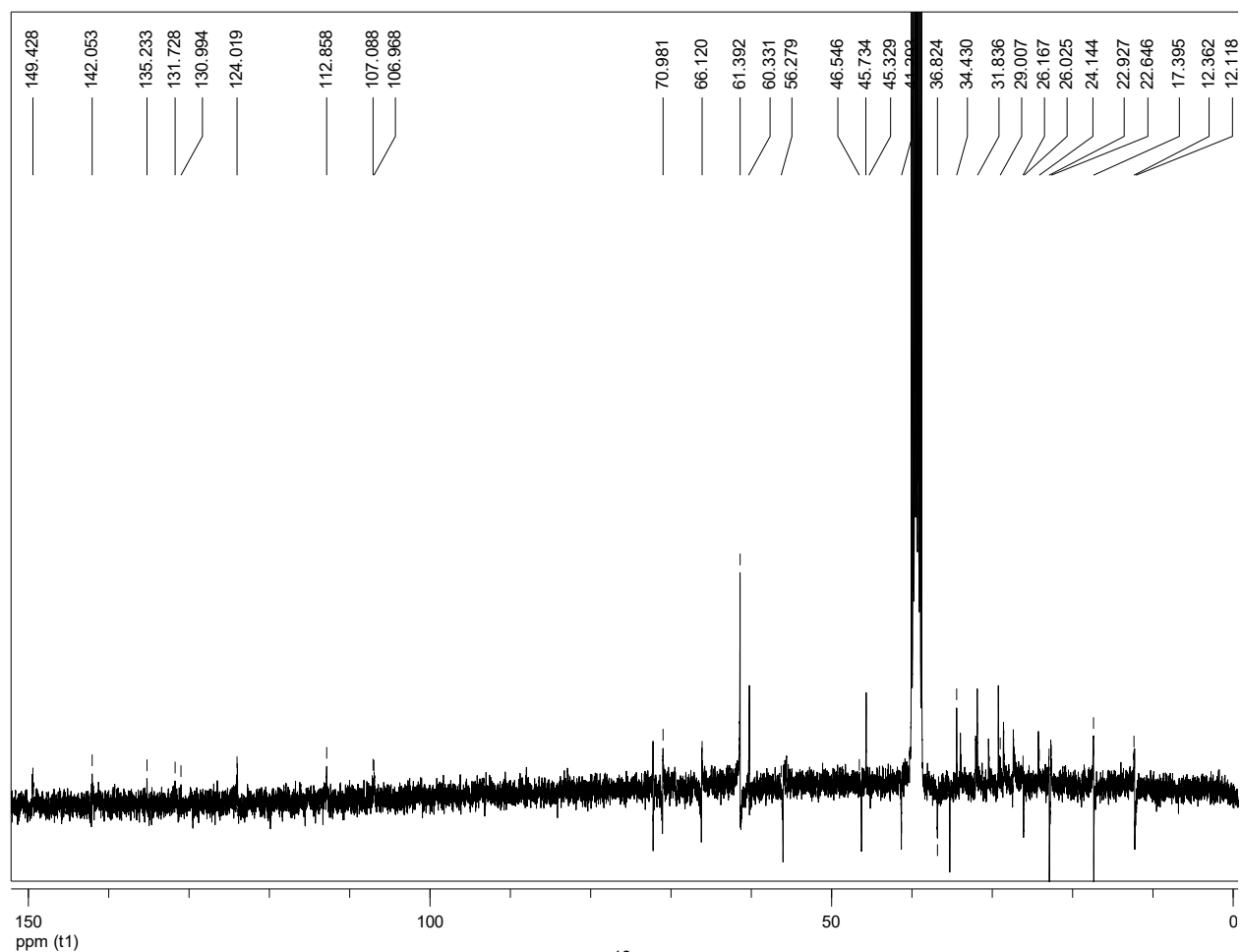


Figura 6.14. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (Zn) octa-CA (**13**).

Para completar la caracterización del compuesto TPPh (Zn) octa-CA (**13**) recurrimos de igual manera a un experimento DEPT. Como en el caso del compuesto TPPh (Zn) tetra-CA (**12**), es posible diferenciar las zonas aromáticas que corresponden al núcleo de porfirina, también podemos observar la zona alifática de carbonos que corresponde a las unidades de ácido cólico. No obstante, la principal diferencia radica en las señales

ubicadas en 142 ppm y 124 ppm, lo que también es un indicativo de la presencia de una mezcla de isómeros<sup>47</sup>.



**Figura 6.15.** Espectro DEPT  $^{13}\text{C}$  de TPPh (Zn) octa-CA (**13**).

Otra característica es la baja intensidad de las señales de este espectro con respecto al de la especie tetra sustituida. Esto se puede deber al incremento de las unidades de ácido cólico, que provoca una disminución significativa en la solubilidad de esta especie.

Por último el espectro MALDI-TOF del mismo compuesto (Figura 6.16) muestra el siguiente patrón. Lo que podemos observar es la señal del ion molecular situada en  $m/z = 4891.77$ , pero a diferencia de la especie TPPh (Zn) tetra-CA (**12**), es posible observar

un proceso de desmetalación, lo cual genera la especie TPPh (2H) octa-CA (**15**) que tiene un valor de  $m/z = 4828.41$ .

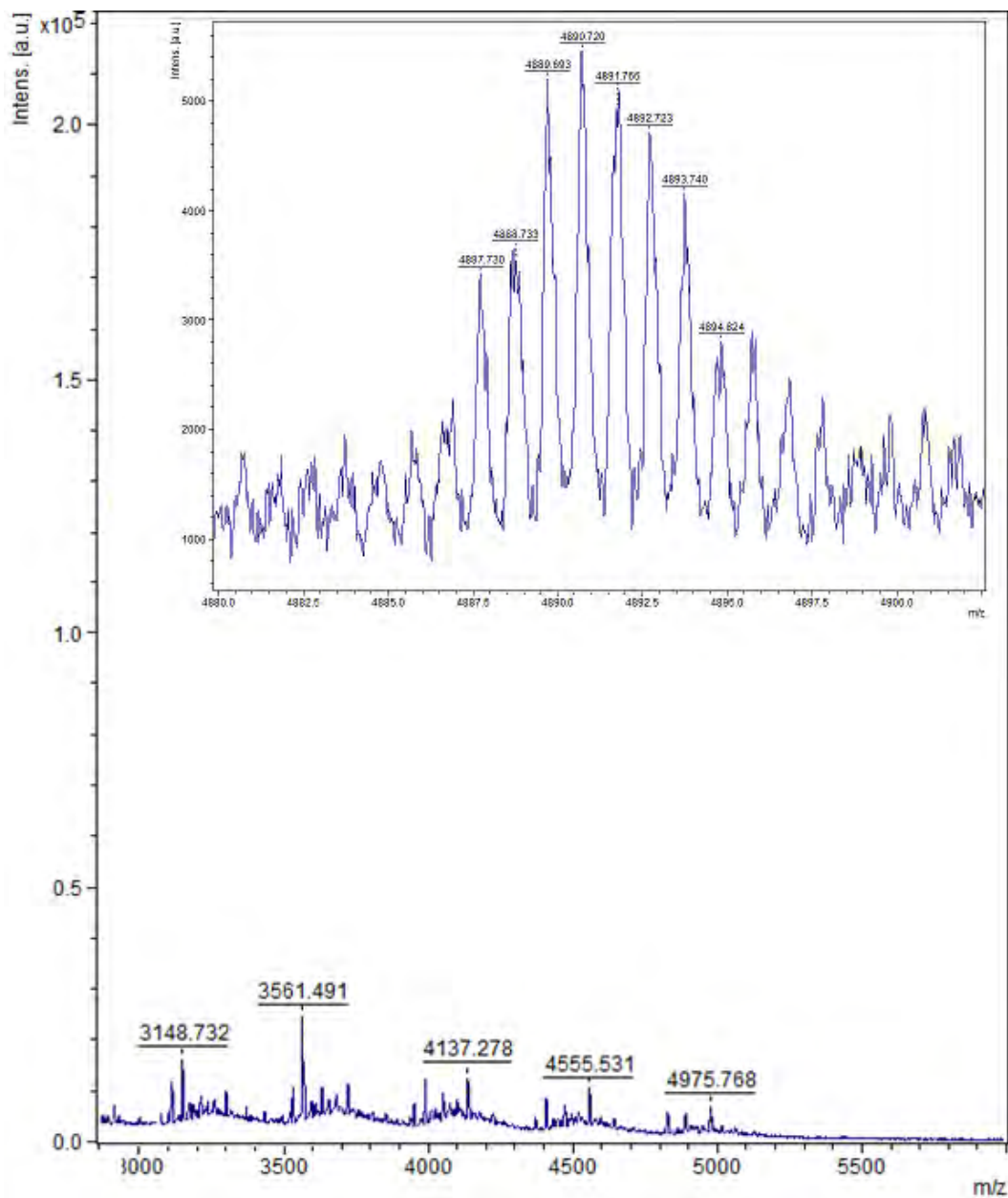


Figura 6.16. Espectro MADI-TOF de TPPh (Zn) octa-CA (**13**).

Para este compuesto, el incremento en las unidades de ácido cólico provocan que los compuestos se volatilicen con mayor dificultad. Es por esto que la intensidad del láser se debe de incrementar y por lo tanto la calidad de la línea base se ve disminuida.

Cabe destacar que el incremento en la intensidad del láser que tiene como objetivo propiciar la desorción del compuesto, provoca que se presenten ciertos procesos de fragmentación, lo que se puede constatar por el incremento en el número de señales<sup>48</sup>.

### **6.10 Caracterización de TPPh(2H) tetra-CA (14).**

Tras la reacción de desmetalación los espectros de <sup>1</sup>H RMN muestran la señal que pertenece a los protones pirrólicos internos que para la especie TPPh (2H) tetra-CA se encuentran en -2.89 ppm y que integran para dos hidrógenos; las demás señales permanecen sin cambio. Con esto se confirma el éxito de la reacción de desmetalación (Figura 6.17).

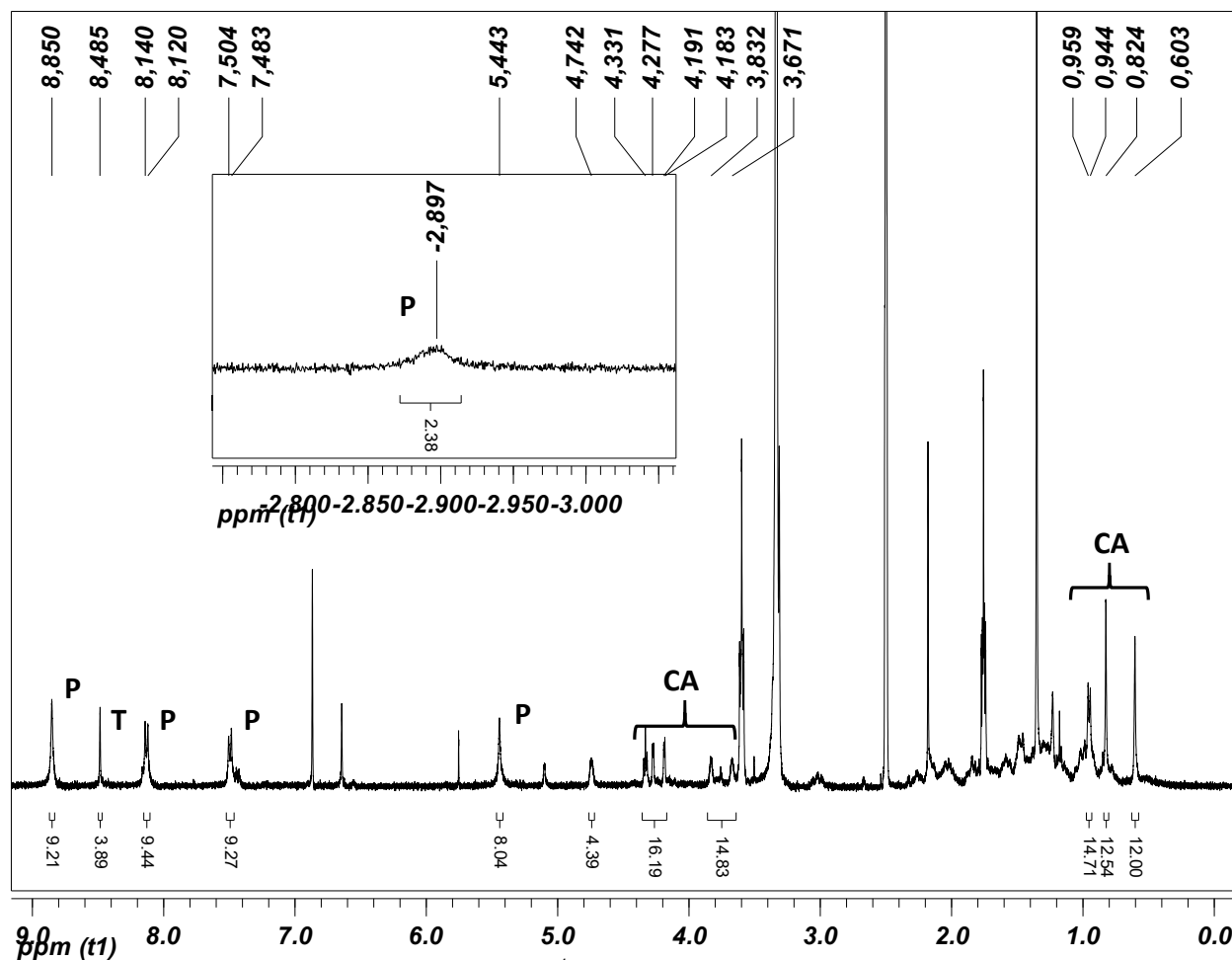
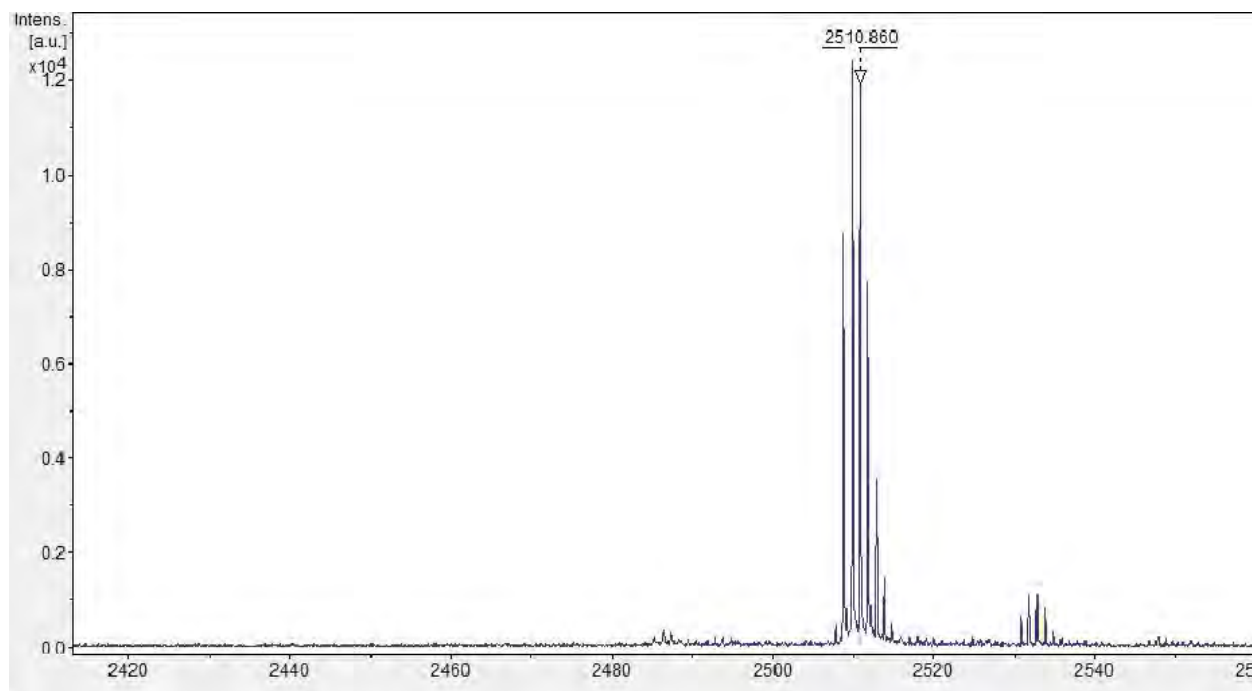


Figura 6.17. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (2H) tetra-CA (14).

El espectro de MALDI-TOF (Figura 6.18) muestra la señal que corresponde a la especie TPPh (2H) tetra-CA (15) con una relación masa/carga  $m/z = 2510$ , siendo el peso calculado de  $m/z = 2508$ .



**Figura 6.18.** Espectro de MALDI-TOF de *TPPh(2H) tetra-CA (14)*.

### 6.11 Caracterización de *TPPh(2H) octa-CA (15)*.

De la misma forma que en el compuesto anterior, la especie *TPPh(2H) octa-CA (15)* muestra la señal de los protones pirrólicos internos en un desplazamiento de -2.88 ppm, lo cual confirma claramente, que el proceso de desmetalación se realizó completamente (Figura 6.19).

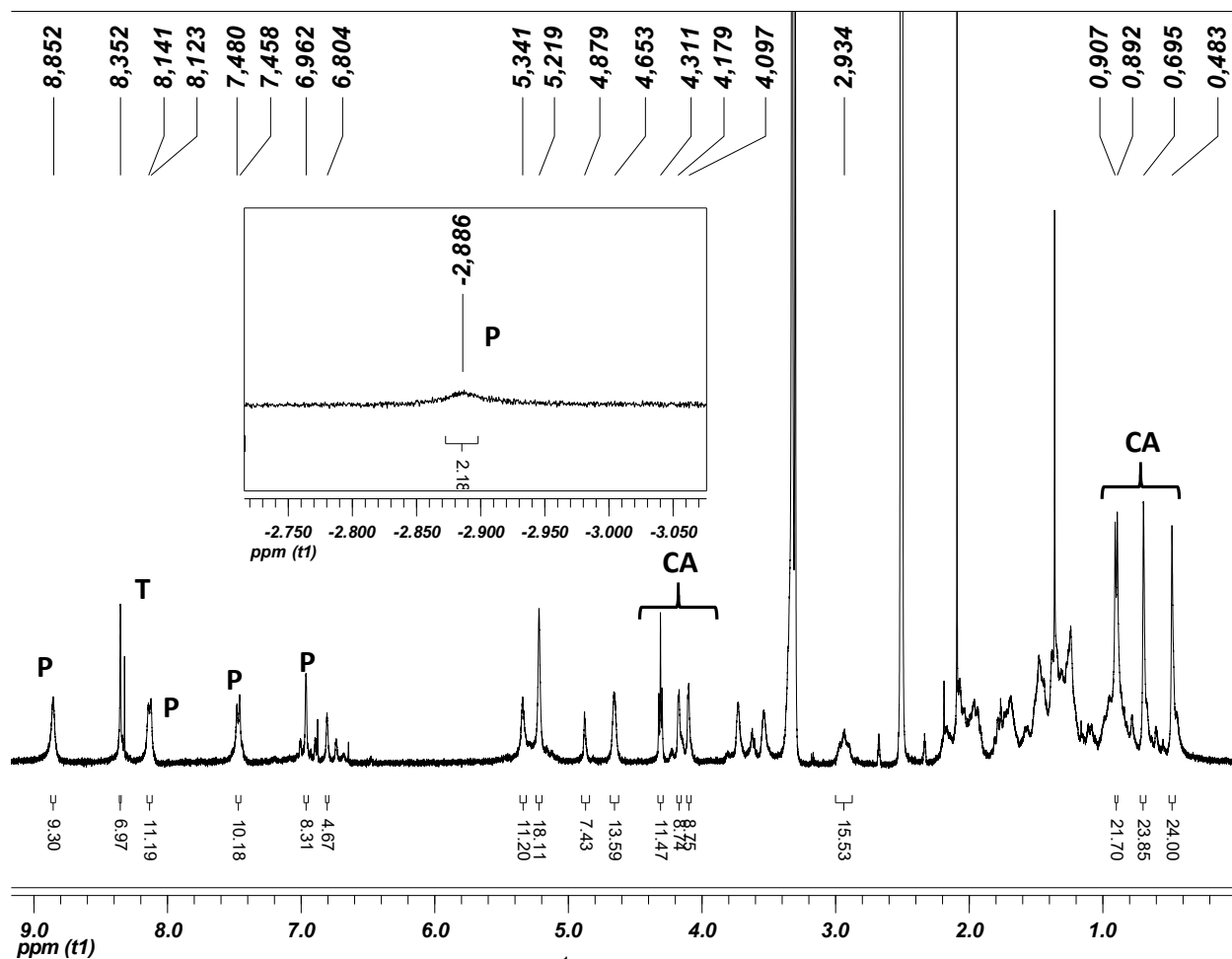
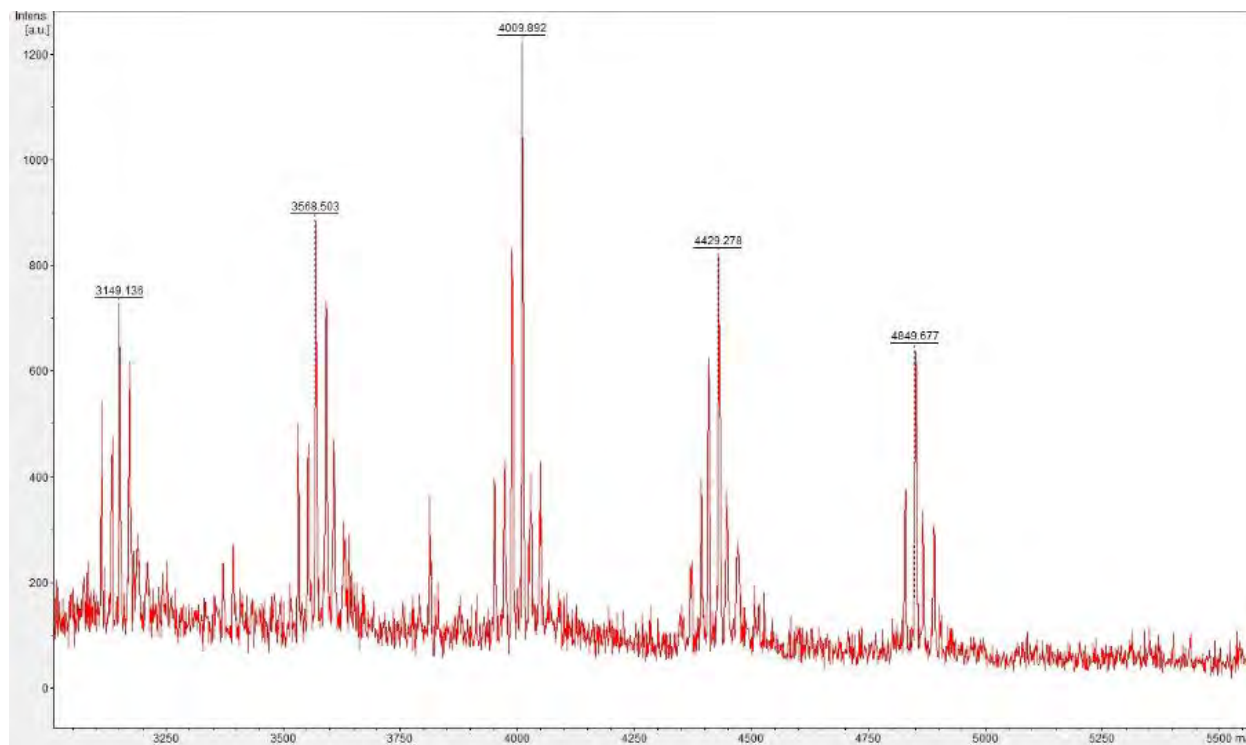


Figura 6.19. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (2H) octa-CA (15).

Para este compuesto, el incremento en las unidades de ácido cólico provocan que éste se volatilice con mayor dificultad. Es por esto que la intensidad del láser se debe de incrementar y por lo tanto la calidad de la línea base se ve disminuida.

Adicionalmente, se puede observar el ensanchamiento de los picos y por último el aumento de la intensidad provoca algunos procesos de fragmentación con lo cual la especie original TPPh (2H) octa-CA pierde hasta cuatro unidades de triazol-CA, con lo que se generan las especies TPPh (2H) hepta-CA ( $m/z = 4429$ ), TPPh (2H) hexa-CA

( $m/z = 4009$ ), TPPh (2H) penta-CA ( $m/z = 3568$ ) y la especie TPPh (2H) tetra-CA ( $m/z = 3148$ )<sup>48</sup>(Figura 6.20).



**Figura 6.20.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del TPPh (2H) octa-CA (15).



## 7. Propiedades Fotofísicas

En este apartado haremos un análisis de las propiedades fotofísicas que fueron estudiadas y que de igual forma nos sirvieron para caracterizar a cada uno de los compuestos, principalmente a las porfirinas y a los sistemas conjugados.

La Tabla I muestra el resumen de las propiedades fotofísicas observadas para las seis porfirinas dendronizadas en estudio.

Tabla I. Propiedades fotofísicas, para los experimentos de absorción y emisión.

Compuesto	Absorción $\lambda$ (nm)	Cut off (nm)	Emisión $\lambda$ (nm)	Cut off (nm)
<i>TPPh (Zn) tetra- alquino (6)</i>	426, 559, 598	650	605, 658	750
<i>TPPh (Zn) octa- alquino (7)</i>	426, 557, 599	650	614, 656	750
<i>TPPh (Zn) tetra-CA (12)</i>	426, 558, 599	650	608, 659	750
<i>TPPh (Zn) octa-CA (13)</i>	427, 557, 598	650	615, 655	750
<i>TPPh (2H) tetra-CA (14)</i>	421, 517, 553, 594, 651	700	657, 721	800
<i>TPPh (2H) octa-CA (15)</i>	421, 519, 554, 594, 651	700	654, 719	800

### 7.1 Experimentos de Absorción.

La Figura 7.1 muestra los espectros de absorción para los sistemas *TPPh (Zn) tetra-alquino (6)*, *TPPh (Zn) octa-alquino (7)*, *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*, *TPPh (Zn) octa-CA (13)*, *TPPh (2H) tetra-CA (14)*, y *TPPh (2H) octa-CA (15)*.

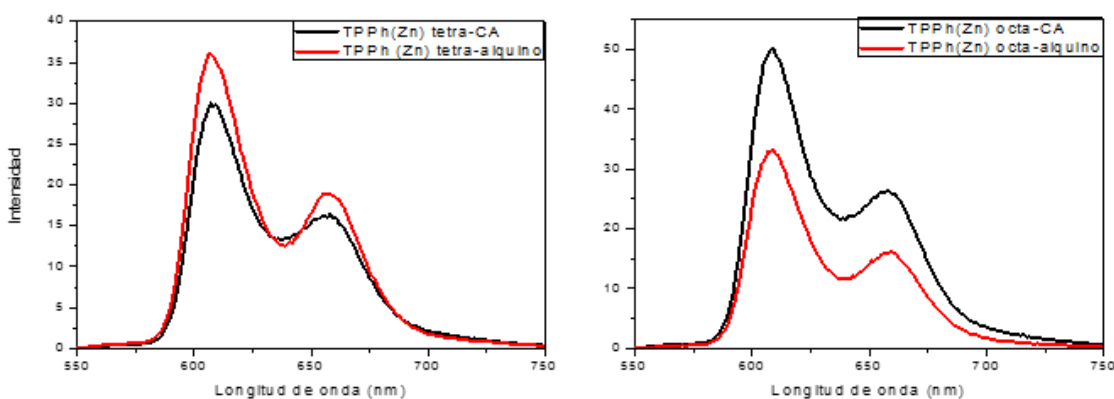
**Figura 7.1.** Espectros de absorción de las especies **6**, **7**, **12**, **13**, **14** y **15**.

Los espectros de absorción muestran los dos tipos de bandas características de los macrociclos de porfirina. La primera de ellas es la banda de Soret, que se debe a la transición  $S_0 \rightarrow S_2$ . La ubicación de esta banda depende de diferentes factores, en este caso, el cambio en el desplazamiento se debe a la presencia del centro metálico en la porfirina<sup>3</sup>, como se puede observar en las especies metaladas con Zinc (*TPPh (Zn) tetra-alquino (6)*, *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*, *TPPh (Zn) octa-alquino (7)* y *TPPh (Zn) octa-CA (13)*). Esta banda aparece a 426 nm, mientras que para las porfirinas base libre (*TPPh (2H) tetra-CA (14)* y *TPPh (2H) octa-CA (15)*), la banda de Soret sufre un desplazamiento hipsocrómico, ubicándose en 421 nm.

Por otro lado, las bandas Q debidas a la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  en las porfirinas obtenidas base libre, son cuatro bandas Q, I, II, III y IV, las cuales aparecen a 517, 554, 594 y 651 nm, respectivamente. Cuando los macrociclos de porfirina son sometidos a una reacción de metalación, éstos experimentan un aumento en su simetría, lo cual provoca que las cuatro bandas Q se transformen en dos y aparecen a 557 y 598 nm<sup>3</sup>. Con estos resultados podemos confirmar que la presencia de las unidades de ácido cólico, no modifican las propiedades de absorción de los núcleos de porfirina.

## 7.2 Experimentos de Emisión.

La Figura 7.2 muestra la absorción de las especies TPPh (Zn) tetra-CA, TPPh (Zn) tetra-alquino, TPPh (Zn) octa-CA y TPPh (Zn) octa-alquino.



**Figura 7.2.** Espectros de emisión de las especies **6, 7, 12, 13, 14** y **15**.

La característica más notable que se puede apreciar es la presencia de dos bandas que corresponden a la transición  $S_1 \rightarrow S_0$ . De igual forma que en los experimentos de absorción, con los espectros de emisión volvemos a confirmar que las propiedades

fotofísicas, específicamente el proceso de emisión, no se ve alterado por la presencia de las unidades de ácido cólico.

## 8 Experimentos de Agregación

En este apartado, abordaremos los diferentes factores que modifican el proceso de agregación en las porfirinas dendronizadas obtenidas. Los factores que se modificaron fueron la polaridad del disolvente, la presencia del anillo de triazol, el efecto del metal y la temperatura.

Para la realización de estos experimentos, utilizamos a las seis especies de porfirina sintetizadas, *TPPh (Zn) tetra-alquino (6)*, *TPPh (Zn) octa-alquino (7)*, *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*, *TPPh (Zn) octa-CA (13)*, *TPPh (2H) tetra-CA (14)* y *TPPh (2H) octa-CA (15)*. Las concentraciones que se emplearon para los experimentos fueron de 2  $\mu\text{M}$ , esto con la finalidad de poder controlar el proceso de agregación; los disolventes utilizados fueron THF, agua, hexano y cloroformo.

### 8.1 Efecto de la Polaridad Sobre la Formación de Agregados.

Para este experimento se partió de una solución stock de cada una de las especies sintetizadas en THF, cuya concentración fue de 2  $\mu\text{M}$ . Posteriormente, se fue disminuyendo el porcentaje de THF de 100 % a 30 %. El porcentaje restante se complementó con hexano, agua o cloroformo, siempre tratando de mantener la misma concentración.

En la Figura 8.1, se muestran los espectros de absorción de las especies *TPPh(Zn) tetra-CA (12)* y *TPPh(Zn) octa-CA (13)*, cuando se va incrementando la cantidad de agua.

**Figura 8.1.** Espectros de absorción de las especies **12** y **13**, usando una mezcla de disolventes THF : agua.

Lo que se puede observar para la especie *TPPh(Zn) tetra-CA (12)* (Figura 8.1 izquierda) es que al incrementar la polaridad del medio, la intensidad de la banda de Soret va disminuyendo y al llegar a un 70% de agua, la forma de esta banda cambia por completo, presentándose la formación de una protuberancia (hombro). Adicional a este cambio en la estructura de la banda, se puede observar que ésta sufre un desplazamiento de 427 nm a 433 nm. Por otro lado, las bandas Q también sufren un desplazamiento pasando de 558 nm en la solución que contiene THF a 664 nm en la mezcla que contiene THF y agua al 70%. Los cambios observados en ambas especies revelan la formación de agregados tipo J.

Cuando se utiliza hexano (Figura 8.2), bajo las mismas condiciones de dilución, se puede observar que para la especie *TPPh(Zn) tetra-CA (12)* la banda de Soret sufre una disminución en la intensidad así como un cambio en la forma lo cual indica la formación de agregados tipo J. Así mismo, el corrimiento hacia el rojo que presentan

las bandas Q, confirma la presencia de este tipo de agregados. En el caso de la especie *TPPh(Zn) octa-CA (13)*, se puede observar que el comportamiento es similar, tan pronto como incrementamos el porcentaje de hexano observándose que al llegar al 70% la banda de Soret se deforma y la intensidad disminuye. Además, las bandas Q sufren el mismo tipo de desplazamiento hacia el rojo, que la especie *TPPh(Zn) tetra-CA (12)*, con lo cual se puede confirmar también la presencia de agregados J.

**Figura 8.2.** Espectros de absorción de las especies **12 y 13**, usando una mezcla de disolventes THF : hexano.

En la Figura 8.3 se muestran los resultados para los experimentos de agregación, en donde se fue incrementando la cantidad de cloroformo. En ambos casos no hay variación en la forma de las bandas de Soret ni algún desplazamiento en las bandas Q, lo cual indica la ausencia de agregados bajo estas condiciones.

**Figura 8.3.** Espectros de absorción de las especies **12**, **13**, usando una mezcla de disolventes de THF :  $\text{CHCl}_3$ .

A manera de resumen, se muestran solamente los resultados de los experimentos cuando el valor del disolvente agregado es de 70% (Figura 8.4). Lo que podemos concluir de éstas gráficas es que para los experimentos en los cuales se incrementó o disminuyó la polaridad del medio usando agua y hexano, respectivamente, la forma de la banda de Soret es la que sufre cambios en la forma para la especie TPPh (Zn) tetra-CA, como en el desplazamiento en la especie TPPh (Zn) octa-CA. En lo que respecta a las bandas Q, también presentan un ligero desplazamiento batocrómico, mientras que al utilizar cloroformo estas bandas no muestran un cambio ni en la forma ni en el desplazamiento. Con lo que se puede concluir que al cambiar de un medio polar a uno completamente no-polar, los sistemas bajo estudio presentan un proceso de agregación el cual comienza cuando el valor del disolvente en cuestión es del 70%.



**Figura 8.4.** Espectros de absorción de las especies **12**, **13**, usando una mezcla de disolventes THF : Agua (30:70) línea negra, THF : hexano (30:70) línea roja, THF : cloroformo (30: 70) línea azul y THF (100) línea magenta.

## 8.2 Efecto de las Unidades de Triazol en la Formación de Agregados.

Para el siguiente experimento, se decidió evaluar la influencia que tiene el anillo de triazol en la formación de agregados del tipo J. Para esto, se compararon los sistemas *TPPh(Zn) tetra-CA (12)* y *TPPh(Zn) tetra-alquino (6)* (Figura 8.5 izquierda) y los sistemas *TPPh(Zn) octa-CA (13)* y *TPPh(Zn) octa-alquino (7)* (Figura 8.5 derecha); las condiciones que se muestran en este caso son THF : agua (30:70).

Lo que podemos observar es que en estas condiciones, la formación de agregados se lleva a cabo solamente en los sistemas que presentan el anillo de triazol, pero en los sistemas que no tienen este ciclo no hay formación de agregados, lo que se confirma por la deformación en la banda de Soret y por el desplazamiento batocrómico que presentan las bandas Q (563 y 604 nm) con respecto a las bandas Q de los sistemas que no contienen anillos de triazol (559 y 600 nm).

En lo que respecta a la intensidad de las bandas de Soret de los sistemas *TPPh(Zn) tetra-alquino (6)* y del *TPPh(Zn) octa-alquino (7)*, la diferencia se debe principalmente a que al aumentar la cantidad de anillos aromáticos como es el caso del compuesto *TPPh(Zn) octa-alquino (7)*, su solubilidad en agua disminuye y por lo tanto la intensidad de las señales también lo hace.

**Figura 8.5.** Espectros de absorción de las especies **6**, **7**, **12** y **13**, usando una mezcla de disolventes THF : Agua (30:70)

En la Figura 8.6 se muestran los resultados del experimento comparativo de las especies arriba mencionadas, pero en esta ocasión se utilizó hexano como disolvente. En estas gráficas podemos observar claramente que en las condiciones de 70% de hexano, los sistemas *TPPh(Zn) tetra-CA (12)* y *TPPh(Zn) octa-CA (13)* presentan la formación de agregados tipo J, lo cual se corrobora por la deformación de la banda de Soret y por el desplazamiento batocrómico que sufren las bandas Q (562 y 605 nm). Por otro lado, al mismo porcentaje de hexano las especies *TPPh(Zn) tetra-alquino (6)* y *TPPh(Zn) octa-alquino (7)* no presentan formación de agregados J, lo cual se afirma

debido a que ni la banda de Soret ni las bandas Q sufren modificación alguna en su forma o desplazamiento (556 y 597 nm).

**Figura 8.6.** Espectros de absorción de las especies **6, 7, 12 y 13**, usando una mezcla de disolventes THF : hexano (30:70)

### **8.3 Efecto de la Metalación Sobre la Formación de Agregados.**

En esta sección se estudió la relación que tiene la metalación del núcleo de porfirina con la formación de agregados tipo J.

**Figura 8.7.** Espectros de absorción de las especies **12**, **13**, **14** y **15**, usando una mezcla de disolventes THF : agua (30:70)

En la Figura 8.7 se puede observar que bajo las condiciones de 70% agua, las especies metaladas *TPPh(Zn) tetra-CA* (**12**) y *TPPh(Zn) octa-CA* (**13**) presentan un proceso de agregación, lo cual como en los experimentos anteriores se comprueba mediante el ensanchamiento y deformación de la banda de Soret, mientras que los compuestos *TPPh(2H) tetra-CA* (**14**) y *TPPh(2H) octa-CA* (**15**) no presentan estas características en la banda de Soret. Para estos estudios, debemos considerar que las bandas Q no son de utilidad en la confirmación del proceso de agregación, ya que como debemos de recordar, en un sistema metalado las bandas Q son dos debido al incremento en la simetría de la molécula, mientras que en una porfirina que se encuentra en forma base libre las bandas Q son cuatro como consecuencia de la pérdida de simetría.

Los resultados del estudio realizado en condiciones no polares (Hexano 70%) se muestran a continuación en la Figura 8.8.

**Figura 8.8.** Espectros de absorción de las especies **12, 13, 14 y 15**, usando una mezcla de disolventes THF : hexano (30:70)

Los resultados de este experimento muestran de igual manera, la formación de agregados tipo J cuando la cantidad de hexano se incrementa hasta un 70%. Los cambios que confirman esta formación son, el ensanchamiento y deformación de la banda de Soret. En lo que respecta a las bandas Q, estas no son de utilidad en la caracterización del agregado.

Es conocido que los sistemas basados en porfirinas metaladas con Zn (II) presentan interacciones entre el centro metálico y especies como la piridina o el imidazol<sup>35,36</sup>. Considerando los resultados obtenidos en los experimentos de la sección 8.2 y 8.3 se puede decir que la formación de agregados está influenciada por la presencia del anillo de triazol y la presencia del centro metálico en los ciclos de porfirina, lo cual nos hace suponer que hay una interacción entre el Zinc y los nitrógenos del ciclo de triazol y que gracias a esta interacción es posible la formación de los agregados moleculares.

## 8.4 Experimentos de Emisión.

Los resultados de los experimentos de emisión para las especies *TPP (Zn) tetra-CA (12)* y para la especie *TPPh (Zn) tetra-alquino (6)* se muestran en la Figura 8.9.

**Figura 8.9.** Espectros de emisión de las especies **12 y 6**, usando una mezcla de disolventes THF : hexano (30:70), THF : agua (30:70), THF: cloroformo (30:70) y THF (100).

Los resultados de los experimentos de emisión para las especies *TPPh (Zn) octa-CA (13)* y *TPPh (Zn) octa-alquino (7)* se ilustran en la Figura 8.10.

**Figura 8.10.** Espectros de emisión de las especies **13 y 7**, usando una mezcla de disolventes THF : hexano (30:70), THF : agua (30:70), THF: cloroformo (30:70) y THF (100).

Al comparar el espectro de emisión de las cuatro especies, podemos observar que las especies *TPPh (Zn) tetra-CA (12)* y la especie *TPPh (Zn) octa-CA (13)* presentan un espectro de emisión que claramente sufre un apagamiento de la fluorescencia, característico de un proceso de agregación. Por otro lado, las especies *TPPh (Zn) tetra-alquino (6)* y *TPPh (Zn) octa-alquino (7)* no muestran este apagamiento en el espectro de emisión<sup>32</sup>.

### **8.5 Efecto de la Temperatura en la Formación de Agregados.**

La temperatura es uno de los principales factores que pueden modificar el proceso de auto-ensamblaje; es por esto que se realizaron los experimentos de absorción modificando la temperatura, con el objetivo de monitorear el proceso de agregación.

Los resultados del experimento se muestran a continuación en las Figuras 8.11 y 8.12

**Figura 8.11.** Efecto de la temperatura en la estabilidad de los agregados en las especies **12 y 13**, usando una mezcla de disolventes THF : agua (30:70).

**Figura 8.12.** Efecto de la temperatura en la estabilidad de los agregados en las especies **12 y 13**, usando una mezcla de disolventes THF : hexano (30:70).

Las figuras anteriores demuestran que tan pronto como se incrementa la temperatura, la banda de Soret presenta cambios en la forma y en el desplazamiento. Esto se debe a que la interacción entre el anillo de triazol y el centro metálico de la porfirina va disminuyendo conforme va aumentando la temperatura, lo que causa la disociación de los agregados J. Este cambio es más evidente en la especie *TPPh (Zn) tetra-CA (12)*, ya que al ir incrementando la temperatura la forma de la banda de Soret y el desplazamiento cambian notablemente (desplazamiento hipsocrómico 429 a 427 nm). Por otro lado, el espectro de absorción de la especie *TPPh (Zn) octa-CA (13)* sufre cambios en la banda de Soret volviéndose más estrecha y mostrando un desplazamiento hipsocrómico de 439 a 435 nm.



## 9. Conclusiones

- Se obtuvo una serie de compuestos dendríticos basados en un núcleo de porfirina y unidades de ácido cólico como unidades pendientes, esto mediante condiciones de “Click Chemistry” específicamente acoplamientos azida-alquino.
- Mediante los experimentos de absorción y emisión, se pudo confirmar que las unidades de ácido cólico no modifican las propiedades fotofísicas de los núcleos de porfirina.
- Los experimentos de absorción muestran que al incrementar o disminuir la polaridad del medio, las estructuras *TPPh (Zn) tetra-CA (12)* y *TPPh (Zn) octa-CA (13)* tienden a formar agregados moleculares tipo J, lo cual se corrobora mediante la deformación de la banda de Soret y un desplazamiento batocrómico de esta misma banda y las bandas Q.
- Los experimentos de emisión confirman la formación de agregados de las mismas especies, ya que al aumentar la polaridad del medio o disminuirla se observa un apagamiento en el espectro.
- Bajo las mismas condiciones experimentales, las especies *TPPh (Zn) tetra-alquino (6)*, *TPPh (Zn) octa-alquino (7)*, *TPPh (2H) tetra-CA (14)* y *TPPh (2H) octa-CA (15)*, no forman agregados. Los experimentos de emisión para las mismas especies no muestran la formación de agregados, ya que no se observa el apagamiento.

- La presencia del ciclo de triazol y del centro metálico favorecen la formación de agregados, mientras que en los sistemas que no contienen alguno de estos elementos, no es posible observar la formación de agregados.
- Al aumentar la temperatura de las disoluciones, la estabilidad de los agregados disminuye, lo cual da como resultado un espectro de absorción típico de un sistema de porfirinas no asociadas.

## 10. Perspectivas

- Realizar la caracterización completa de los agregados es decir, experimentos de tiempo de vida y dicroísmo circular.
- Analizar la morfología de dichos agregados, por medio de microscopía AFM o TEM.

## 11. Bibliografía

<sup>1</sup> Ishihara S., Labuta J., Van Rossom W., Ishikawa D., Minami K., Hill P. J., Ariaga K. Porphyrin-based sensor nanoarchitectonics in diverse physical detection modes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 9713-9746. DOI: 10.1039/C3CP55431G.

<sup>2</sup> Wurthner F., Kaiser E. T., Saha-Moller R. C. J-aggregates: from serendipitous discovery to supramolecular engineering of functional dye materials. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3376-3410. DOI: 10.1002/anie.201002307.

<sup>3</sup> Spellane J. P., Gouterman M., Antipas A., Kim S., Liu C. Porphyrins. 40. Electronic spectra and four-orbital energies of free-base, zinc, copper, and palladium tetrakis (perfluorophenyl)porphyrins. *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 386-391. DOI: 10.1021/ic50204a021.

<sup>4</sup> Lindsey S. J., Schreiman C. I., Hsu C. H., Kearney C. P., Margueretz M. A. Rothemun and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions. *J. Org. Chem.* **1987**, 52,827-836. DOI: 0022-3263/87/1952-0827.

<sup>5</sup> Bruckner C., Karunaratne V., Rettig J. S., Dolphin D. Synthesis of meso-phenyl-4,6-dipyrins, preparation of their Cu(II), Ni (II), and Zn (II) chelates, and structural characterization of bis (meso-phenyl-4,6-dipyrinato) Ni (II) *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 2182-2193. DOI: 10.1139/v96-245.

<sup>6</sup> Arsenault P. G., Bullock E., MacDonald F. S. Pyrromethanes and porphyrins therefrom. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384-4389. DOI: 10.1021/ja01501a066

<sup>7</sup> Alrefai A. W.; Gill K. R. *Pharmaceutical Research* **2007**, 27, 1803-1823. DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1.

<sup>8</sup> JiaWei Z., Zhu X.X. Biomaterial made of bile acids. *Sci. China Ser B-Chem.* **2009**, 52, 849-861. DOI: 10.1007/s11426-009-0124-x

<sup>9</sup> Mukhopadhyay S., Maitra U. Chemistry and Biology of Bile Acids. *Current Science.* **2004**, 87, 1666-1683. ISSN 0011-3891.

<sup>10</sup> Tammien J., Kolehmainen E. Bile Acids as Building Blocks of Supramolecular Hosts. *Molecules* **2001**, 6, 21-46. DOI: 10.3390/60100021.

- <sup>11</sup> Janout V., Regen L. S. Bioconjugated-Based Molecular Umbrellas. *Bioconjugate Chem.* **2009**, 20, 183-192. DOI: 10.1021/bc800296g.
- <sup>12</sup> Luo J., Chen Y., Zhu X.X. Highly Efficient Synthesis and Inclusion Properties of Star-Shaped Amphiphilic Derivatives of Cholic Acid. *Synlett.* **2007**, 14, 2201-2204. DOI: 10.1055/s-2007-984909.
- <sup>13</sup> Chen Y., Luo J., Zhu X.X. Fluorescence Study of Inclusion Complexes between Star-Shaped Cholic Acid Derivatives and Polycyclic Aromatic Fluorescent Probes and the Size Effect of Host and Guest Molecules. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 3402-3409. DOI: 10.1021/jp711447r.
- <sup>14</sup> Bains G., Patel B. A., Narayanaswami V. Pyrene: A Probe to Study Protein Conformation and Conformational Changes. *Molecules* **2011**, 16, 7909-7935. DOI: 10.3390/molecules16097909.
- <sup>15</sup> Luo J., Chen Y., Zhu X. X. Invertible Amphiphilic Molecular Pockets Made of Cholic Acid. *Langmuir* **2009**, 18, 10913-10917. DOI: 10.1021/la9013703.
- <sup>16</sup> Ryu E.H., Zhao Y. Environmentally Responsive Molecular Baskets: unimolecular Mimics of Both Micelles and Reversed Micelles. *Org Lett.* **2004**, 18, 3187-3189. DOI: 10.1021/ol048679p.
- <sup>17</sup> Zhao Y., Ryu E. H. Solvent-Tunable Binding of Hydrophilic and Hydrophobic Guests by Amphiphilic Molecular Baskets. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7585-7591. DOI: 10.1021/jo051127f.
- <sup>18</sup> Nonappa, Maitra U. Unlocking the potential of bile acids in Synthesis, Supramolecular/materials chemistry and nanoscience. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 657-669. DOI: 10.1039/B714475J.
- <sup>19</sup> Sheibe G. *Angew.* Über die Veränderlichkeit der Absorptionsspektren in Lösungen und die Nebervalenzen als ihre Ursache. *Chem.* **1937**, 50, 212-219. DOI: 10.1002/ange.19370201104.
- <sup>20</sup> Verma S., Ghosh A., Das A., Ghosh N. H. Ultrafast Exciton Dynamics of J- and H-Aggregates of the Porphyrin-Catechol in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 8327-8334. DOI: 10.1021/jp101643c.
- <sup>21</sup> Schenning A. P. H. J., Meijer E. W. Supramolecular electronics; nanowires from self-assembled  $\pi$ -conjugated systems. *Chem. Commun.* **2005**, 3245-3258. DOI: 10.1039/B501804H.
- <sup>22</sup> Liu S., Wang M. W., Briseno L. A., Mannsfeld B. C. S., Bao Z. Controlled Deposition of Crystalline Organic Semiconductors for Field-Effect-Transistors Applications. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1217-1232. DOI: 10.1002/adma.200802202.

- <sup>23</sup> Salomon A., Genet C., Ebbensen W. T. Molecule-Light Complex: Dynamics Hybrid Molecule-Surface Plasmon States. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8748-8751. DOI: 10.1002/anie.200903191.
- <sup>24</sup> Vacha M., Furuki M., Pu S. L., Hashizume K., Tani T. Individual J-Aggregate Nanostructures as Self-Assembled Organic Microcavities. *J. Phys Chem. B* **2001**, 105, 12226-12229. DOI: 10.1021/jp011360r
- <sup>25</sup> Choi M.-S. One-dimensional porphyrin H-aggregates induced by solvent polarity. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 7050-7053. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.09.140.
- <sup>26</sup> Kasha M., Rawls H. R., El Bayoumi A. The exciton model in molecular spectroscopy. *Pure Appl. Chem.* **1965**, 11, 371-392. DOI: 10.1351/pac196511030371.
- <sup>27</sup> Valdes-Aguilera O., Neckers D. C. Aggregation phenomena in xanthene dyes. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 171-177. DOI: 10.1021/ar00161a002.
- <sup>28</sup> Okada S., Segawa H. Substituent-Control Exciton in J-Aggregates of Protonated Water-Insoluble Porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2792-2796. DOI: 10.1021/ja017768j.
- <sup>29</sup> Stepánek P., Dukh M., Saman D., Moravcová J., Kniezo L., Monti D., Venanzi M., Mancini G., Drasar P. Synthesis and solvent driven self-aggregation studies of meso-“C-glycoside”-porphyrin derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 960-970. DOI: 10.1039/B616096D.
- <sup>30</sup> Schell C., Hombrecher H. K. Synthesis, Self-Assembling Properties and Incorporation of Carbohydrate-Substituted Porphyrins into Cell Membrane Models. *Chem-Eur. J.* **1999**, 5, 587-598. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3765(19990201)5:2<587::AID-CHEM587>3.0.CO;2-Z.
- <sup>31</sup> Monti D., Pastorini A., Venanzi M., Borocci S., Mancini G. Spectroscopic studies on the selective inclusion amphiphilised porphyrin derivatives in micellar phases. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2003**, 7, 181-190. DOI: 10.1142/S1088424603000252.
- <sup>32</sup> Van Esch J. H., Feiters M. C., Peters A. M., Nolte J. M. UV-Vis, Fluorescence, and EPR Studies of Porphyrins in Bilayers of Dioctadecyldimethylammonium Surfactants. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 5541-5551. DOI: 10.1021/j100072a022.
- <sup>33</sup> de Witte P. A. J., Castriciano M., Cornelissen J. J. L., Monsú L.;Nolte R. J. M., Rowan A. E. Helical Polymer-Anchored Porphyrin Nanorods. *Chem.-Eur. J.*, **2002**, 9, 1775-1781. DOI: 10.1002/chem.200390204.

- <sup>34</sup> Kubát P.; Lang K.; Procházková K.; Anzenbacher P. Self-Aggregates of Cationic meso-Tetratolylporphyrins in Aqueous Solutions. *Langmuir*, **2003**, 19, 422-428. DOI: 10.1021/la026183f
- <sup>35</sup> Helmich F., Lee C. C., Nieuwenhuizen M. M. L., Gielen J. C., Christianen P. C. M., Larsen A., Fytas G., Leclère P. E. L. G., Schenning A. P. H. J., Meijer E. W. Dilution-Induced Self-Assembly of Porphyrin Aggregates: A Consequence of Coupled Equilibria. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3939-3942. DOI: 10.1002/anie.201000162.
- <sup>36</sup> Borovkov V. V., Lintuluoto M. J., Inoue Y. Syn-Anti Conformational Changes in Zinc Porphyrin Dimers Induced by Temperature-Controlled Alcohol Ligation. *J. Phys. Chem. B.* **1999**, 103, 5151-5156. DOI: 10.1021/jp990644x.
- <sup>37</sup> Kolehmainen E., Koivukorpi J., Sievanen E., Král V. Novel Porphyrin-cholic Acid Conjugates as Receptors for Biologically Important Anions. *Supramolecular Chemistry*, **2005**, 17, 437-441. DOI: 10.1080/10610270601049299.
- <sup>38</sup> Koivukorpi J., Sievanen E., Kolehmainen E., Král V. Synthesis, Characterization, and Saccharide Binding Studies of Bile Acid-Porphyrin Conjugates. *Molecules*, **2007**, 12, 13-24. DOI: 10.3390/12010013.
- <sup>39</sup> Kralová J., Koivukorpi J., Kejik Z., Poucková P., Sievanen E., Kolehmainen E., Král V. Porphyrin-bile acid conjugates: from saccharide recognition in the solution to the selective cancer cell fluorescence detection. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1548-1552. DOI: 10.1039/B717528K.
- <sup>40</sup> Negm R. S., Verma M., Srivastava S. *Trends Modern Medicine*, **2002**, 8, 288-293.
- <sup>41</sup> Novellino I., Castelli C., Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol. Immunother.* **2005**, 54, 187-207. DOI: 10.1007/s00262-004-0560-6.
- <sup>42</sup> Dennis J. W., Granovsky M., Warren C. E. Glycoprotein glycosylation and cancer progression. *Biochim. Biophys. Acta*, **1999**, 1473, 21-34. DOI: 10.1016/S0304-4165(99)00167-1.
- <sup>43</sup> Kameda K., Shimada H., Ishikawa T., Takimoto A., Momiyama N., Hasegawa S., Misuta K., Nakano A., Nagashima Y., Ichikawa Y. Expression of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in pancreatic cancer neural invasive lesion. *Cancer Lett.* **1999**, 137, 201-207. DOI: 10.1016/S0304-3835(98)00359-0.
- <sup>44</sup> Sharpless W. D., Wu P., Hansen T. V. and Lindberg J. G. *J. Chem. Educ.*, **2005**, 82, 1833.
- <sup>45</sup> Durmaz H., Sanyal A., Hizal G., Tunca U., *Polym. Chem.* **2012**, 3, 825-835. Double click reactions strategies for polymer conjugation and post-functionalization of polymers. DOI: 10.1039/c1py00471a.
- <sup>46</sup> Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596.
- <sup>47</sup> Diels O., Alder K., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62, 554.
- <sup>48</sup> Kade M. J., Burke D. J., Hawker C. J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2010**, 48, 743. Hoyle C. E., Lowe A. B., Bowman C. N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1355.

- <sup>44</sup> Pore S. V., Aher G. N., Kumar M., Shukla K. P. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. *Tetrahedron* **2006**; 62: 11178-11186. DOI: 10.1016/j.tet.2006.09.021.
- <sup>45</sup> Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Funk Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756-8761. Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles. dx.doi.org/10.1021/jo301265t.
- <sup>46</sup> Anandkurnar D., Raja R., Rajakurnar P. *RSC Adv.* **2016**, 6, 25808-25818. Synthesis, photophysical properties and anticancer activity of micro-environment sensitive amphiphilic bile acid dendrimers. DOI: 10.1039/c5ra20147k
- <sup>47</sup> Fernandez-Megia E., Correa J., Rodriguez-Meizoso I., Riguera R. *Macromolecules*, **2006**, 39, 2113-2120. A Click Approach to Unprotected Glycodendrimers. DOI: 10.1021/ma052448w
- <sup>48</sup> Fernandez-Megia E., Correa J., Rodriguez-Meizoso I., Riguera R. *Macromolecules*, **2006**, 39, 2113-2120. A Click Approach to Unprotected Glycodendrimers. DOI: 10.1021/ma052448w