



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS CONJUGADOS
TIPO PAMAM CON UNA MOLÉCULA DE
RESORCINARENO COMO NÚCLEO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

CARLOS TRUJILLO PÉREZ



Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. MÉNDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL

VOCAL: Profa. SÁNCHEZ MENDOZA ANA ADELA

SECRETARIO: Prof. MARTÍNEZ GARCÍA MARCOS

1er. SUPLENTE: Prof. HERNÁNDEZ ORTEGA SIMÓN

2do. SUPLENTE: Profa. CASTILLO RANGEL NORMA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
LABORATORIO 6-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

SUSTENTANTE:

CARLOS TRUJILLO PÉREZ

Contenido

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Macromoléculas	4
2.2 Macrociclos	4
2.3 Ciclofanos.....	6
2.5 Calixarenos.....	8
2.6 Resorcinarenos	12
2.6.1 Síntesis de los resorcinarenos	13
2.6.2 Propiedades físicas de los resorcinarenos	13
2.6.3 Características estructurales	14
2.7 Cavitandos	16
2.8 Carcerandos	18
2.9 Polímeros hiperramificados.....	19
2.10 Dendrímeros	20
2.10.1 Métodos de síntesis	22
2.10.2 Aplicaciones de los dendrímeros	29
2.10.3 Aplicaciones en medicina	29
2.10.4 Aplicaciones en óptica.....	31
2.10.5 Otras aplicaciones	32
2.11 Acerca del cáncer.....	32
2.11.1 Cáncer en México	33
2.12 Flutamida	34
3. OBJETIVOS.....	36
3.1 Objetivo general	37
3.2 Objetivos particulares.....	37
4. EQUIPOS Y REACTIVOS.....	38
4.1 EQUIPOS	39
4.2 Reactivos y disolventes.....	40

5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	41
5.1 Síntesis de los resorcinarenos.....	42
5.2 Síntesis de resorcinaren-dendrímeros G 0.5	44
5.3 Síntesis de resorcinaren-dendrímeros G 1.0	46
5.4 Síntesis de resorcinaren-dendrímeros G 1.5	48
5.5 Síntesis de resorcinaren-dendrímeros G 2.0	50
5.6 Síntesis de la flutamida	52
5.7 Funcionalización de la flutamida	53
5.8 Síntesis de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de primera generación	54
5.9 Síntesis de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de segunda generación	56
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	58
6.1 Obtención de los resorcinarenos.....	59
6.2 Obtención de los resorcinaren-dendrímeros de generación 0.5.....	63
6.3 Obtención de los resorcinaren-dendrímeros de generación 1.0.....	66
6.4 Obtención de los resorcinaren-dendrímeros de generación 1.5.....	69
6.5 Obtención de los resorcinaren-dendrímeros de generación 2.0.....	72
6.6 Obtención de la flutamida	75
6.7 Obtención de la flutamida funcionalizada.....	77
6.8 Obtención de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de primera generación	79
6.9 Obtención de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de segunda generación	82
7. CONCLUSIONES.....	85
8. BIBLIOGRAFÍA.....	88

Lista de abreviaturas

Ar: Aromático.

CD₃OD: Metanol deuterado.

CDCl₃: Cloroformo deuterado.

CH₂Cl₂: Diclorometano.

CHCl₃: Cloroformo.

cm⁻¹: Centímetros a la menos uno.

d: Doblete.

dd: Doble de dobles.

EM: Espectrometría de masas.

EtOH: Etanol.

FAB⁺: Fast atom bombardment.

HCl: Ácido clorhídrico.

IR: Espectroscopía de infrarrojo.

J: Constante de acoplamiento.

K₂CO₃: Carbonato de potasio.

KBr: Bromuro de potasio.

m: multiplete.

MALDI-TOF: Matrix assisted laser desorption ionization time of flight.

MeOH: Metanol.

mL: Mililitro.

PAMAM: Poliamidoamino.

Ph: Grupo fenilo.

ppm: Partes por millón.

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de protón.

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.

s: Singulete.

sa: Señal ancha.

t: Triplete

UV-Vis: Ultravioleta-visible.

°C: Grado Celsius.

Å: Armstrong.

λ: Longitud de onda.

δ_H: Desplazamiento químico de protón en partes por millón.

δ_C: Desplazamiento químico de carbono 13 en partes por millón.

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La química orgánica juega un papel de gran importancia para la búsqueda de soluciones a diversas problemáticas que enfrentamos hoy en día, mediante la síntesis de nuevos compuestos o mejora de éstos, lo que provee un desarrollo continuo de la química, encontrando aplicación en las diversas áreas de la ciencia como los es en la medicina y la de materiales por mencionar algunas.

Una de las áreas en las que esta rama de la química ha tenido gran presencia, es la farmacológica, mediante el desarrollo de nuevos fármacos y la optimización de los mismos.

Algunas enfermedades como el cáncer, se presentan en la población mundial cada vez con mayor frecuencia. Ante tratamientos que resultan costosos o incluso dolorosos como la radioterapia, se exploran nuevas rutas para su tratamiento. Una de las problemáticas de los fármacos para el tratamiento contra el cáncer, es que frecuentemente resultan dañinos para el organismo. En México, el cáncer de mama y el cáncer de próstata representan el mayor porcentaje en cuanto a muertes por enfermedades de este tipo. A pesar de que se impulsan programas para su prevención y tratamiento, éste sigue siendo un problema de gran importancia.

En el presente trabajo, se sintetizaron dendrímeros tipo PAMAM, compuestos que han sido ampliamente estudiados como acarreadores de fármacos. Así mismo, se sintetizaron compuestos conjugados de éstos con la flutamida, uno de los principales fármacos empleados para el tratamiento del cáncer de próstata. Los compuestos conjugados obtenidos son candidatos para su estudio como anticancerígenos.

2. ANTECEDENTES

2.1 MACROMOLÉCULAS

Las macromoléculas son moléculas que poseen una masa molecular muy elevada.

El término macromolécula, fue acuñado por Hermann Staudinger, profesor de química orgánica en la escuela politécnica federal de Zurich, Alemania, en el año de 1920, al postular en su artículo titulado “Über Polymerisation” que materiales tales como el caucho tenían pesos moleculares muy grandes, incluso mayores a 5000 unidades de masa atómica.¹ En dicho artículo, Staudinger presentó diversas reacciones para formar moléculas de alto peso molecular mediante el enlace de un gran número de moléculas pequeñas. En esta reacción, a la cual llamó “polimerización”, las unidades repetidas estaban unidas por enlaces covalentes. Sus teorías acerca de las estructuras poliméricas y su posterior investigación en macromoléculas biológicas le llevó a obtener el premio nobel de química en el año de 1953.

El campo de las macromoléculas ha tenido un gran crecimiento hoy en día, desde el estudio de macromoléculas sintéticas, como son los dendrímeros y polímeros, hasta el estudio profundo de macromoléculas naturales como las proteínas, polisacáridos, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos.

2.2 MACROCICLOS

Un macrociclo, según la IUPAC se define como “una macromolécula cíclica o una porción macromolecular cíclica de una macromolécula”.²

Los macrociclos han tomado gran importancia en el campo de la química supramolecular, en la que se incluyen interacciones intermoleculares como las de Van der Waals, electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones π - π , n- π ó CH- π .³ A través de éstas, se tienen interacciones entre anfitrión – huésped.

Aun cuando el área de conocimiento y aplicación de la química supramolecular es extenso, su tema central es el estudio de las supramoléculas (anfitrión y huésped), la forma en que éstas se asocian y las interacciones que intervienen en este proceso.

Los anfitriones, que en general son moléculas de gran tamaño poseen por lo regular una cavidad, es decir, son moléculas cíclicas. Sin embargo, existen también anfitriones que no poseen cavidad, es decir, acíclicas o de cadena abierta que son conocidas como pinzas o podandos (figura 1).⁴ Estas moléculas presentan ventaja con respecto a las especies macrocíclicas de poseer mayor flexibilidad y por lo tanto mejor disposición al momento de acomplejarse con un determinado huésped, sin embargo, una desventaja es precisamente ese grado de libertad o desorden que los macrociclos no poseen y que en el proceso de acomplejamiento les confieren mayor estabilidad termodinámica.⁵

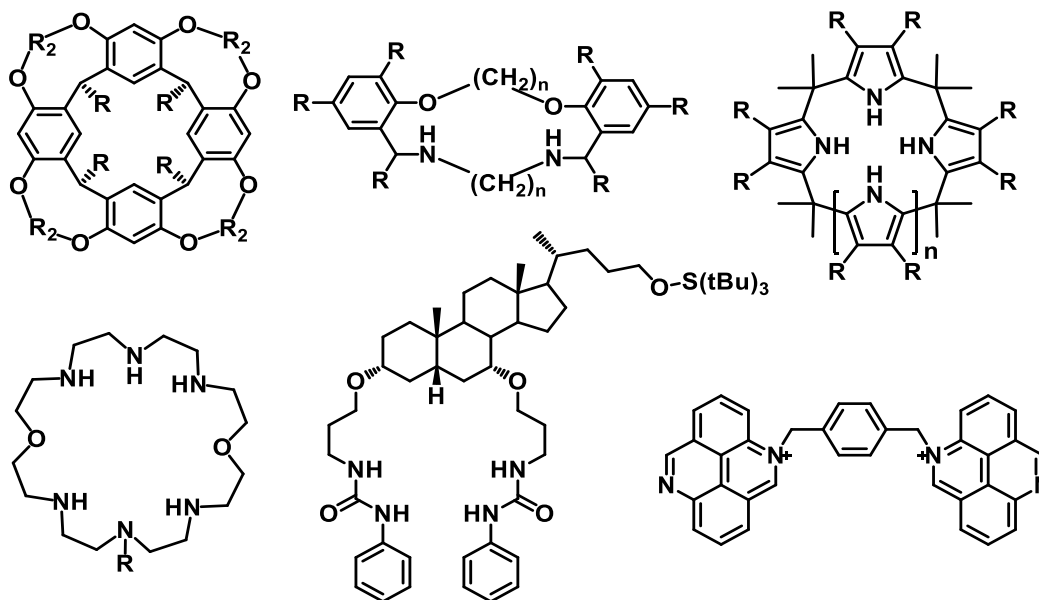


Figura 1. Moléculas anfitrionas cíclicas y acíclicas.

Las interacciones intermoleculares son de gran relevancia en procesos específicos tales como reconocimiento molecular y transporte de materia. Como ejemplo se tienen procesos biológicos como reacciones enzimáticas y en el ADN la transcripción, traducción y replicación del mismo.

Algunos ejemplos de macrociclos son los éter corona, ciclodextrinas, porfirinas, ciclofanos, calixarenos y resorcinarenos (figura 2).

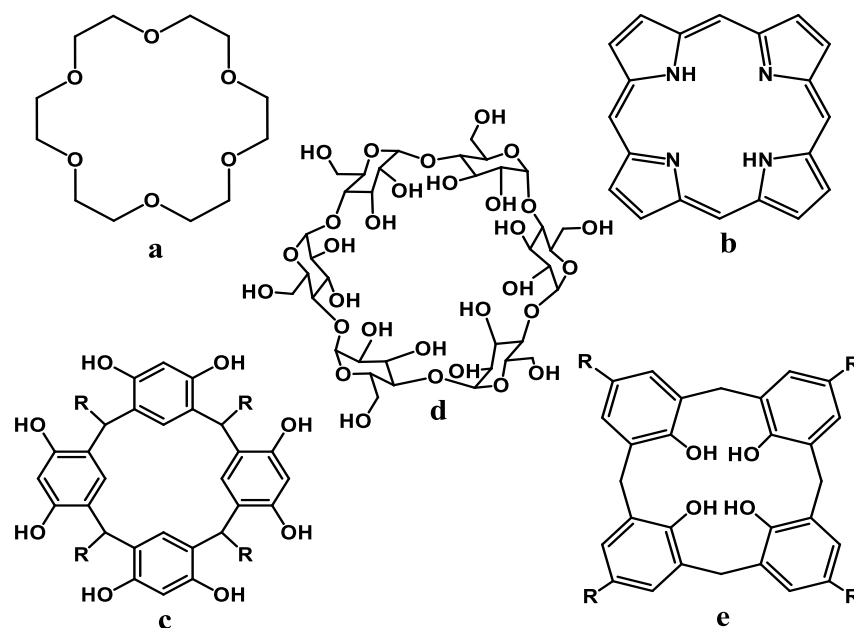


Figura 2. Moléculas macrocíclicas: (a) éter corona, (b) porfirina, (c) resorcinareno, (d) ciclodextrina y (e) calixareno.

2.3 CICLOFANOS

El [2.2]paraciclofano (figura 3) se sintetizó por primera vez en 1949 por Brown y Farthing⁶, posteriormente este compuesto fue estudiado por Cram y colaboradores en 1951.⁷ Fue entonces que una nueva clase de compuestos cíclicos comenzó a desarrollarse.

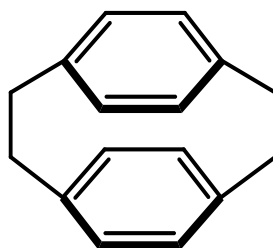


Figura 3. [2.2]paraciclofano sintetizado por Brown y Farthing.

Los ciclofanos pueden describirse como compuestos cíclicos con al menos un anillo aromático enlazado por al menos una cadena alifática. Durante las últimas décadas, el desarrollo de estos compuestos ha sido muy amplio y se han sintetizado una gran variedad de éstos.⁸

Estos compuestos pueden clasificarse de acuerdo a las posiciones en los anillos aromáticos mediante las cuales se enlazan las cadenas alifáticas. De esta forma se tienen los [n,n]ortociclofanos, [n,n]metaciclofanos y los [n,n]paraciclofanos (Figura 4), donde n representa el número de carbonos puente de las cadenas alifáticas.

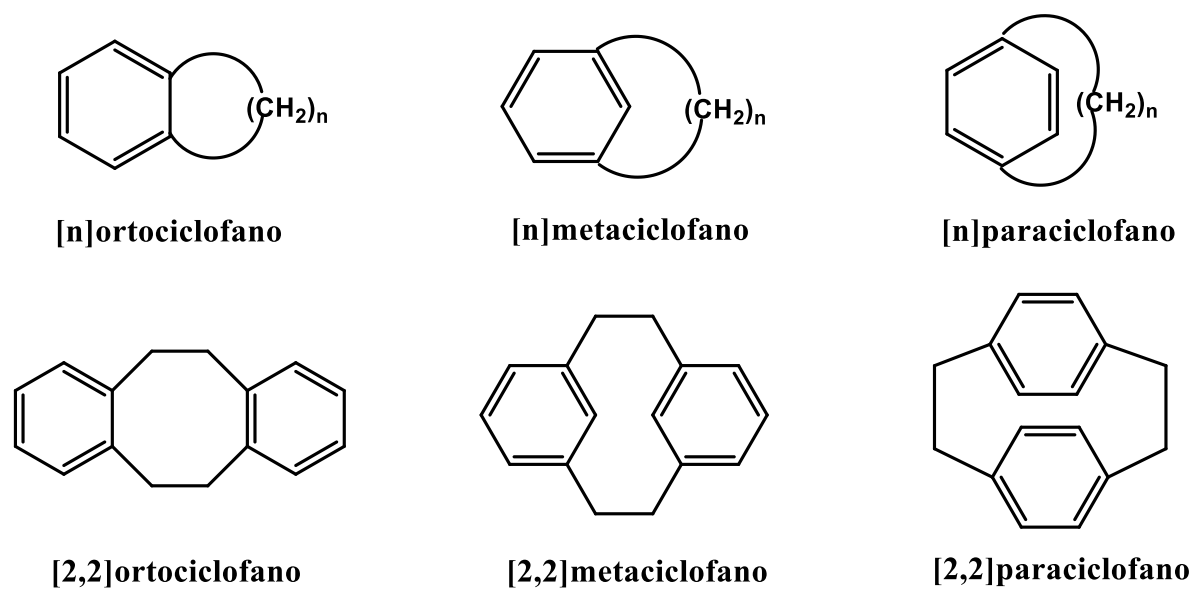


Figura 4. Ejemplos de ortociclofanos, metaciclofanos y paraciclofanos.

Los ciclofanos han tenido un gran estudio para su utilización como moléculas anfitrionas en el campo de la química supramolecular.⁸

2.5 CALIXARENOS

Los calixarenos son una clase de metaciclofanos derivados de la condensación de fenoles y aldehídos (figura 4).

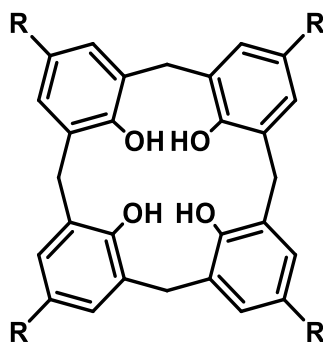


Figura 4. Representación del calixareno.

El nombre de estos compuestos fue asignado por David Gutsche en 1978.⁹ La palabra proviene del término en latín “calix” que significa vaso o copa y esto es debido a que uno de los conformeros de los calixarenos tiene una cavidad cónica por un lado, mientras en el lado contrario, ramificaciones que hacen que dicha estructura se asemeje a una copa o cáliz (figura 5).

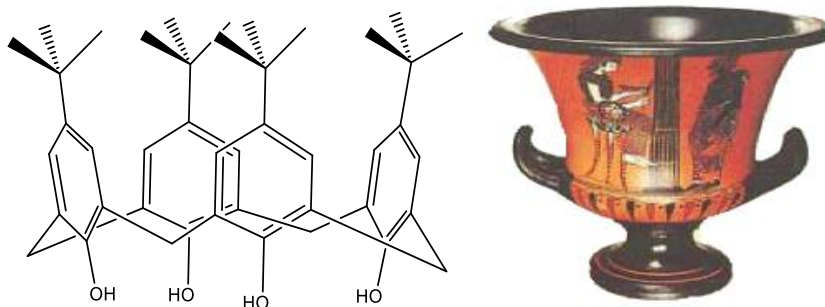


Figura 5. Calixareno y analogía con un cáliz.

Los calixarenos pueden presentar más de cuatro anillos aromáticos en su estructura. Por lo que en su nomenclatura, se especifica entre corchetes el número de estas unidades que lo conforman. Entonces, un calixareno con ocho

anillos aromáticos en su estructura, sería nombrado en su forma convencional como calix[8]areno. Además, los sustituyentes encontrados en los metilenos puente que unen a cada anillo, también son descritos mediante el prefijo “C-sustituyente”. Por dar un ejemplo, el calix[4]areno obtenido del fenol y benzaldehído se denominaría “C-fenilcalix[4]areno”.¹⁰

Los calixarenos son moléculas en las cuales, los sitios de enlace pueden ser organizados y orientados en el espacio para formar enlaces con otras moléculas. En estos compuestos, se tienen dos regiones específicas; el borde o extremo inferior, en el cual se encuentran orientados los grupos hidroxilo de la molécula. Y el borde o extremo superior, el cual abarca las posiciones *para* con respecto a dichos grupos hidroxilo (figura 6).¹¹

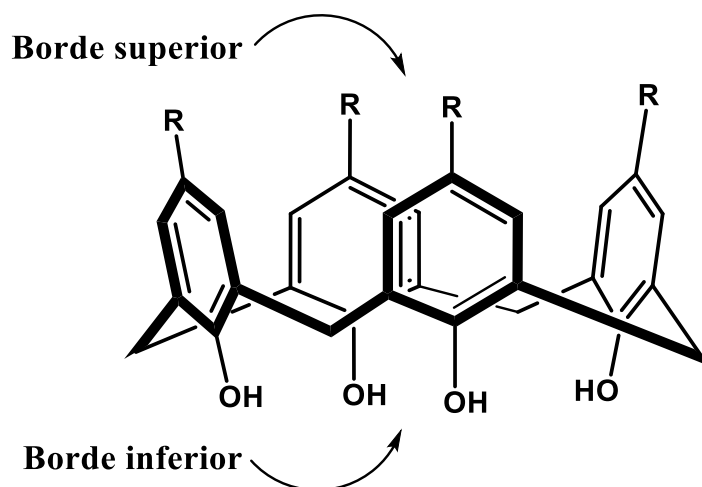


Figura 6. Bordes superior e inferior de un calixareno.

También surgieron otros términos para estas dos regiones de los calixarenos. Al borde inferior se le denominó borde estrecho mientras que al borde superior se le denominó borde amplio. Sin embargo, esto representó un problema debido a que conforme la estructura de un calixareno crecía del mismo tamaño en ambos extremos, en la representación tridimensional era un obstáculo determinar que extremo era más amplio o angosto, o un su defecto, determinar que extremo era superior o inferior. Debido a esto, se establecieron los términos *endo* y *exo*; el

primero de ellos para referirse al extremo inferior o angosto, donde se sitúan los grupos OH de la molécula. El segundo de ellos para referirse a los sustituyentes en la posición *para* de los grupos OH (figura 7).¹⁰

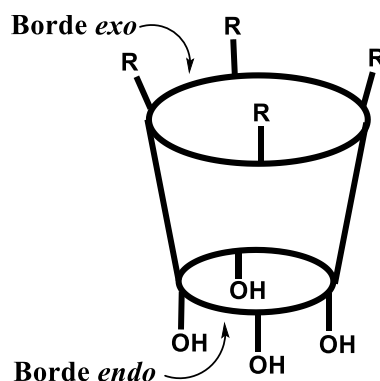


Figura 7. Regiones endo y exo de los calixarenos.

Los calixarenos se clasifican principalmente en tres tipos,¹² se tienen los calixarenos tipo I, II y III:

Calixarenos tipo I

Éstos corresponden a los $[1_n]$ metaciclofanos, de acuerdo a la nomenclatura vista para los ciclofanos, éstos contienen n número de anillos aromáticos unidos solamente por un metileno puente. Dichos compuestos no tienen ningún grupo funcional en su estructura (figura 8).

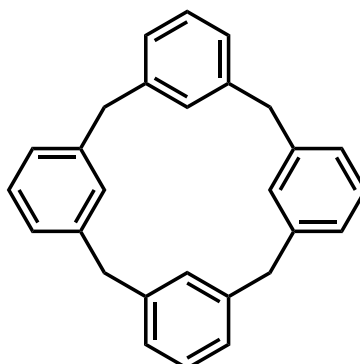


Figura 8. Calixareno tipo I.

Calixarenos tipo II

Esta clase pertenece a los compuestos cíclicos derivados de la condensación de fenoles y aldehídos. Contienen cuatro grupos OH en su estructura y los derivados de cuatro anillos aromáticos han sido los más estudiados (figura 9).

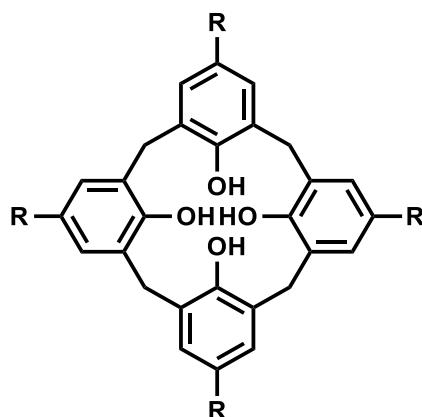


Figura 9. Calixareno tipo II.

Calixarenos tipo III

Estos compuestos derivan de la condensación entre el resorcinol y aldehídos. Su estructura comprende ocho grupos OH alrededor de la misma, por lo que en un principio se les solía llamar octoles (figura 10). Actualmente se denomina a este tipo de compuestos como resorcinarenos.

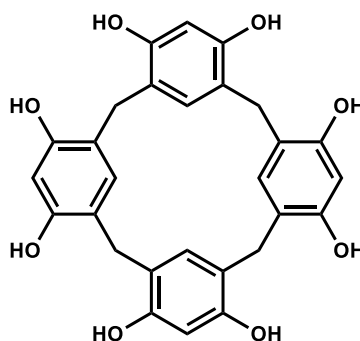


Figura 10. Calixareno tipo III.

Debido a que los resorcinarenos son de gran relevancia en el presente trabajo, se profundizará más en su descripción.

2.6 RESORCINARENOS

Los resorcinarenos son una clase de tetrámeros aromáticos cíclicos, obtenidos a partir de la reacción de condensación catalizada por ácido entre el resorcinol con diferentes aldehídos (figura 11).

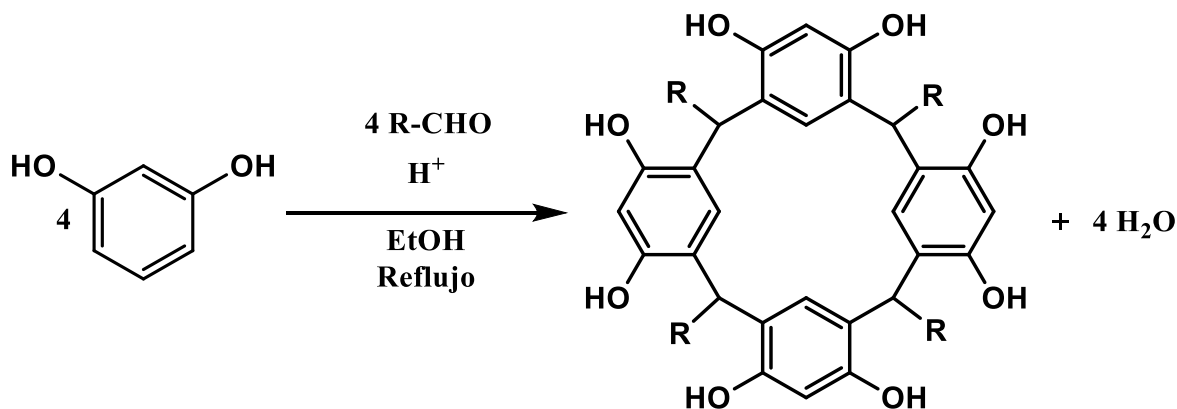


Figura 11. Esquema general de la síntesis de los resorcinarenos.

Estos compuestos fueron descubiertos por Adolf Baeyer en el año de 1872 en un estudio para la obtención de tintas fenólicas.¹³ En 1940, Niederl y Vogel¹⁴ hicieron un estudio de síntesis de resorcinarenos utilizando diferentes aldehídos alifáticos. Mediante la determinación de los pesos moleculares, concluyeron que la proporción entre el resorcinol y el aldehído debería ser 4:4, por lo que propusieron una estructura tetramérica.

Aunque se tenía cierta idea de la estructura de los resorcinarenos, no fue hasta el año de 1968 cuando Erdtman y colaboradores confirmaron su estructura mediante difracción de rayos X.^{15, 16} Desde entonces, los resorcinarenos han sido estudiados ampliamente, teniendo presencia en campos como la química supramolecular,¹⁷ medicina, ciencia de materiales, entre otros. Se ha buscado darle aplicaciones como catalizadores¹⁸ y sensores,¹⁹ por mencionar algunos.

2.6.1 Síntesis de los resorcinarenos

La síntesis de los resorcinarenos presenta buenos rendimientos, normalmente éstos varían entre el 80% y 90%.²⁰

Esta síntesis inicialmente se realizó con resorcinol y aldehídos en cantidades equimolares, etanol como medio de reacción, ácido clorhídrico o sulfúrico como catalizador y reflujo durante varias horas.

La síntesis de los resorcinarenos por el método previamente mencionado es de las más comunes, sin embargo, se han buscado rutas alternas de síntesis. Hoy en día, la química verde ha tenido gran impacto en procesos químicos industriales o en síntesis química, por lo que se han hecho presentes métodos que aminoran la cantidad utilizada de disolventes o ácido como lo es la síntesis por microondas.²¹

Por otra parte, también se han explorado diversas modificaciones a la síntesis convencional, como el uso de diferentes ácidos como catalizadores,²² y el uso de distintos aldehídos alifáticos o aromáticos en la reacción.²³

2.6.2 Propiedades físicas de los resorcinarenos

Los resorcinarenos generalmente presentan puntos de fusión mayores a 300 °C. Esta propiedad tiende a verse modificada por las diferentes ramificaciones que llegue a presentar la estructura del compuesto, donde los puntos de fusión pueden llegar a ser aún mayores.²⁰

Los resorcinarenos presentan buena solubilidad en disolventes orgánicos y regularmente baja o nula solubilidad en agua, por lo que se han desarrollado derivados de éstos, con grupos funcionales regularmente polares adecuados para volverlos solubles en dicho medio.²⁴

2.6.3 Características estructurales

Debido a que la molécula de resorcinareno no es plana puede presentar diversas conformaciones, ya sea por la orientación espacial de los cuatro anillos aromáticos que lo conforman, o por los sustituyentes situados en los carbonos puente que unen a dichos anillos (figura 12).

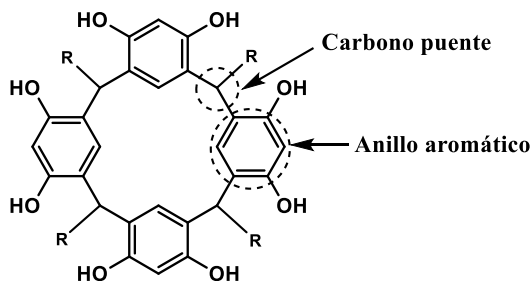


Figura 12. Carbono puente y anillo aromático del resorcinareno.

Los anillos aromáticos que conforman la molécula de resorcinareno, presentan cinco principales conformaciones (figura 13) como son: la conformación de corona, silla, bote, diamante y la silla de montar.

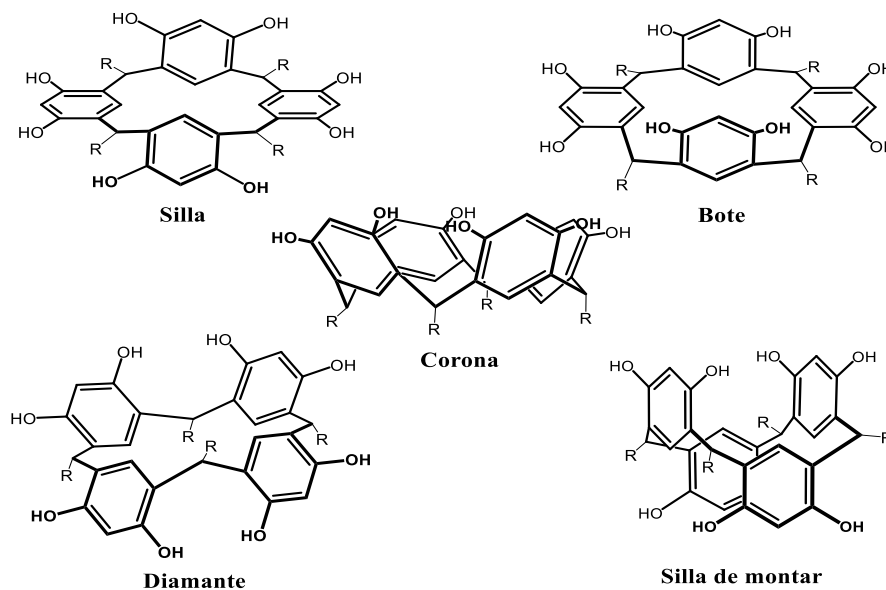


Figura 13. Conformaciones de la molécula de resorcinareno.

Hay otro aspecto estructural importante a considerar, el cual se enfoca a los sustituyentes de los carbonos puente de estas estructuras. Ya que, al igual que los anillos aromáticos, estos sustituyentes presentan diferentes orientaciones espaciales (figura 14).

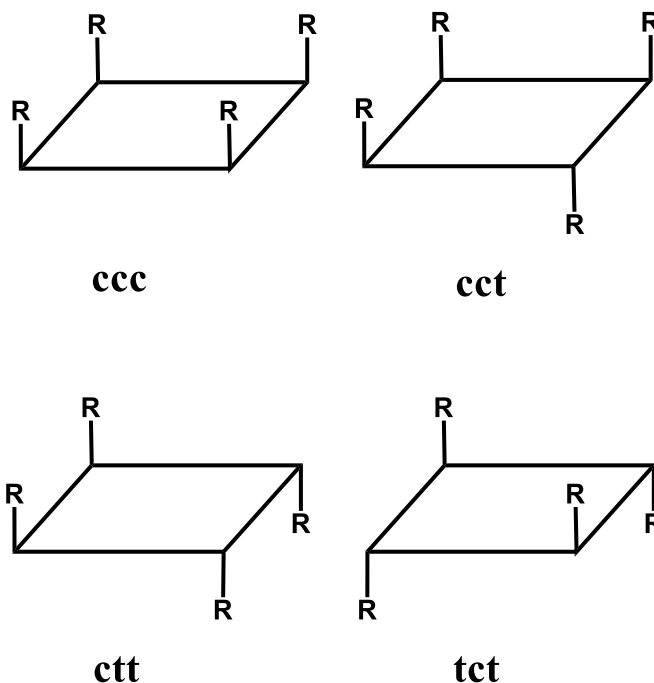


Figura 14. Orientación de los sustituyentes situados en los carbonos puente del resorcinareno.

En la figura 14, el cuadrado representa la estructura tetramérica del resorcinareno, por consiguiente, cada vértice del cuadrado representa un carbono puente de la estructura.

En este caso, se denomina a estas configuraciones con las letras: ccc, cct, ctt y tct, en referencia a los términos *cis* y *trans*. La manera más sencilla de interpretar estas representaciones, es tomar el sustituyente R de un vértice como referencia. Para el caso de la configuración cct, se toma como referencia el sustituyente en el vértice situado a la izquierda sobre el plano vertical más cercano a nosotros. Al leer la configuración en el orden escrito, se seguirá el orden en el

sentido de las manecillas del reloj sobre el vértice de referencia. De esta forma, se observa que los sustituyentes denominados con *cc* están situados del mismo lado del plano que la referencia, mientras que el sustituyente *t*, se ubica del lado contrario. Siguiendo el mismo razonamiento, es posible deducir las configuraciones restantes.

Con las conformaciones previamente presentadas, se tiene una amplia posibilidad de obtener y estudiar una diversa cantidad de isómeros.²⁵

2.7 CAVITANDOS

Los cavitandos (figura 15) son moléculas orgánicas sintéticas que contienen cavidades rígidas capaces de almacenar moléculas o iones. Este término fue establecido por D. J. Cram en 1982.²⁶ La superficie cóncava de estos compuestos permite que al interior se presenten diversos grupos funcionales que pueden tener cierta selectividad para determinados huéspedes o sustratos.

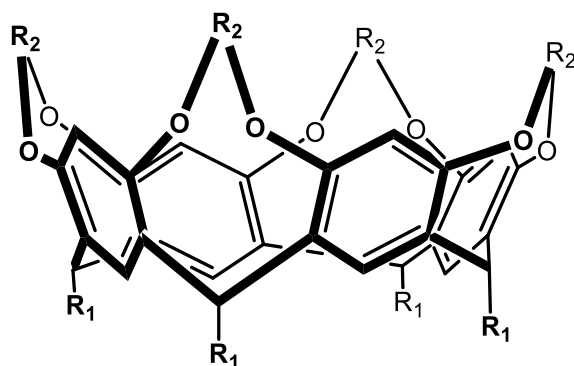


Figura 15. Representación tridimensional de un cavitando.

Los cavitandos se sintetizan a partir del resorcinareno. La molécula de resorcinareno contiene ocho grupos OH ubicados en su periferia, lo cual los hace susceptibles de reaccionar mediante éstos. Los cavitandos se sintetizan enlazando covalentemente estos grupos OH vecinos (figura 16).²⁷

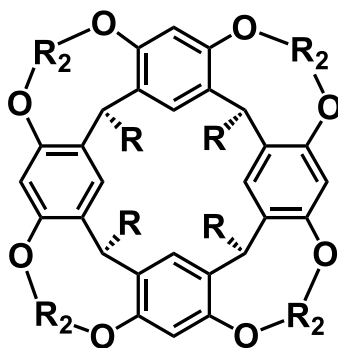


Figura 16. Enlace covalente entre grupos OH del resorcinareno para la formación de un cavitando.

En el año de 1982, se reportó la primera síntesis de estos compuestos por D. J. Cram,²⁶ la cual consistió en hacer reaccionar un resorcinareno con conformación de bote y un exceso de CH_2BrCl en medio básico (figura 17).

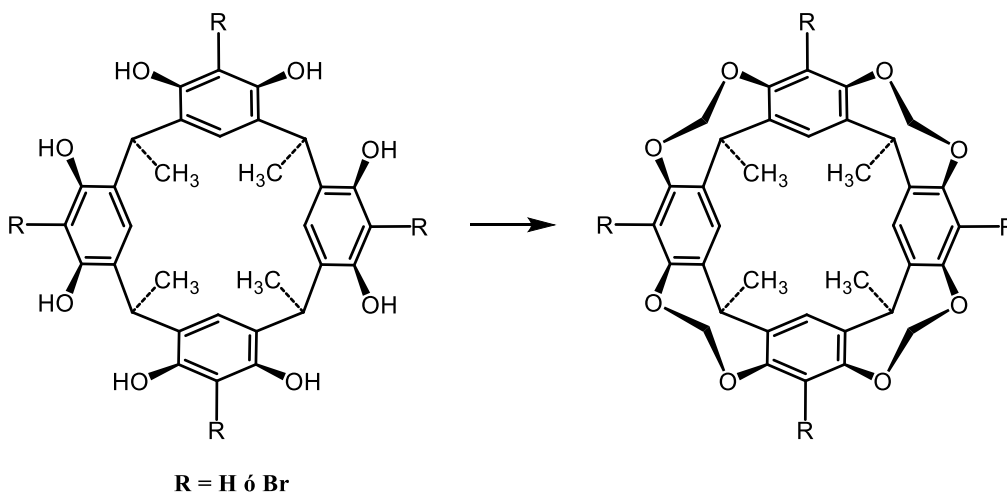


Figura 17. Cavitando obtenido por D. J. Cram

En el campo de la química supramolecular, los cavitandos han sido mayoritariamente estudiados como agentes quelatantes, ya que por los diámetros variables del interior y los diferentes grupos funcionales dentro de la cavidad, los hacen buenos candidatos para la extracción selectiva de moléculas o iones.²⁸

2.8 CARCERANDOS

Mientras más se estudiaron los cavitandos, surgieron derivados de éstos, como los carcerandos, los cuales están conformados por dos cavitandos unidos covalentemente mediante sus extremos superiores (figura 18).

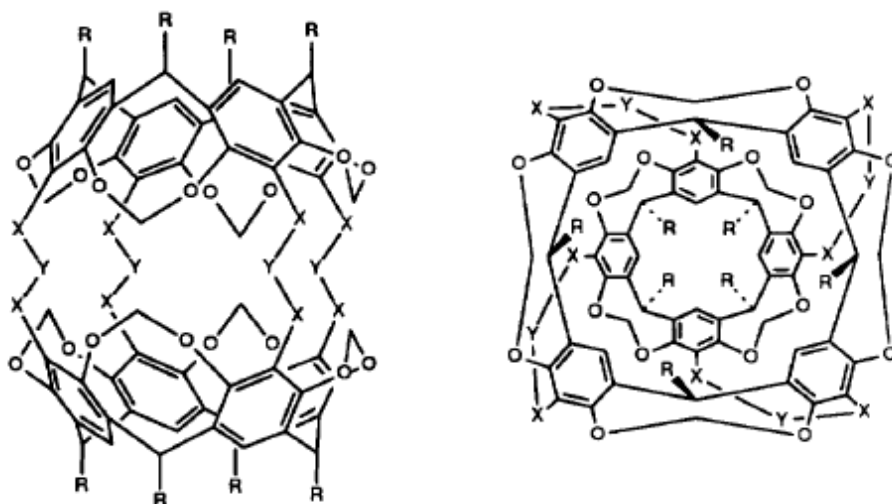


Figura 18. Vista lateral y superior de un carcerando.

Estos compuestos fueron sintetizados por D. J. Cram en 1985, los cuales poseen una cavidad suficientemente amplia como para poder almacenar pequeñas moléculas orgánicas. Durante su síntesis, los carcerandos encapsulan las moléculas, las cuales no pueden ser liberadas a menos que haya un rompimiento de los enlaces covalentes.²⁹

Existe otra variedad de estos compuestos, y son los hemicarcerandos, éstos se sintetizan de la misma forma que los carcerandos, con la diferencia que los cavitandos de partida carecen de uno o más de sus grupos funcionales, lo cual permite que al formarse la molécula se presente una ranura o espacio que permita la entrada y salida de las moléculas huésped (figura 19).

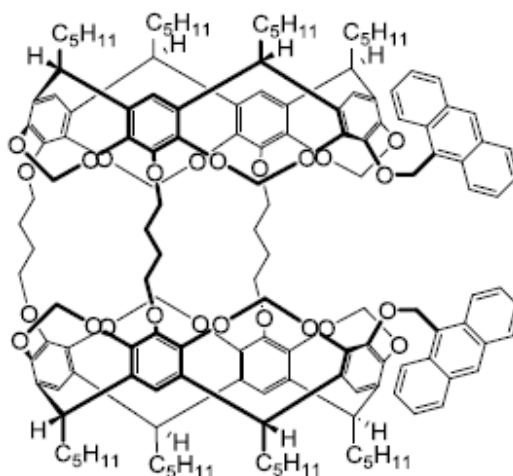


Figura 19. Ejemplo de un hemarcerando.

Por otra parte en la bibliografía se ha descrito la síntesis de macromoléculas, las cuales son altamente ordenadas, entre las que encontramos a los polímeros hiperramificados y los dendrímeros

2.9 POLÍMEROS HIPERRAMIFICADOS

Los polímeros hiperramificados (figura 20), son producto de una polimerización no iterativa, es decir, el modo en que estos compuestos son formados es durante un solo paso de reacción. La preparación de estos compuestos es mediante la polimerización de monómeros AB_x , donde x es igual a dos o más. La característica principal es que el monómero A solo reacciona con el monómero B. De esta forma, se presenta un crecimiento continuo de una capa monomérica tras otra dando lugar a una estructura ramificada. Estos compuestos presentan una arquitectura irregular y tienen terminales sin reaccionar a lo largo de toda su estructura. Al igual que los polímeros convencionales, no tienen un tamaño definido, lo cual hace posible que se puedan aislar compuestos de diferentes pesos moleculares.³⁰

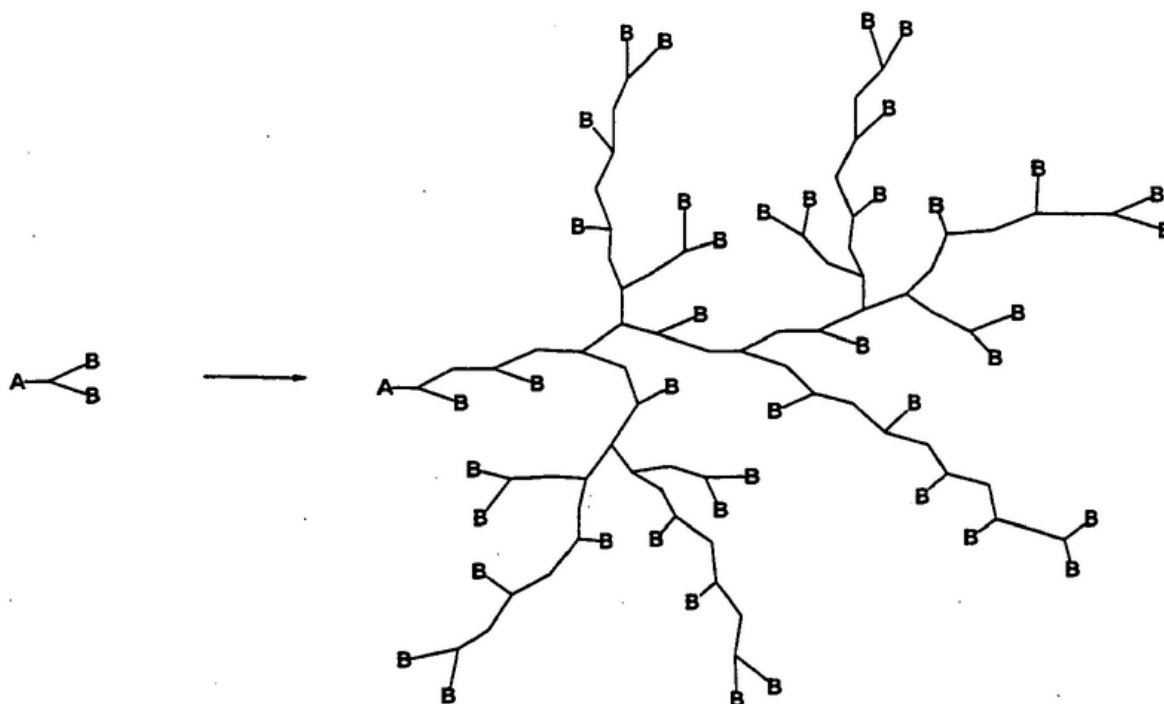


Figura 20. Síntesis esquemática de polímeros hiperramificados de monómeros AB₂.

A diferencia de los polímeros hiperramificados, los dendrímeros³¹ son compuestos altamente ordenados y monodispersos. Además, se tiene un alto control durante su síntesis.

2.10 DENDRÍMEROS

El primer ejemplo de este tipo de macromoléculas fue realizado por Vögtle en 1978,³² quien sintetizó compuestos en tipo *cascada* (figura 21). A partir de monoaminas o diaminas reaccionando con acrilonitrilo logró el acoplamiento de lo que llamó brazos, de los cuales, los grupos ciano fueron reducidos a aminas primarias, pudiendo realizar estos pasos de acoplamiento y reducción en repetidas ocasiones.

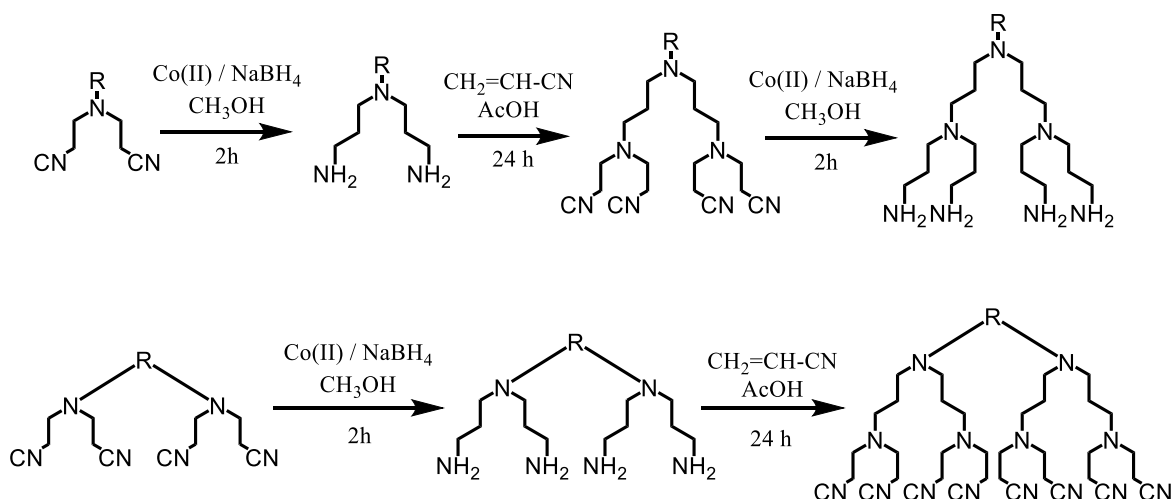


Figura 21. Compuestos tipo cascada sintetizados por Vögtle.

Los dendrímeros son moléculas hiperramificadas de alto peso molecular, tamaño definido y alto ordenamiento en su estructura. Este término fue introducido por D. Tomalia en 1985³¹ y proviene del griego *dendrón*, que significa árbol, esto se atribuye por la semejanza que dichas estructuras tienen con las ramas de los árboles (figura 22).

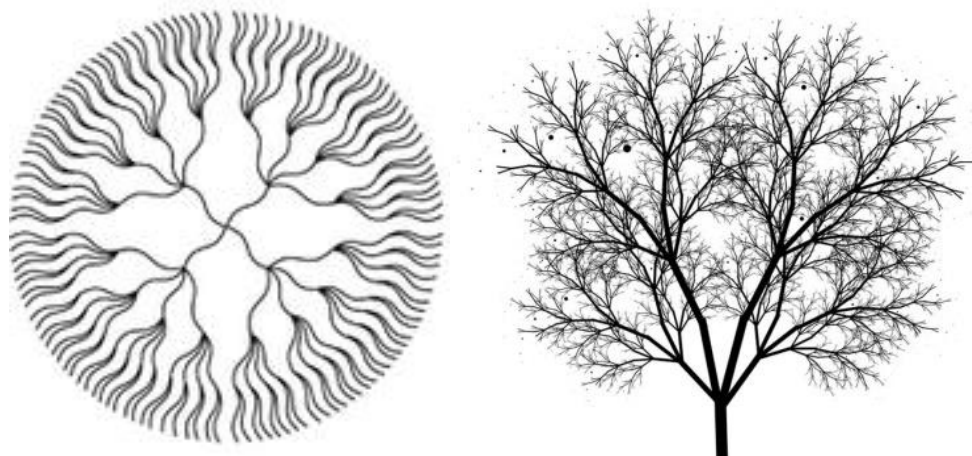


Figura 22. Analogía de las ramificaciones de un dendrímero con un árbol.

Los dendrímeros se componen principalmente de tres partes; (I) el núcleo, (II) las capas interiores o generaciones que consisten en cada unidad de ramificación que se repite y (III) los grupos terminales también denominados periferia (figura 23).

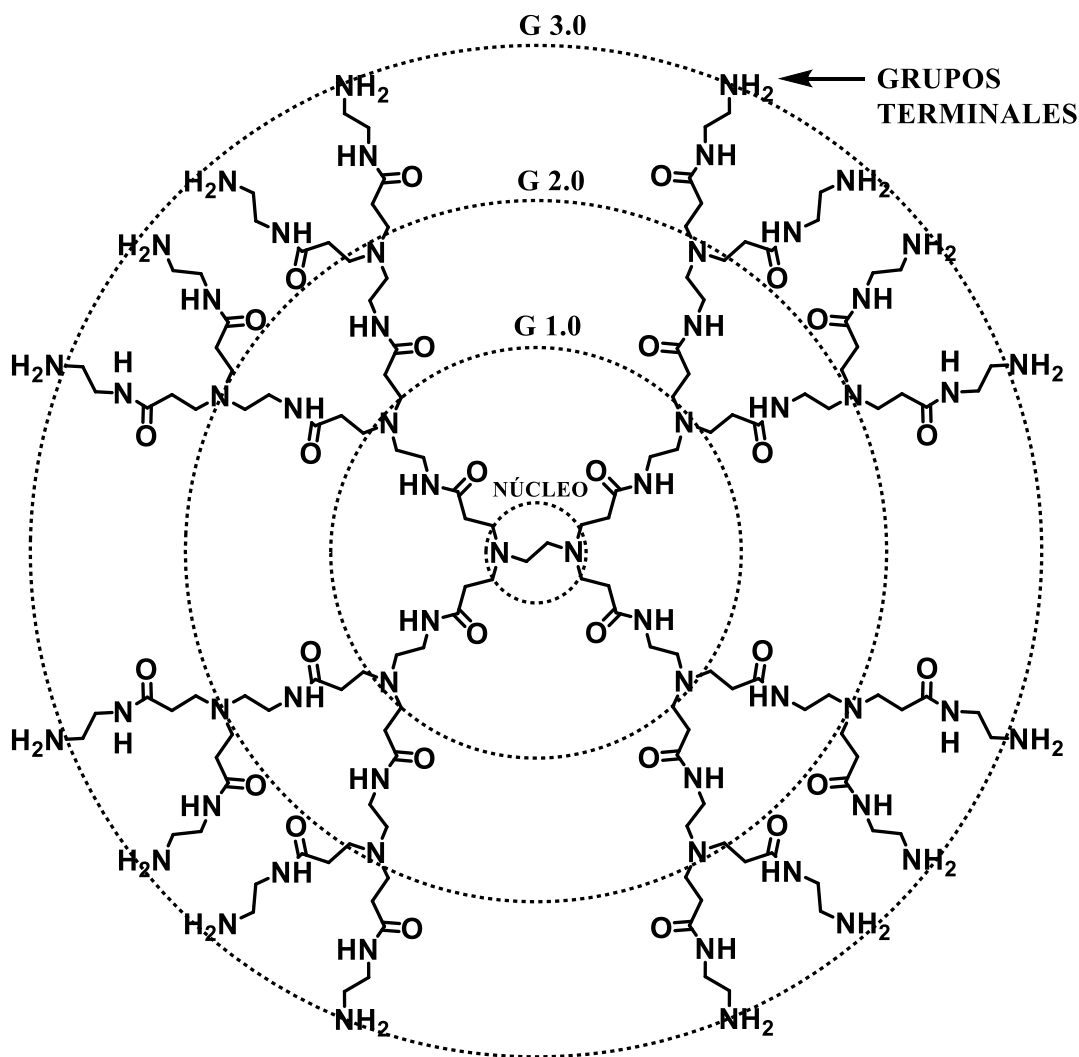


Figura 23. Arquitectura de un dendrímero.

2.10.1 Métodos de síntesis

La preparación de los dendrímeros se realiza de forma sistemática mediante un proceso iterativo de dos etapas: acoplamiento y activación. La repetición de estas dos etapas permite la obtención de estructuras ramificadas y regulares que forman las generaciones del dendrímero.

Existen dos principales métodos de síntesis de dendrímeros, denominados método divergente y método convergente.

2.10.1.1 Método divergente

A partir de un núcleo funcionalizado, se lleva a cabo una reacción con el monómero, con lo cual se obtiene el dendrímero de primera generación. Posteriormente, en un segundo paso de reacción, se lleva a cabo la activación del dendrímero, donde se introducen grupos funcionales que reaccionen con el monómero para así obtener el dendrímero de segunda generación. Mediante la repetición de estos pasos, es posible obtener los dendrímeros de generaciones sucesivas (figura 24).

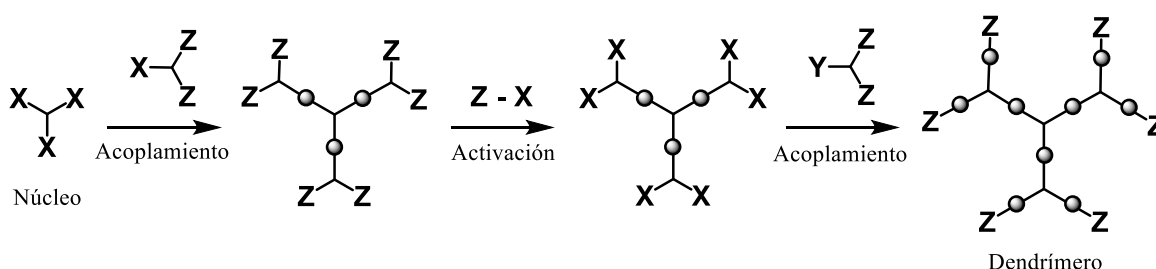


Figura 24. Síntesis de dendrímeros por el método divergente.

Tomalia llevo a cabo reacciones de Michael repetitivas y sintetizó la primera familia de dendrímeros globulares de poliamido amina con su abreviación conocida como PAMAM (figura 25).

Esto fue de gran importancia, ya que hasta ese momento se lograron sintetizar estos compuestos orgánicos, de los cuales se controló espacialmente su crecimiento y disposición de los grupos funcionales, que a diferencia de los polímeros (los cuales ya se estudiaban desde décadas antes) no podía controlarse su crecimiento y además éstos presentaban un comportamiento completamente aleatorio en su distribución espacial.³³

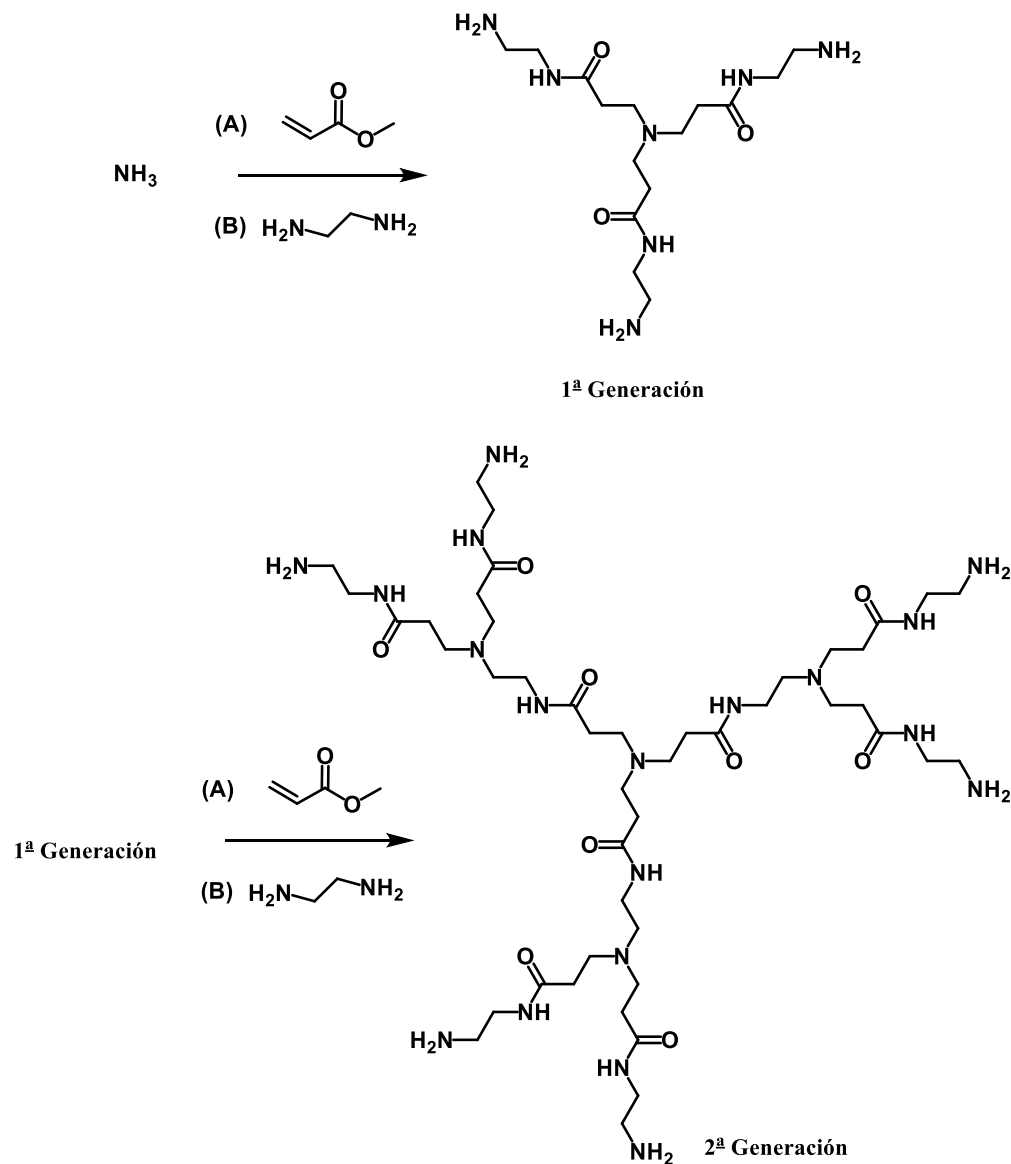


Figura 25. Procedimiento llevado a cabo por D. Tomalia para la síntesis del dendrímero PAMAM.

Poco después, en el mismo año, Newkome describió otra clase de compuestos tipo cascada llamados tripoliamidas, a las que denominó *arbores*.³⁴ En 1993, Meijer y Mülhaupt, mejorando la síntesis original de Vögtle³², introdujeron las polipropileno iminas (PPI), comercializadas hoy en día con el nombre de Astromol (figura 26).³⁵

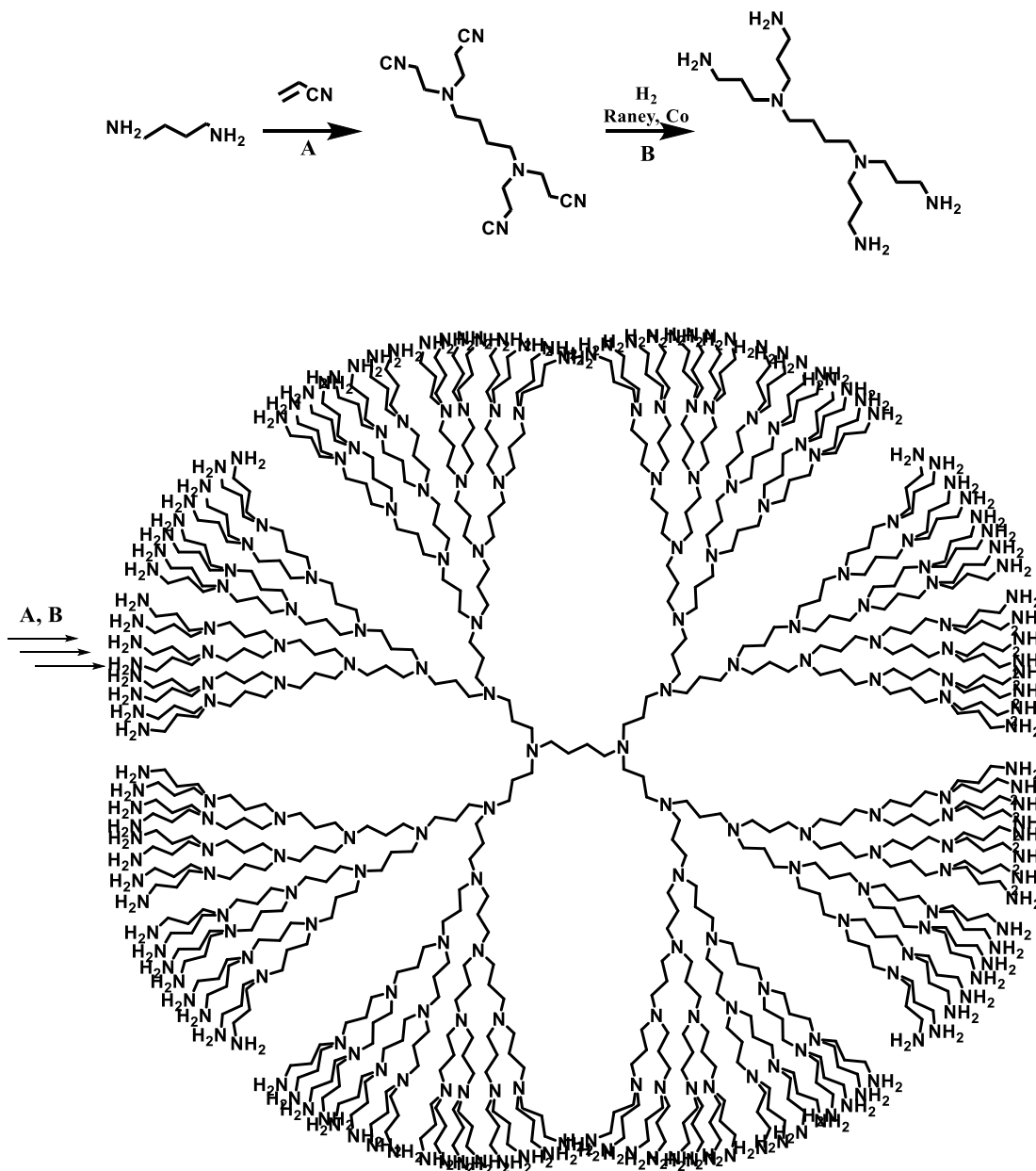


Figura 26. Síntesis del dendrímero PPI.

Aunque ambos métodos son complementarios y conducen a la misma estructura, cabe mencionar que cada método tiene sus ventajas y desventajas. De esta forma, es importante la selección del método para la síntesis de la molécula deseada.

La síntesis divergente tiene la ventaja de que se pueden obtener cantidades a gran escala. Sin embargo, debido a que el número de sitios activos aumenta exponencialmente conforme crece el dendrímero, esto puede causar una síntesis incompleta provocando la aparición de defectos estructurales. Por la misma razón, es necesario que en cada reacción de acoplamiento se utilicen importantes cantidades en exceso del monómero.

Por otro lado, una ventaja de este método es la relativa facilidad para separar los productos de alto peso molecular de los reactivos.

2.10.1.2 Método convergente

El método convergente, consiste en construir el dendrímero desde la periferia hacia el núcleo. Ésta metodología fue propuesta por primera vez por Fréchet en 1990.³⁶

Este método consiste en realizar la síntesis a partir de lo que será la periferia del dendrímero, para obtener el dendrón de la generación deseada. Al igual que en el método divergente, también se llevan a cabo pasos de acoplamiento y activación. Una vez obtenido el dendrón deseado, se hace reaccionar con el núcleo funcionalizado para así obtener finalmente el dendrímero (figura 27).

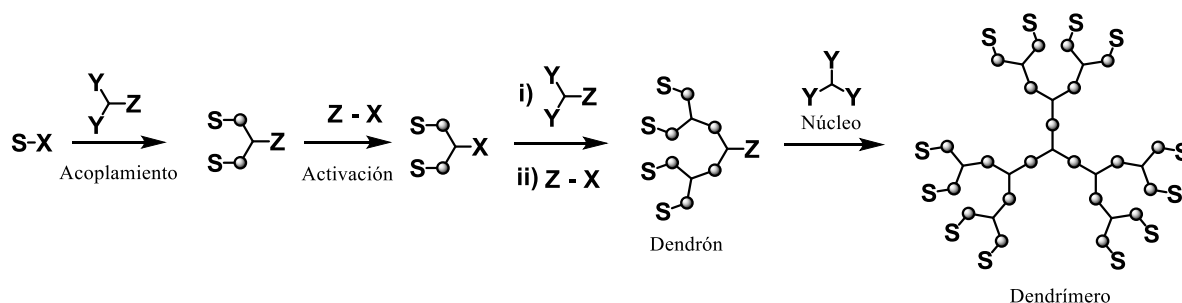


Figura 27. Síntesis de dendrímeros por el método convergente.

La síntesis convergente permite que haya una menor posibilidad de que se formen defectos en la estructura, la cantidad de reactivos utilizada se reduce y la caracterización de los dendrones resulta más sencilla por ser compuestos de bajo peso molecular y presentar propiedades físicas más versátiles como la solubilidad. Sin embargo, cuando se tienen dendrones de generaciones muy grandes, la síntesis del dendrímero se torna difícil debido al impedimento estérico que dichos dendrones generan a sí mismos para acoplarse con el núcleo.

A principios de los años noventa, Fréchet³⁶ y Miller³⁷ independientemente emplearon esta metodología para la síntesis de dendrímeros. De esta forma lograron obtener dendrímeros denominados poliaril éter (figura 28) y poliaril éster respectivamente.

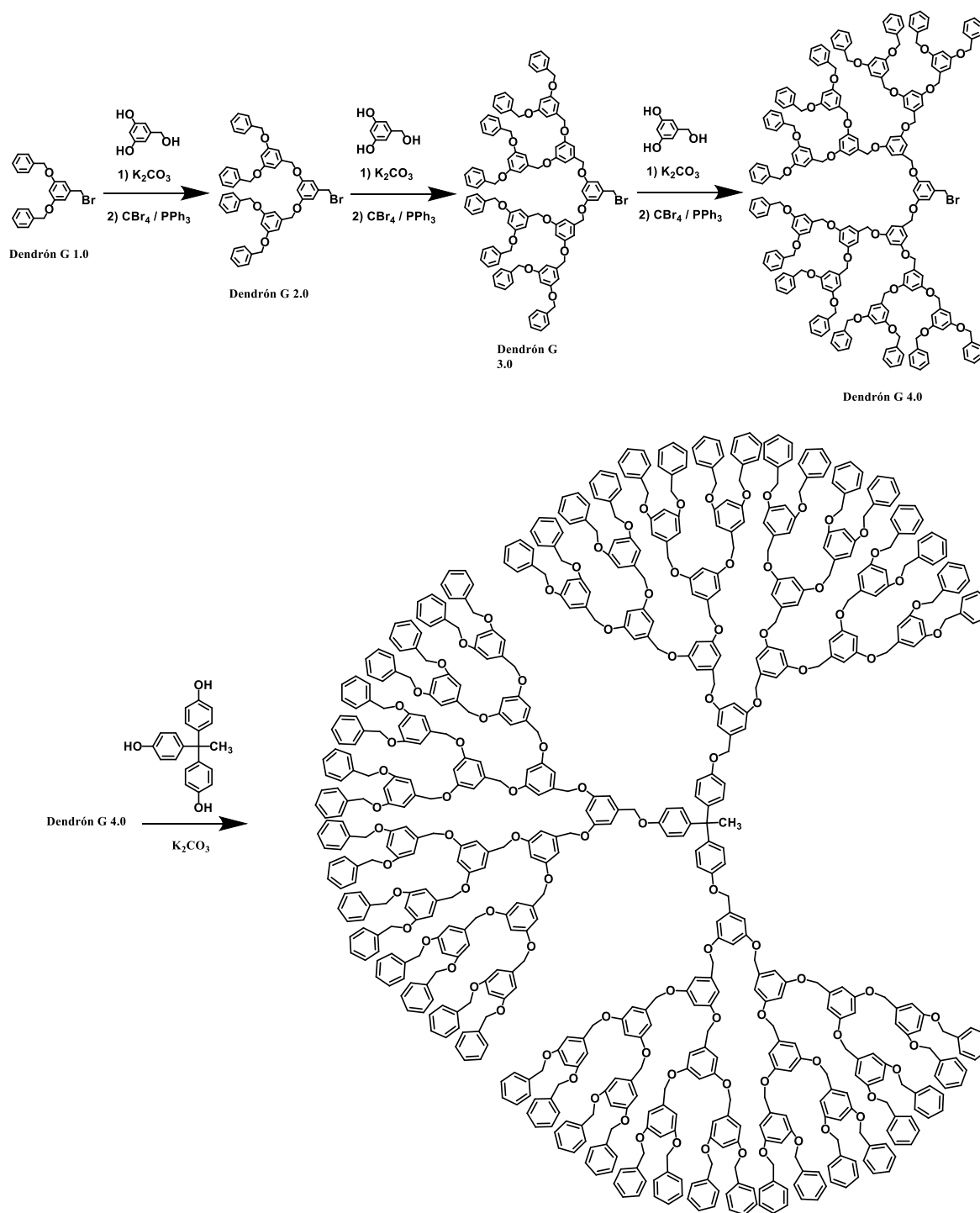


Figura 28. Dendrímero poliaril éter obtenido por Fréchet.

2.10.2 Aplicaciones de los dendrímeros

Los dendrímeros, con un gran peso molecular y superficies multivalentes, son macromoléculas con aplicación potencial en transporte de fármacos. La interacción con el fármaco puede tener lugar en las cavidades del núcleo dendrímérico (endo-receptor), o bien, en la superficie multivalente de la periferia del dendrímero (exo-receptor).

2.10.3 Aplicaciones en medicina

Frechét propuso una micela unimolecular basada en una red dendrímica de poliaril éter con grupos carboxilato en la superficie que era capaz de disolver moléculas apolares.³⁸ Este tipo de dendrímeros serían buenos candidatos para el transporte de compuestos hidrofóbicos bioactivos, como los esteroides.

Mitchell y colaboradores modificaron las aminas de superficie de los dendrímeros PAMAM con un derivado del glicerol (tris(hidroximetil)aminometano), creando dendrímeros hidrosolubles capaces de unir compuestos aromáticos antibacterianos, los cuales pueden ser liberados cuando baja el pH (figura 29).³⁹

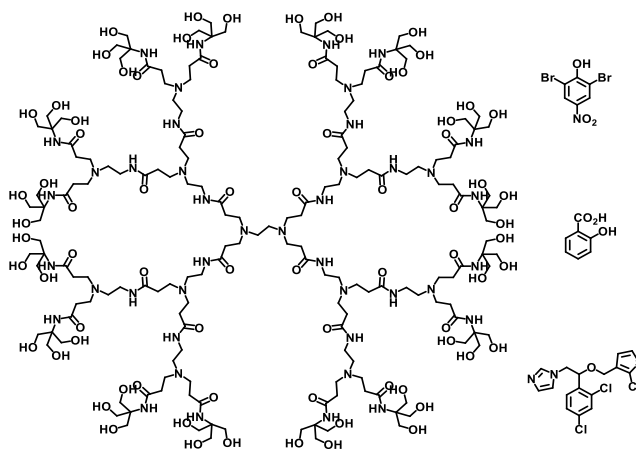


Figura 29. Dendrímico hidrosoluble y moléculas huésped con actividad antibacteriana.

Los dendrímeros han tenido un gran avance como acarreadores de fármacos anticancerígenos. Entre las moléculas más estudiadas para este fin, se encuentran los dendrímeros PAMAM. Como ejemplo, se tiene el estudio realizado por Minko y colaboradores⁴⁰ en el que sintetizaron un compuesto conjugado entre un dendrímero PAMAM de cuarta generación y el Paclitaxel, un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de cáncer de mama y ovarios. En dicho estudio, se encontró que la solubilidad acuosa del fármaco aumento de 0.3 µg/ml a 3.2 mg/ml.

Además, se realizaron estudios in vitro del conjugado con células de cáncer de ovarios. El conjugado, a diferencia del fármaco libre (el cual se acumulaba en el citoplasma, cerca de la membrana plasmática) era capaz de distribuirse homogéneamente dentro de las células (figura 30).

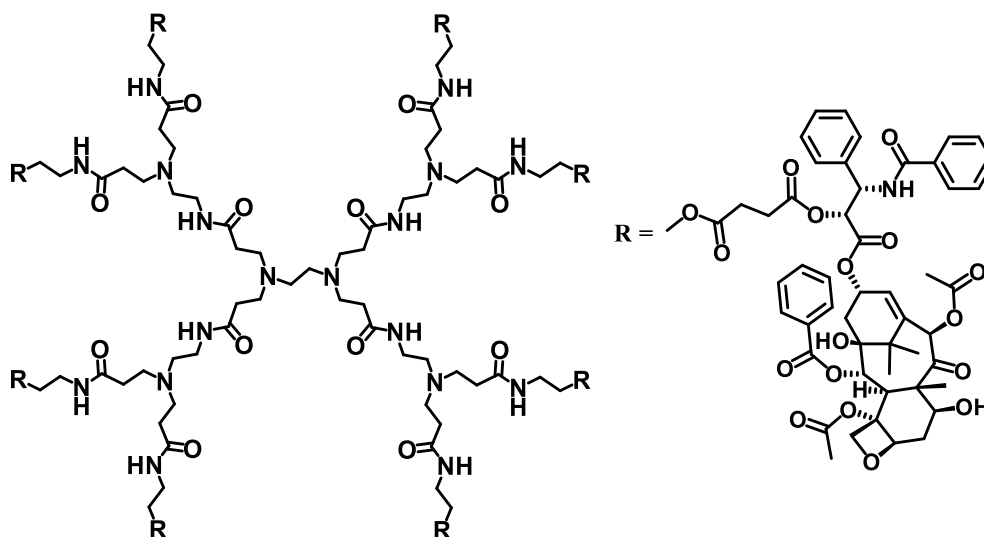


Figura 30. Conjugado entre dendrímero PAMAM y Paclitaxel.

Gracias al estudio de los dendrímeros PAMAM como acarreadores de fármacos, se ha logrado establecer a éstos como aptos para dicho fin. Las diversas posibilidades de funcionalización de la periferia y su compatibilidad biológica hacen que estos compuestos sigan teniendo un campo de estudio extenso hoy en día.⁴¹

2.10.4 Aplicaciones en óptica

La manipulación de la frecuencia, polarización o trayectoria de la luz tiene aplicaciones tecnológicas importantes. La introducción de grupos fotoactivos en los dendrímeros tiene por objeto la absorción y almacenaje de energía, o bien su manipulación reversible mediante luz. El empleo de cromóforos que permitan la absorción de energía y su transferencia hacia el núcleo, a través de enlaces covalentes, da lugar a la obtención de antenas moleculares.⁴²

Por otro lado, el ambiente en el que se encuentra el cromóforo va a afectar a las propiedades físicas de la molécula como la absorción, emisión o el comportamiento fotoquímico. Esta característica permite manipular las propiedades ópticas resultantes. Jiang y Aida estudiaron los efectos morfológicos sobre las antenas dendríméricas en una serie de porfirinas libres sustituidas con dendrones de diferentes generaciones.⁴³ La transferencia de energía de excitación es mucho más eficaz cuando la porfirina se encuentra completamente encapsulada, lo que indica un efecto de cooperatividad de las subunidades dendríticas cuando la morfología es esférica (figura 31).

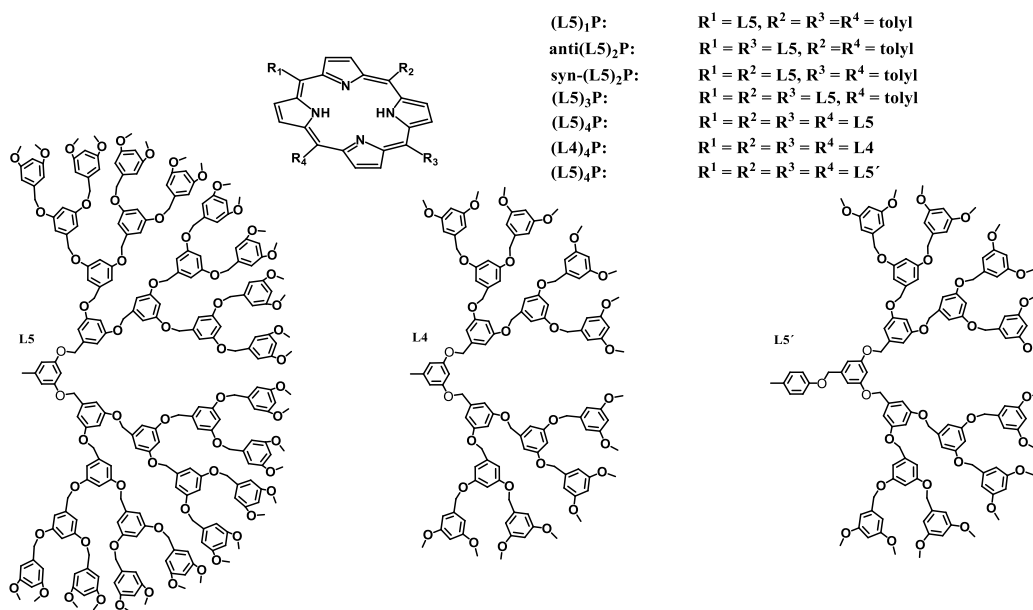


Figura 31. Antena molecular con núcleo de porfirina.

2.10.5 Otras aplicaciones

También se ha estudiado la aplicación de los dendrímeros en otros campos como la catálisis, en donde éstos se utilizan como soportes de diversos complejos metálicos anclados principalmente en su superficie, que activan reacciones orgánicas pudiendo incluso ser recuperados y reutilizados.⁴⁴

2.11 ACERCA DEL CÁNCER

Hoy en día, la población mundial se ve afectada por una gran variedad de enfermedades. Algunas de ellas, afortunadamente son curadas incluso en un tiempo relativamente corto. Otras en cambio como el cáncer, representan un serio problema al no tenerse una cura definitiva, ser una enfermedad potencialmente mortal y de mayor presencia entre la población mundial.

El término “cáncer” es genérico y designa a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. El cáncer es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos. El cáncer, que puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y de la célula de origen. De esta forma, puede presentarse el cáncer de piel, pulmón, estómago, hígado, mama y próstata por ejemplo.

Según la organización mundial de la salud (OMS), en el 2012 fueron diagnosticados 14.1 millones de casos nuevos de cáncer. En ese mismo año se presentaron 8.2 millones de muertes a causa de esta enfermedad. Los tipos de cáncer más comunes a nivel mundial fueron el de pulmón y el de mama (figura 32).⁴⁵

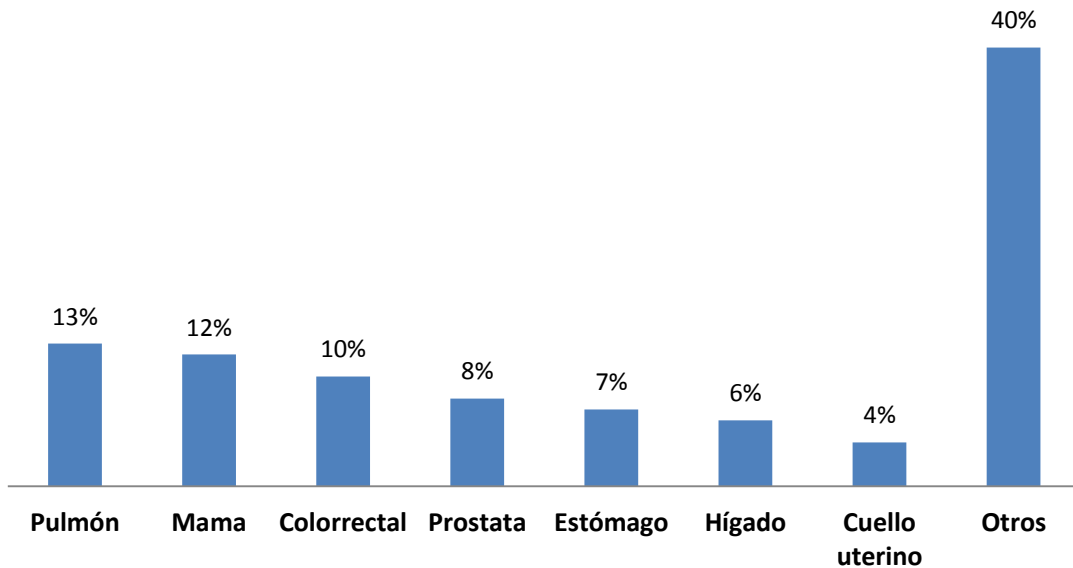


Figura 32. Tipos de cáncer más comunes en el mundo en el 2012.

2.11.1 Cáncer en México

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año se suman más de 128,000 casos de mexicanos.

En 2012, el cáncer de próstata se colocó como el tipo de cáncer de mayor prevalencia en todo el país. El cáncer de mama, presentó el mayor porcentaje entre las mujeres seguido por el cáncer cervicouterino.

Aunque el cáncer puede ser curado si se detecta a tiempo, muchas veces los tratamientos empleados, como la radioterapia resultan costosos y dolorosos para el paciente. Ante dicha situación, frecuentemente se recurre a tratamientos basados en el uso de fármacos, tal es el caso de la flutamida, empleada para tratar el cáncer de próstata.

2.12 FLUTAMIDA

El cáncer de próstata es el de mayor porcentaje entre la población de hombres en México. Entre los fármacos comerciales más empleados para esta enfermedad se encuentran la nilutamida, bicalutamida y la flutamida (figura 33). Este último es de particular interés para el presente trabajo, por lo que se integrará su descripción a continuación.

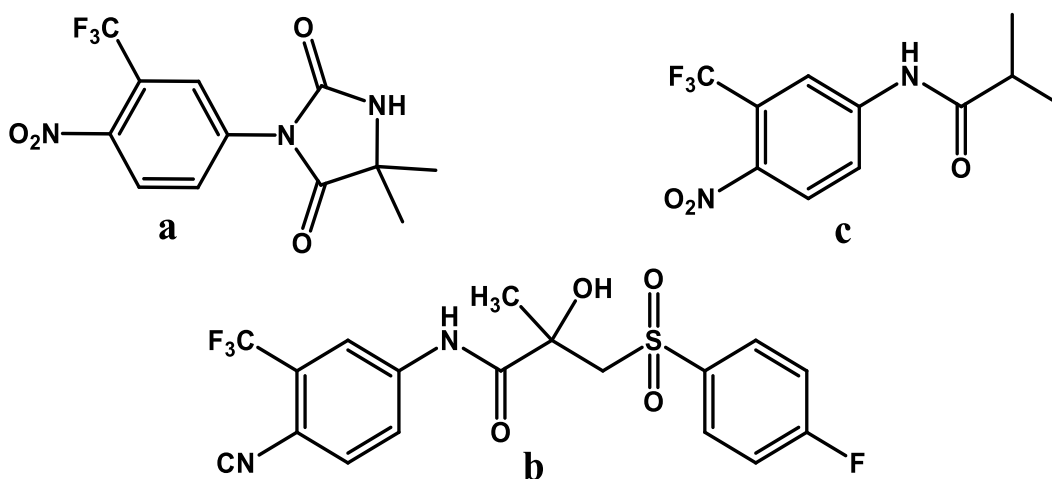


Figura 33. (a) nilutamida, (b) bicalutamida y (c) flutamida.

La flutamida (4-nitro-3-trifluorometil-isobutilanilida) es un fármaco antiandrogénico ampliamente utilizado para el cáncer de próstata. La flutamida entre otros fármacos antiandrogénicos inhibe hormonas masculinas, en este caso la testosterona, la cual estimula el crecimiento de las células de cáncer prostáticas.⁴⁶

Las células de cáncer prostáticas son incapaces de crecer sin testosterona. La flutamida, no cura el cáncer de próstata, sin embargo se puede controlar el crecimiento de dichas células cancerosas por mucho tiempo. La flutamida suele emplearse para pacientes con cáncer metastásico, es decir, cáncer que ha invadido otras partes del cuerpo aparte del órgano principal.

Comercialmente se conoce a la flutamida con el nombre de Eulexin. Las dosis promedio para pacientes con cáncer son de 250 mg del fármaco tres veces al día y los costos oscilan entre los \$1000 y \$1500 MXN para 30 comprimidos de 250 mg cada uno.

Entre los efectos adversos durante los tratamientos de dicho medicamento se encuentra la presencia de vómito, diarrea y en algunas ocasiones un grado considerable de hepatotoxicidad.⁴⁷

Con base en lo mencionado anteriormente sobre la capacidad de los resorcinarenos para ser modificados, presentar una conformación de corona y ocho grupos hidroxilo capaces de ser funcionalizados, y sobre la flutamida, un fármaco comercial contra el cáncer de próstata, en el presente proyecto de investigación se propuso unir a estas dos moléculas en una sola y contribuir en el conocimiento sobre la síntesis de conjugados dendriméricos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo la síntesis de dendrímeros tipo PAMAM con un núcleo de resorcinareno mediante el método divergente y obtener los respectivos compuestos conjugados con la flutamida.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la síntesis de dendrímeros tipo PAMAM de primera y segunda generación con dos resorcinarenos diferentes como núcleo.
- Realizar la síntesis de la flutamida (fármaco anticancerígeno contra cáncer de próstata).
- Realizar la derivatización de la flutamida.
- Realizar el acoplamiento entre los dendrímeros de primera y segunda generación con la flutamida y así obtener los compuestos conjugados de los dendrímeros con la flutamida.
- Caracterizar los nuevos compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas: RMN ^1H , RMN ^{13}C , espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía UV-Vis y espectrometría de masas.

4. EQUIPOS Y REACTIVOS

4.1 EQUIPOS

Resonancia Magnética Nuclear

- BRUKER ADVANCE 300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C .
- VARIAN UNITY 300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C .
Referencia ^1H Tetrametilsilano (Me_4Si , 0.00 ppm).
Disolventes Cloroformo deuterado (CDCl_3)
Metanol deuterado (CD_3OD)

Espectrofotometría de UV-vis

- Espectrofotómetro UV-vis Cary 50 Bio.

Espectrofotometría de FT-IR

- Espectrofotómetro FT-IR MAGNA.700

Espectrometría de Masas

- Espectrómetro de masas Bruker Esquire.
- Espectrómetro de masas JEOL JMS AX505 HA.
- MALDI-TOF Applied Biosystems 4700 Proteomics Analyzer 34000033
Deflector Spec. No. 3.

4.2 REACTIVOS Y DISOLVENTES

Reactivos.

- Resorcinol 99% (Aldrich)
- Dodecilaldehído 92 % (Aldrich)
- Hidrocinamaldehído 90 % (Aldrich)
- Ácido Clorhídrico 99% (Aldrich)
- Bromoacetato de metilo 97% (Aldrich)
- Carbonato de Potasio 99 % (Aldrich)
- Dietilentriamina 99% (Aldrich)
- Acrilato de metilo 99% (Aldrich)
- 3-trifluorometil-4-nitroanilina (Aldrich)
- Cloruro de isobutirilo (Aldrich)
- Sílica gel para cromatografía en columna MERCK SILICA GEL 60 Å (MALLA 70-230)

Disolventes

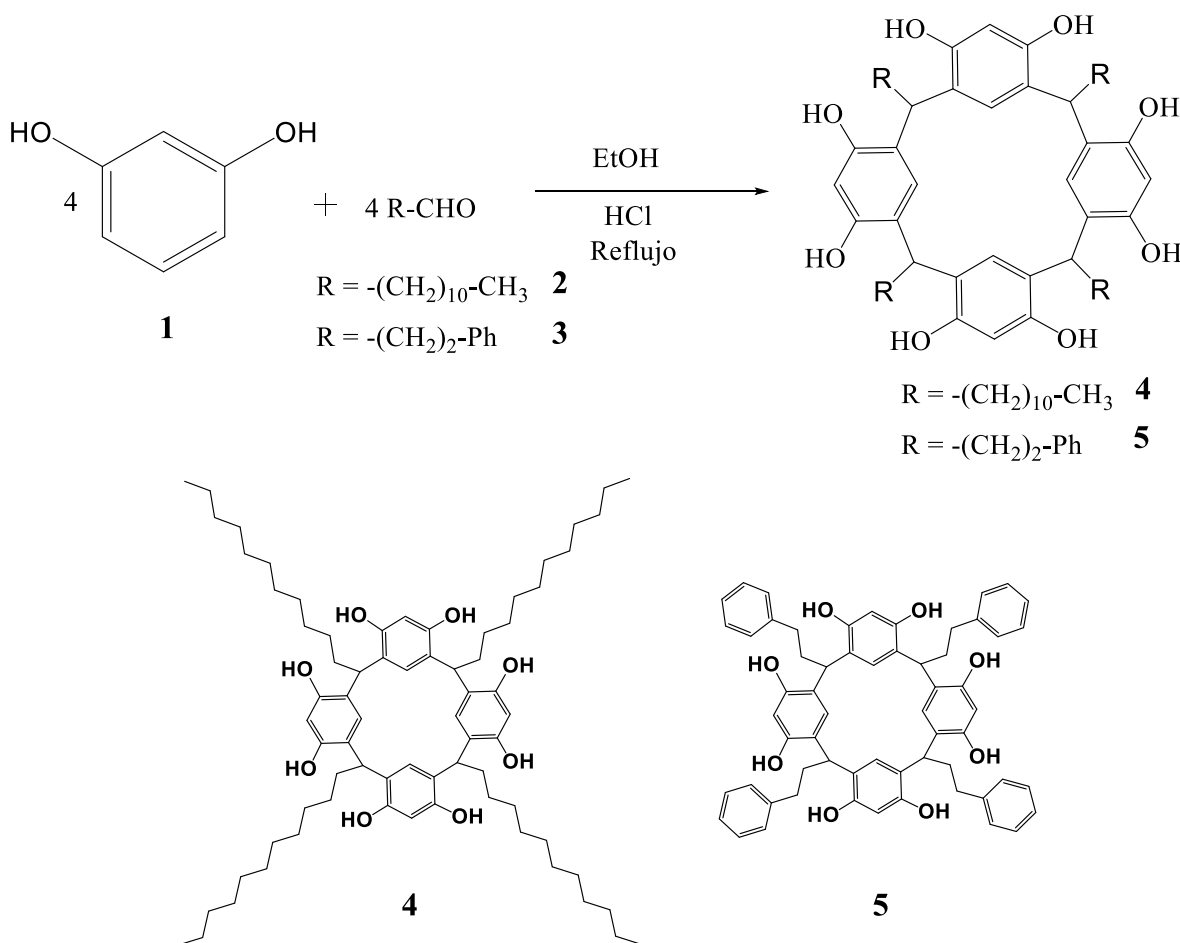
- Acetato de Etilo
- Acetona
- Diclorometano
- Etanol
- Hexano
- Metanol
- Tolueno (Aldrich)

Los disolventes a excepción del tolueno, se purificaron mediante destilación simple. Se utilizó hidróxido de potasio como agente desecante para el acetato de etilo, óxido de calcio para metanol y etanol y cloruro de calcio para la acetona y diclorometano

5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1 Síntesis de los resorcinarenos

Se disolvieron 0.022 mol de resorcinol en 50 mL de etanol. Se adicionaron 0.022 mol de dodecanal **2** o hidrocinaamaldehído **3**. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 4 mL de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla en agitación. Se mantuvo la mezcla de reacción en agitación y a reflujo durante 24 horas. Al término de la reacción, se adicionaron 100 mL de agua destilada, observándose la formación de un precipitado de color naranja. El sólido obtenido se filtró al vacío y se realizaron enjuagues con agua destilada hasta pH neutro, obteniéndose así el compuesto **4** o **5**.



Esquema 1. Síntesis de los resorcinarenos **4** y **5**.

Compuesto 4

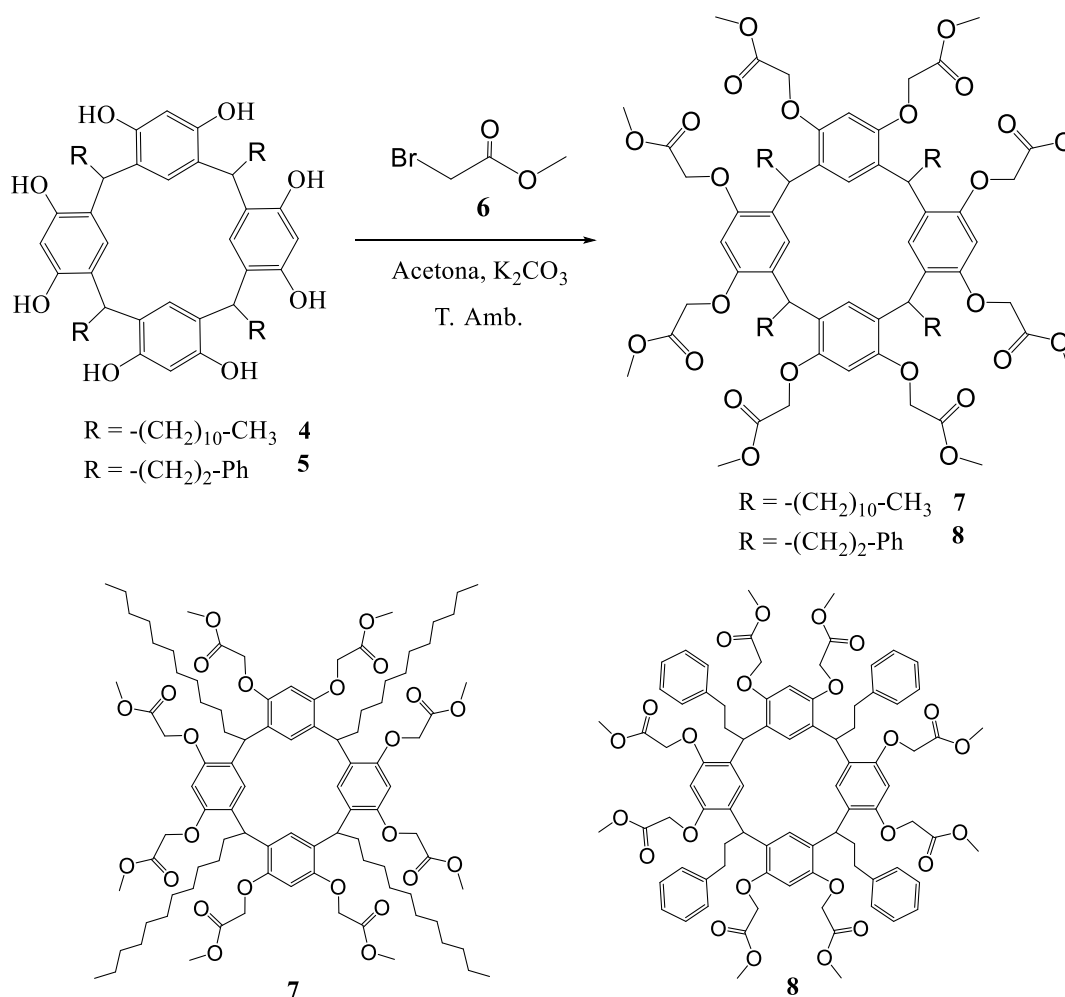
Sólido café. **Rendimiento:** 86 % (5.22 g, 47 mmol). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz,) δ (ppm): 0.88 (t, 12H, CH₃), 1.27 (s, 72H, CH₂), 2.20 (s, 8H, CH₂), 4.29 (t, 4H, CH), 6.12 (s, 4H, Ar), 7.20 (s, 4H, Ar), 9.31 (sa, 8H, OH). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 14.0 (CH₃), 22.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 33.4 (CH₂), 34.7 (CH), 102.9 (Ar), 124.0 (Ar), 124.9 (Ar-CH), 150.7 (Ar-O). **UV-Vis** (CH₂Cl₂), λ nm: 232, 286, 256, 350. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3523, 3315, 292, 2851, 1612, 1502, 1461, 1436, 1296, 1113, 1165, 1113, 900, 846, 720, 675, 604. **EM FAB⁺** (m/z): 1104.0. **Análisis elemental calculado para:** C₇₂H₁₁₂O₈: C, 78.21; H, 10.21 %.

Compuesto 5

Sólido café. **Rendimiento:** 83 % (4.13 g, 4.6 mmol). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.59 (s, 8H, CH₂), 2.64 (s, 8H, CH₂), 4.44 (t, 4H, CH), 6.18 (s, 4H, Ar), 7.16 (s, 4H, Ar), 7.22 (s, 16H, Ar), 7.32 (s, 4H, Ar), 9.45 (sa, 8H, OH). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 33.6 (CH₂), 34.7 (CH₂), 35.6 (CH), 102.8 (Ar), 123.8 (Ar), 124.8 (Ar), 126.0 (Ar), 128.6 (Ar), 141.7 (Ar), 150.9 (Ar-O). **UV-Vis** (CH₂Cl₂), λ nm: 231, 286, 375. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3292, 3060, 2930, 2860, 1604, 1498, 1434, 1289, 1195, 1157, 1081, 903, 840, 744, 696, 624, 506. **EM FAB⁺** (m/z): 904.0. **Análisis elemental calculado para:** C₆₀H₅₆O₈: C, 79.62; H, 6.24 %.

5.2 Síntesis de resorcinaren-dendrimeros G 0.5

Se disolvieron 1.4×10^{-3} mol del compuesto **4** o **5** en 30 mL de acetona anhidra y se adicionaron 2.5×10^{-2} mol de K_2CO_3 . Posteriormente se adicionaron lentamente 2.7×10^{-3} mol de bromoacetato de metilo. La reacción se mantuvo en agitación constante durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró al vacío sobre una cama de sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente formándose una mezcla viscosa. La mezcla se lavó varias veces con hexano y finalmente se disolvió ésta con acetato de etilo y se adicionó hexano formándose un sólido color blanco (compuesto **7**) y un sólido color café (compuesto **8**).



Esquema 2. Síntesis de dendrimeros de generación 0.5.

Compuesto 7

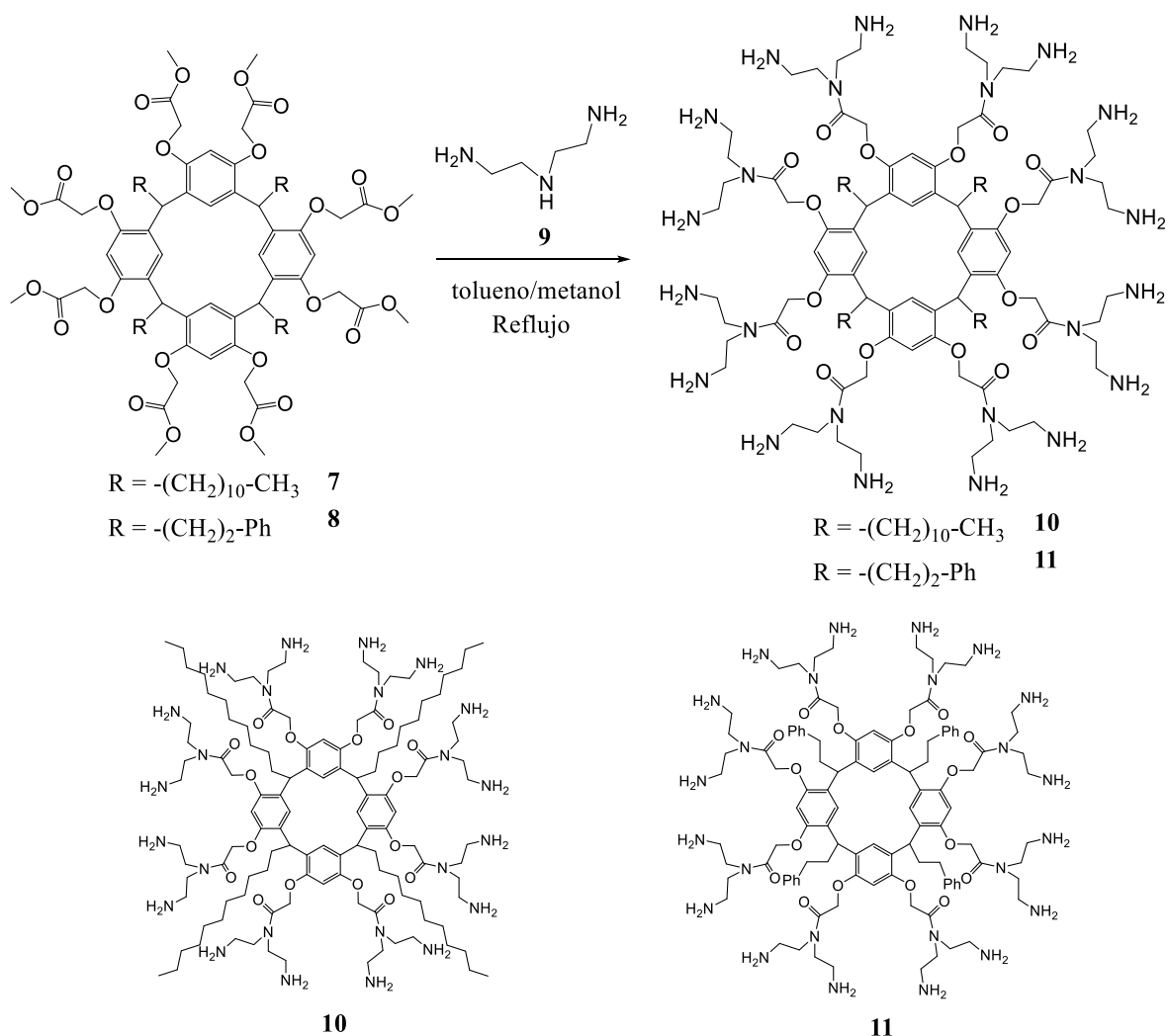
Sólido blanco. **Rendimiento:** 53 % (1.25 g, 0.74 mmol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, 12H, CH_3), 1.25 (s, 72 H, CH_2), 1.74 (m, 8H, CH_2) 3.80 (s, 24H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.41 (t, 4H, CH), 4.60 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.29 (s, 4H, Ar), 6.83 (s, 4H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 15.0 (CH_3) 23.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 34.2 (CH_2), 36.1 (CH), 53.3 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 66.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 101.9 (Ar), 124.8 (Ar), 128.7 (Ar_{ipso}), 153.7 (Ar-O), 170.0 (C=O). **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm: 235, 285. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2921, 2852, 1746, 1612, 1588, 1497, 1438, 1298, 1217, 1179, 1110, 1076, 979, 898, 844, 719, 514. **EM FAB $^+$** (m/z): 1682.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{96}\text{H}_{144}\text{O}_{24}$: C, 68.55; H, 8.63 %.

Compuesto 8

Sólido café. **Rendimiento:** 47 % (0.97 g, 0.66 mmol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2.45 (m, 8H, CH_2), 2.56 (m, 8H, CH_2), 3.82 (s, 24H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.49 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.33 (s, 4H, Ar), 7.10 (s, 4H, Ar), 7.10-7.88 (m, 20H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 34.2 (CH_2), 35.2 (CH), 38.4 (CH_2), 53.4 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 67.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 102.3 (Ar), 123.6 (Ar), 125.3 (Ar), 126.7 (Ar), 129.3 (Ar), 142.7 (Ar_{ipso}), 153.6 (Ar-O), (Ar), 169.7 (C=O). **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm: 234, 285. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3023, 2930, 2857, 1743, 1590, 1495, 1435, 1296, 1213, 1171, 1108, 1073, 901. 844, 748, 698, 505. **EM FAB $^+$** : 1480.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{84}\text{H}_{88}\text{O}_{24}$: C, 68.10; H, 5.99 %.

5.3 Síntesis de resorcinaren-dendrimeros G 1.0

Se disolvieron 6×10^{-4} mol del compuesto **7** u **8** en 30 mL de una mezcla de tolueno-metanol 1:4. Se adicionaron 7.14×10^{-3} mol de dietilentriamina **9** en agitación constante y se mantuvo a reflujo durante 48 horas. Al término de la reacción se evaporaron los disolventes, la mezcla remanente se disolvió en diclorometano y se adicionó acetato de etilo obteniéndose un precipitado para el compuesto **10** o **11**.



Esquema 3. Síntesis de los dendrimeros de generación 1.0

Compuesto 10

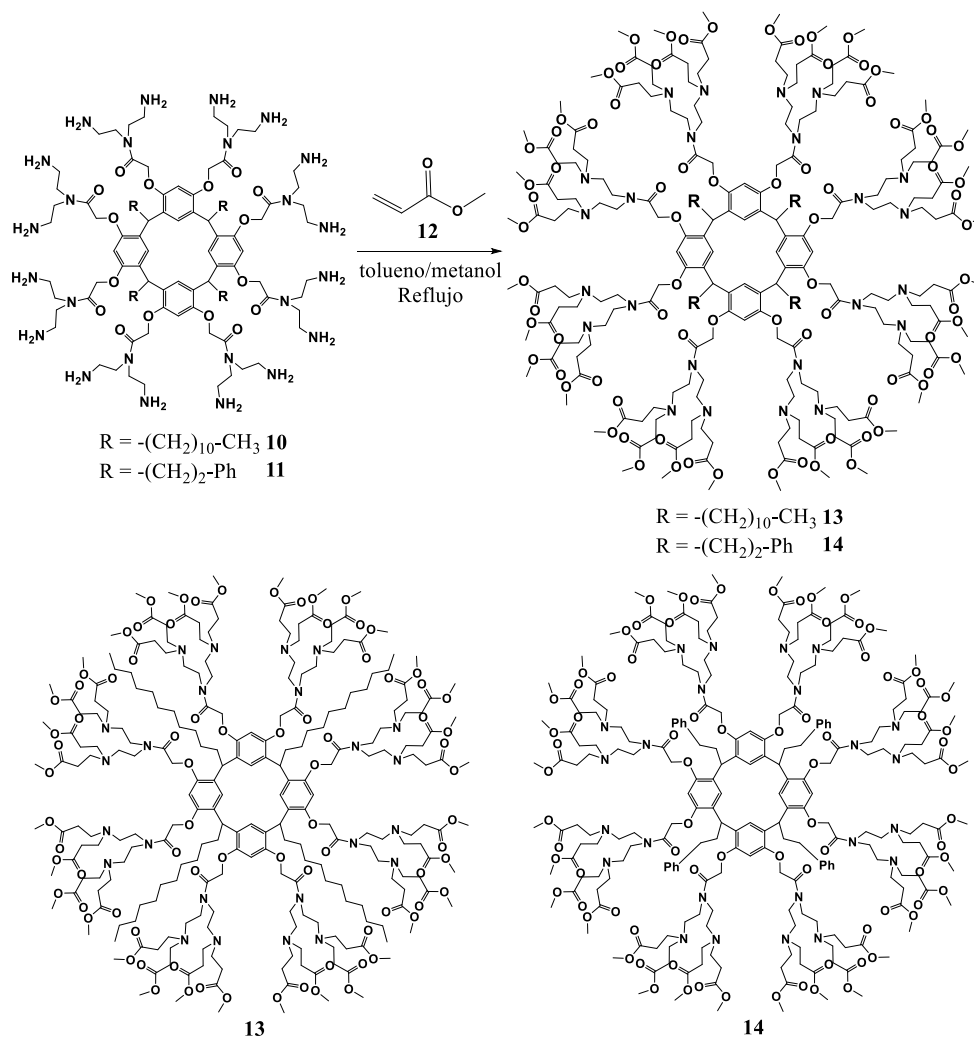
Sólido café. **Rendimiento:** 79 % (1.07 g, 0.47 mmol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (s, 12H, CH_3), 1.24 (s, 72 H, CH_2), 1.97 (sa, 32H, NH_2) 2.88 (sa, 32H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.09 (sa, 32H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.60 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.24 (s, 4H, Ar), 7.38 (s, 4H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 14.3 (CH_3), 23.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 30.3 (CH_2), 32.5 (CH_2), 36.2 (CH_2) 41.1 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 51.6 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 102.5 (Ar), 126.8 (Ar), 127.7 (Ar), 154.2 (Ar), 170.0 ($\text{C}=\text{O}$). **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm: 233, 285. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3346, 2922, 2851, 1665, 1540, 1503, 1437, 1295, 1190, 1102, 1061, 905, 826, 720, 584. **EM MALDI-TOF:** 2250.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{120}\text{H}_{216}\text{N}_{24}\text{O}_{16}$: C, 64.02; H, 9.67; N, 14.93 %.

Compuesto 11

Sólido café. **Rendimiento:** 72 % (0.89 g, 0.43 mmol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2.18 (s, 32H, NH_2), 2.26 (s, 8H, CH_2), 2.55 (s, 8H, CH_2), 2.67 (m, 32H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 3.42 (m, 32H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.69 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.24 (s, 4H, Ar), 7.14 (s, 20H, Ar), 7.48 (s, 4H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 34.9 (CH_2), 38.9 (CH), 40.9 (CH_2), 41.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 51.4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 96.8 (Ar), 126.1 (Ar), 128.9 (Ar), 129.0 (Ar), 143.4 (Ar), 154.1 (Ar), 170.2 ($\text{C}=\text{O}$). **UV-Vis** (MeOH) λ nm: 206, 284. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3346, 2927, 2856, 1664, 1541, 1499, 1437, 1295, 1189, 1109, 1059, 907, 833, 749, 698, 588. **EM MALDI-TOF:** 2050.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{108}\text{H}_{160}\text{N}_{24}\text{O}_{16}$: C, 63.26; H, 7.86; N, 16.39 %.

5.4 Síntesis de resorcinaren-dendrimeros G 1.5

Se disolvieron 2.2×10^{-4} mol del compuesto **10** u **11** en 30 mL de una mezcla de tolueno-metanol 1:4. Posteriormente se adicionaron 8.9×10^{-3} mol de acrilato de metilo **12** y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 48 horas. Al finalizar se evaporaron los disolventes, se hicieron enjuagues con hexano a la mezcla y finalmente los compuestos **13** y **14** se obtuvieron mediante precipitación con diclorometano y hexano.



Esquema 4. Síntesis de los dendrimeros de generación 1.5.

Compuesto 13

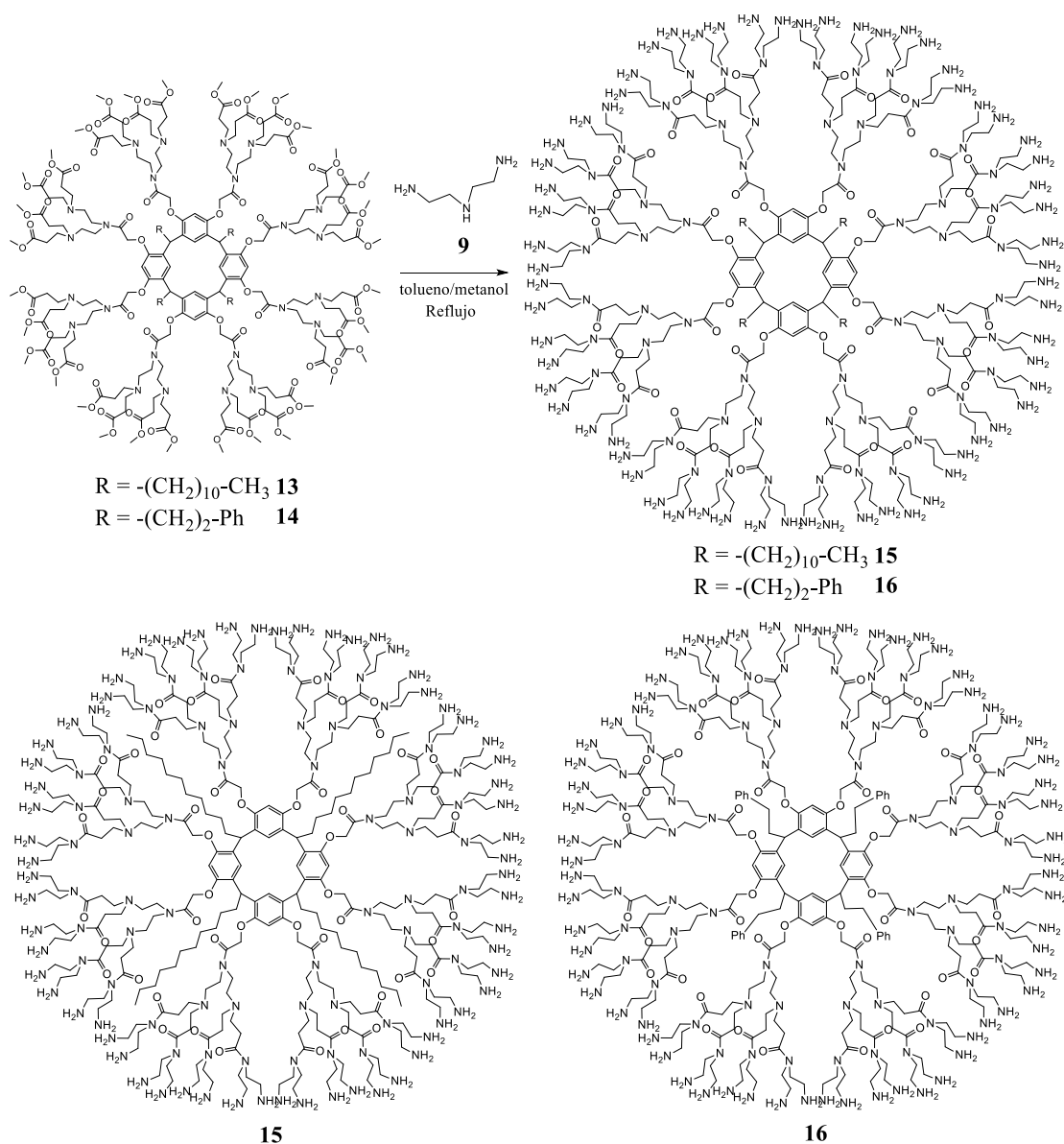
Sólido café. **Rendimiento:** 52 % (0.57 g, 0.11 mmol). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (s, 12H, CH₃), 1.24 (s, 72H, CH₂), 2.44 (m, 96H, CH₂), 2.77 (m, 32H, CH₂-N), 3.43 (m, 64H, CH₂), 3.65 (s, 96H, CH₃-O), 4.60 (s, 16H, CH₂-O), 6.15 (s, 4H, Ar), 7.35 (s, 4H, Ar). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.5 (CH₂) 36.7 (CH₂-N), 49.8 (CH₂-N), 51.8 (CH₃-O), 67.3 (CH₂-O) 102.7 (Ar), 125.8 (Ar), 127.8 (Ar), 153.6 (Ar), 168.4 (C=O), 173.1 (C=O). **UV-Vis** (CHCl₃), λ nm: 243, 285, 423, 521, 647. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2922, 2851, 1733, 1657, 1541, 150, 1435, 1291, 1193, 1122, 1054, 902, 837, 718, 587. **EM MALDI-TOF** (m/z): 5004.0. **Análisis elemental calculado para:** C₂₄₈H₄₀₈N₂₄O₈₀: C, 59.50; H, 8.22; N, 6.72 %.

Compuesto 14

Sólido café. **Rendimiento:** 46% (0.49 g, 0.10 mmol). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.42 (s, 8H, CH₂), 2.55 (s, 8H, CH₂), 2.66 (m, 160H, CH₂), 2.96 (m, 32H, CH₂-N), 3.57 (s, 96H, CH₃-O), 4.76 (s, 16H, CH₂-O), 6.23 (s, 4H, Ar), 7.14 (s, 20H, Ar), 7.44 (s, 4H, Ar). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 32.8 (CH₂-C=O), 35.0 (CH), 37.6 (CH₂), 39.7 (CH₂), 50.2 (CH₂-N), 52.0 (CH₂-N), 52.7 (CH₃-O), 53.6 (CH₂-N), 67.9 (CH₂-O), 102.7 (Ar), 126.2 (Ar), 129.0 (Ar), 143.3 (Ar), 154.1 (Ar), 169.9 (C=O), 174.1 (C=O). **UV-Vis** (MeOH) λ nm: 205, 284. **IR** (KBr, cm⁻¹): 2946, 2849, 1731, 1607, 1540, 1500, 1435, 1290, 1194, 1109, 1052, 907, 839, 750, 699, 589. **EM MALDI-TOF:** 4804.0. **Análisis elemental calculado para:** C₂₃₆H₃₅₂N₂₄O₈₀: C, 58.99; H, 7.38; N, 7.00 %.

5.5 Síntesis de resorcinaren-dendrimeros G 2.0

Se disolvieron 8.3×10^{-5} mol del compuesto **13** o **14** en 30 mL de mezcla de tolueno-metanol 1:4. Se adicionaron 3.2×10^{-3} mol de dietilentriamina **9** y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y agitación constante durante 72 horas. Se evaporaron los disolventes, los compuestos **16** y **17** se obtuvieron mediante precipitación con diclorometano y acetato de etilo.



Esquema 5. Síntesis de los dendrimeros de generación 2.0.

Compuesto 15

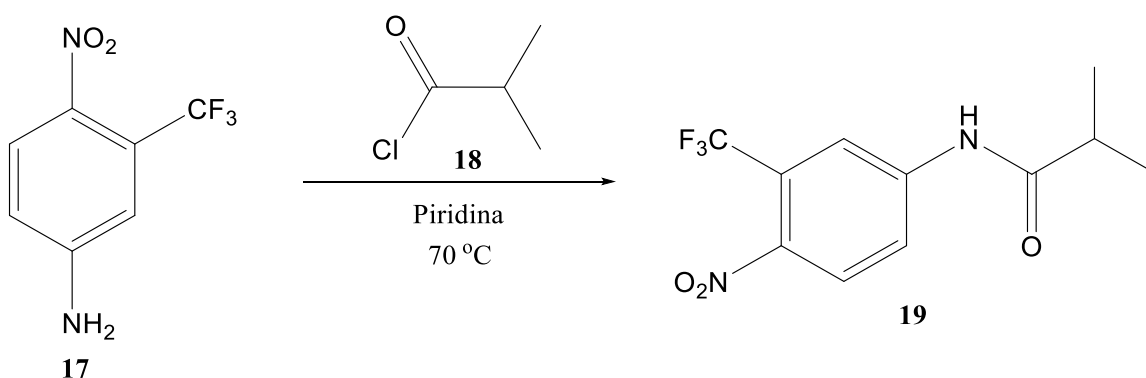
Sólido café. **Rendimiento:** 43 % (0.26 g, 3.57×10^{-5} mol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (s, 12H, CH_3), 1.24 (s, 72H, CH_2), 2.18 (s, 128H, NH_2), 3.5-2.7 (sa, 448 H, CH_2), 4.58 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.72 (s, 4H, Ar), 7.36 (s, 4H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 14.8 (CH_3), 23.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 36.5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 38.1 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 52.4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 54.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 57.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 68.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 126.8 (Ar), 127.4 (Ar), 154.0 (Ar), 170.6 (C=O), 174.5 (C=O). **UV-Vis** (MeOH), λ nm: 214, 284). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3296, 2921, 2850, 1665, 1539, 1503, 1435, 1291, 1189, 1100, 1057, 902, 833, 719, 582. **EM MALDI-TOF:** 7280.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{344}\text{H}_{696}\text{N}_{120}\text{O}_{48}$: C, 56.74; H, 9.63; N, 23.08 %.

Compuesto 16

Sólido café. **Rendimiento:** 53 % (0.31 g, 4.40×10^{-5} mol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2.10 (s, 8H, CH_2), 2.18 (s, 8H, CH_2), 2.45-2.90 (sa, 448H, CH_2), 3.46 (s, 128H, NH_2), 7.13 (m, 24H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 34.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 38.8 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 40.5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 45.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 53.1 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 54.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 125.6 (Ar), 128.7 (Ar), 142.8 (Ar), 153.5 (Ar), 169.3 (C=O), 174.2 (C=O). **UV-Vis** (MeOH) λ nm: 205, 285. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3278, 2924, 2854, 1650, 1543, 1499, 1436, 1292, 1191, 1109, 1058, 907, 816, 794, 698, 589, 514. **EM MALDI-TOF:** 7080.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{332}\text{H}_{640}\text{N}_{120}\text{O}_{48}$: C, 56.31; H, 9.11; N, 23.74 %.

5.6 Síntesis de la flutamida

Se disolvieron 0.015 mol de 3-trifluorometil-4-nitroanilina **17** en 30 mL de piridina. Se enfrió la mezcla a 0 °C en baño de hielo. Una vez disuelto y en agitación se adicionaron poco a poco 0.018 mol de cloruro de isobutirilo **18**. La reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 24 horas. Al término de la reacción, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se vació sobre una cama de hielo precipitando un sólido amarillo. El precipitado se filtró al vacío y se recristalizó en hexano, obteniéndose la flutamida **19**.



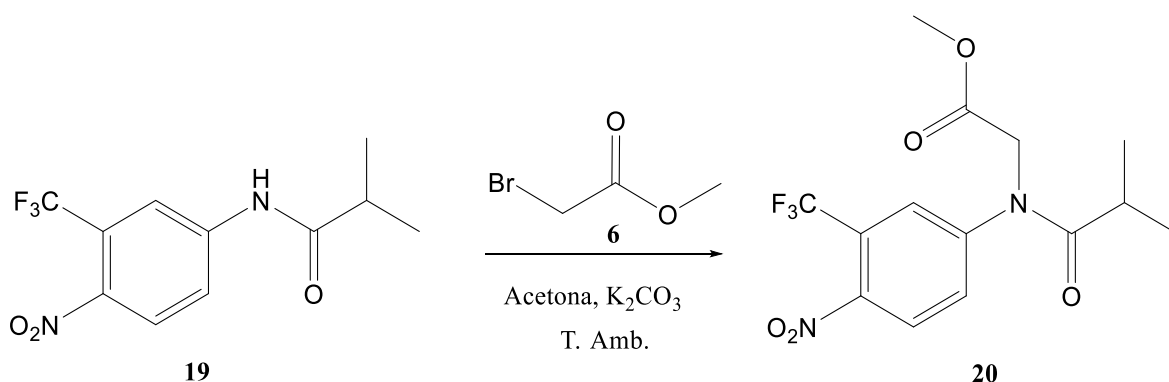
Esquema 6. Síntesis de la flutamida **19**.

Compuesto 19

Sólido amarillo. **Rendimiento:** 70 % (2.90 g, 10 mmol). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 1.87 (d, 6H, CH₃), 2.21 (m, 1H, CH), 6.72 (dd, 1H, Ar), 6.94 (d, 1H, Ar), 7.91 (d, 1H, Ar). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 19.6 (CH₃), 35.2 (CH), 117.8 (Ar), 121.5 (CF₃), 122.8 (Ar), 124.8 (Ar), 128.3 (Ar), 141.8 (Ar-NO₂), 144.8 (Ar-N), 177.2 (C=O). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3360 (NH), 1716.8 (C=O). **EM FAB⁺** (m/z): 276.0. **Análisis elemental calculado para:** C₁₁H₁₁F₃N₂O₃: C, 47.83; H, 4.01; F, 20.63; N, 10.14 %.

5.7 Funcionalización de la flutamida

Se disolvieron 7.2×10^{-3} mol de flutamida **19** en 50 mL de acetona anhidra en un matraz de 100 mL. Posteriormente se adicionaron 3.6×10^{-3} mol de K_2CO_3 al matraz y se mantuvo en agitación durante 10 minutos. Se adicionaron 1.8×10^{-2} mol de bromoacetato de metilo **6** al matraz y la reacción se mantuvo en agitación y temperatura ambiente durante 48 horas. Al finalizar se separó el K_2CO_3 mediante filtración y se evaporó el disolvente. Finalmente se hizo una precipitación con hexano, obteniéndose el compuesto **20** como un sólido amarillo.



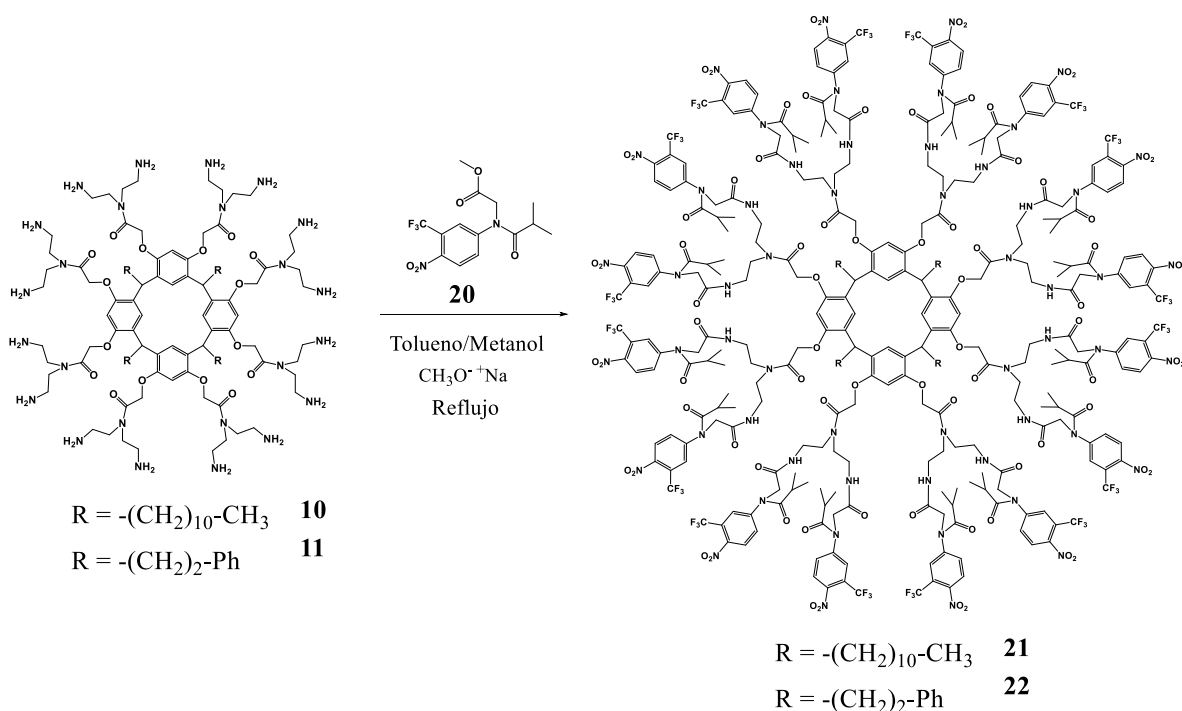
Esquema 7. Síntesis del derivado de la flutamida **20**.

Compuesto 20

Sólido amarillo. **Rendimiento:** 67 % (1.68 g, 4.82 mmol). **RMN 1H** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.99 (s, 6H, CH_3), 2.26 (m, 1H, CH), 3.47 (s, 3H, CH_3-O), 4.81 (s, 2H, CH_2-O), 6.76 (dd, 1H, Ar), 6.98 (d, 1H, Ar), 7.96 (d, 1H, Ar). **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 23.1 (CH_3), 35.0 (CH), 48.5 (CH_2-O), 52.2 (CH_3-O), 112.2 (Ar), 114.5 (Ar), 120.0 (Ar), 123.6 (CF_3), 128.6 (Ar), 136.1 (Ar), 151.9 (Ar), 167.8 ($C=O$), 173.0 ($C=O$). **IR** (KBr, cm^{-1}): 2923, 2852, 1743, 1488, 1454, 1320, 1182, 1033, 964, 879, 834, 701, 647, 530. **EM FAB+** (m/z): 348.0. **Análisis elemental calculado para:** $C_{14}H_{15}F_3N_2O_5$: C, 48.28; H, 4.34; F, 16.36; N, 8.04 %.

5.8 Síntesis de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de primera generación

Se disolvieron 2.4×10^{-5} mol del compuesto **10** u **11** en 40 mL de una mezcla de tolueno-metanol 1:4. Posteriormente se adicionaron 10 mL de una solución de metóxido de sodio preparada con 10 mL de metanol y 0.1 g de sodio metálico. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 minutos. Se agregaron 4×10^{-5} mol del compuesto **20** y la reacción se mantuvo en agitación y reflujo durante 72 horas. Se evaporaron los disolventes y se hicieron lavados con agua a la mezcla remanente. Por último, se hizo una columna de cromatografía, obteniéndose los compuestos **21** y **22**.



Esquema 8. Síntesis de los compuestos conjugados **21** y **22**.

Compuesto 21

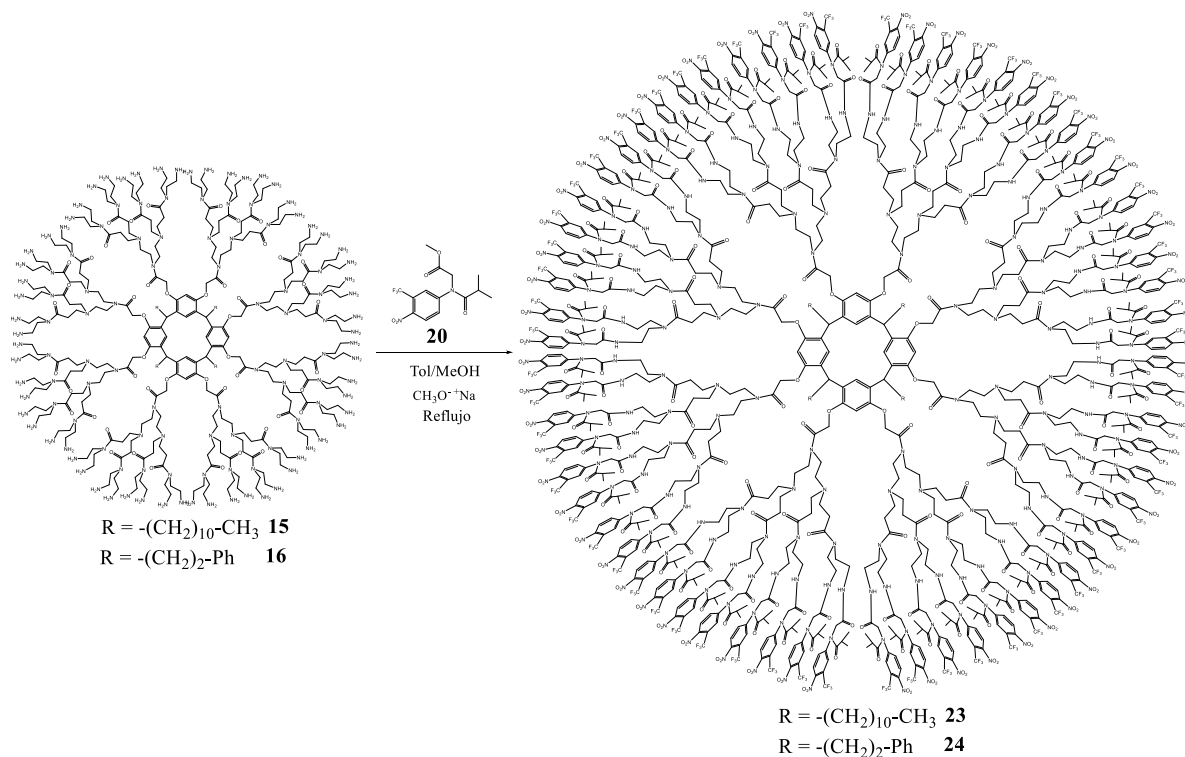
Sólido café. **Rendimiento:** 20 % (35 mg, 4.8×10^{-6} mol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, 12H, CH_3), 1.25 (s, 72H, CH_2), 1.57 (s, 96H, CH_3), 2.18 (s, 16H, CH), 3.49 (s, 32H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.65 (s, 32, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.76 (s, 32H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.89 (s, 4H, CH), 4.47 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.52 (s, 4H, Ar), 6.76 (dd, 16H, Ar), 6.98 (d, 16H, Ar), 7.09 (s, 16H, NH), 7.12 (s, 4H, Ar), 7.95 (d, 16H, Ar). **UV-Vis** (CHCl_3) λ nm: 214, 370. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3339, 2923, 2852, 1593, 1512, 1373, 1270, 111, 1051, 832, 771, 719, 662, 545. **EM MALDI-TOF** (m/z): 7310.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{328}\text{H}_{392}\text{F}_{48}\text{N}_{56}\text{O}_{80}$: C, 53.89; H, 5.40; F, 12.47; N, 10.73 %.

Compuesto 22

Sólido café. **Rendimiento:** 17% (29 mg, 4.08×10^{-6} mol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 1.66 (s, 96, CH_3), 2.05 (s, 8H, CH_2), 2.18 (s, 8H, CH_2), 2.63 (s, 16H, CH), 3.43 (s, 32H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.68 (s, 32, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.73 (s, 32H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.84 (s, 4H, CH), 4.01 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.74 (d, 16H, Ar), 6.98 (s, 16H, Ar), 7.14 (sa, 20H, Ph), 7.94 (d, 16H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 22.8 (CH_3), 29.9 (CH_2), 32.1 (CH), 36.7 (CH), 37.3 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 38.9 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 49.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 62.2 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 66.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 122.2 (CF_3), 129.0 (Ar), 130.1 (Ar), 131.1 (Ar), 132.5 (Ar), 167.9 (C=O), 173.7 (C=O), 176.9 (C=O). **UV-Vis** (CHCl_3) λ nm: 207. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3362, 2922, 2853, 1731, 1598, 1558, 1504, 1460, 1377, 1278, 1123, 1077, 971, 859, 741. **EM MALDI-TOF** (m/z): 7108.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{316}\text{H}_{336}\text{F}_{48}\text{N}_{56}\text{O}_{80}$: C, 53.38; H, 4.76; F, 12.83; N, 11.03 %.

5.9 Síntesis de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de segunda generación

Se disolvieron 1.4×10^{-5} mol del compuesto **15** o **16** en 30 mL de una mezcla de tolueno-metanol 1:4. Posteriormente se adicionaron 10 mL de una solución de metóxido de sodio preparada con 10 mL de metanol y 0.1 g de sodio metálico. La mezcla se mantuvo en agitación durante 20 minutos. Posteriormente se agregaron 4×10^{-5} mol del compuesto **20**, la reacción se mantuvo en agitación y reflujo durante 72 horas. Al término de la reacción, se evaporaron los disolventes y se hicieron lavados con agua a la mezcla remanente. Por último, se hizo una columna de cromatografía, se separaron las materias primas del producto y se obtuvieron los compuestos **23** y **24**.



Esquema 9. Síntesis de compuestos conjugados **23** y **24**.

Compuesto 23

Sólido café. **Rendimiento:** 11 % (42 mg, 1.54×10^{-6} mol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 0.88 (s, 12H, CH_3), 1.26 (s, 72, CH_2), 3.17 (s, 128H, CH_2), 3.49 (s, 128H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.65 (s, 128H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.88 (s, 64H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.69 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.22 (s, 4H, Ar), 6.60 (d, 64H, Ar), 6.97 (d, 64H, Ar), 7.35 (d, 64H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 51.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 53.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 57.5 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$, N), 110.7 (Ar), 114.9 (Ar), 116.9 (Ar), 118.0 (Ar), 122.9 (CF_3), 126.5 (Ar), 126.9 (Ar), 129.3 (Ar), 140.7 (Ar- NO_2), 142.1 (Ar-N), 155.0 (Ar-O), 159.3 (C=O), 159.6 (C=O), 163.5 (C=O), 168.2 (C=O). **UV-Vis** (CHCl_3) λ nm: 256. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3359, 2944, 2841, 1637, 1600, 1549, 1499, 1431, 1296, 1231, 1135, 1078, 1049, 983, 893, 823, 752, 667, 541. **EM MALDI-TOF** (m/z): 27505.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{1176}\text{H}_{1400}\text{F}_{192}\text{N}_{248}\text{O}_{304}$: C, 51.32; H, 5.13; F, 13.25; N, 12.62 %.

Compuesto 24

Sólido café. **Rendimiento:** 9% (34 mg, 1.26×10^{-6} mol). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ 2.19 (s, 16H, CH_2), 3.17 (s, 128H, CH_2), 3.35 (s, 128H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.86 (s, 192H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.59 (s, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.50-6.70 (m, 24H, Ar), 7.31 (s, 4H, Ar), 7.33 (d, 64H, Ar), 7.65 (d, 64H, Ar), 7.81 (d, 64H, Ar). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K) δ 29.4 (CH_2), 51.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 111.0 (Ar), 117.2 (Ar), 118.3 (Ar), 119.1 (Ar), 121.1 (Ar), 122.2 (CF_3), 122.7 (Ar), 123.2 (Ar), 125.3 (Ar), 125.6 (Ar), 127.4 (Ar), 128.6 (Ar), 140.6 (Ar- NO_2), 144.0 (Ar-N), 159.8 (C=O), 163.6 (C=O), 168.3 (C=O), 168.5 (C=O). **UV-Vis** (CHCl_3 , nm): 256, 315, 535. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3367, 2924, 2853, 1683, 1627, 1597, 1561, 1505, 1436, 1295, 1227, 1138, 1102, 983, 892, 822, 755, 669, 642. **EM MALDI-TOF** (m/z): 27305.0. **Análisis elemental calculado para:** $\text{C}_{1164}\text{H}_{1344}\text{F}_{192}\text{N}_{248}\text{O}_{304}$: C, 51.17; H, 4.96; F, 13.35; N, 12.71 %.

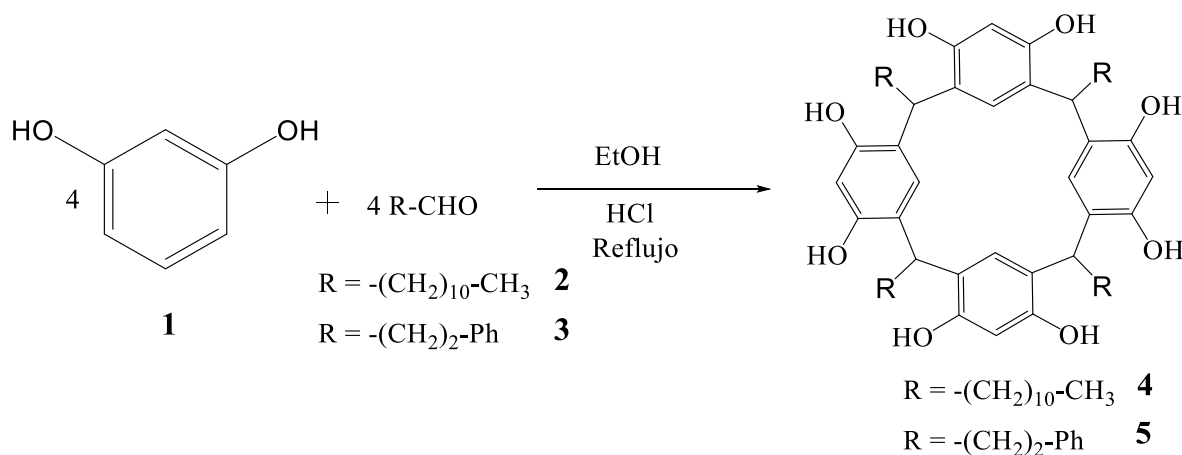
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Obtención de los resorcinarenos

Los dendrímeros PAMAM han tenido un estudio amplio como acarreadores de fármacos. Una de las características más utilizadas de éstos, es la vasta cantidad de sitios activos en la periferia para enlazar moléculas de diversos fármacos.

La síntesis divergente de los dendrímeros tiene como desventaja que conforme crece el número de generaciones, ésta se torna más compleja debido al gran número de sitios de reacción y al impedimento estérico que generan las ramificaciones. En el presente trabajo se utilizaron resorcinarenos como núcleos dendríticos, ya que a diferencia de los dendrímeros PAMAM convencionales que poseen un núcleo de amoniaco o etilendiamina, el resorcinareno es una molécula más grande, con ocho grupos hidroxilo que sirven como punto de partida para las ramificaciones del dendrímero. A continuación se describe la síntesis y caracterización de los mismos.

La síntesis de los resorcinarenos **4** y **5** se llevó a cabo con resorcinol y dodecanal **2** o hidrocinamaldehído **3** en etanol, medio ácido y reflujo durante 24 horas.



Esquema 1. Síntesis de los resorcinarenos.

El compuesto **4** se caracterizó mediante RMN ^1H y RMN ^{13}C . En la figura 1 se observa en el espectro de RMN ^1H . En primer lugar se observa un triplete a δ_{H} 0.88 correspondiente a los metilos de la cadena alifática. A δ_{H} 1.27 y δ_{H} 2.20 se observan dos singuletes correspondientes a los metilenos de la cadena alifática. La señal a δ_{H} 4.29 corresponde al metino puente del macrociclo. Finalmente, se observan los singuletes correspondientes a los protones de los anillos aromáticos del macrociclo a δ_{H} 6.12 y δ_{H} 7.20 y finalmente una señal ancha a δ_{H} 9.30 correspondiente a los protones de los grupos OH de la molécula.

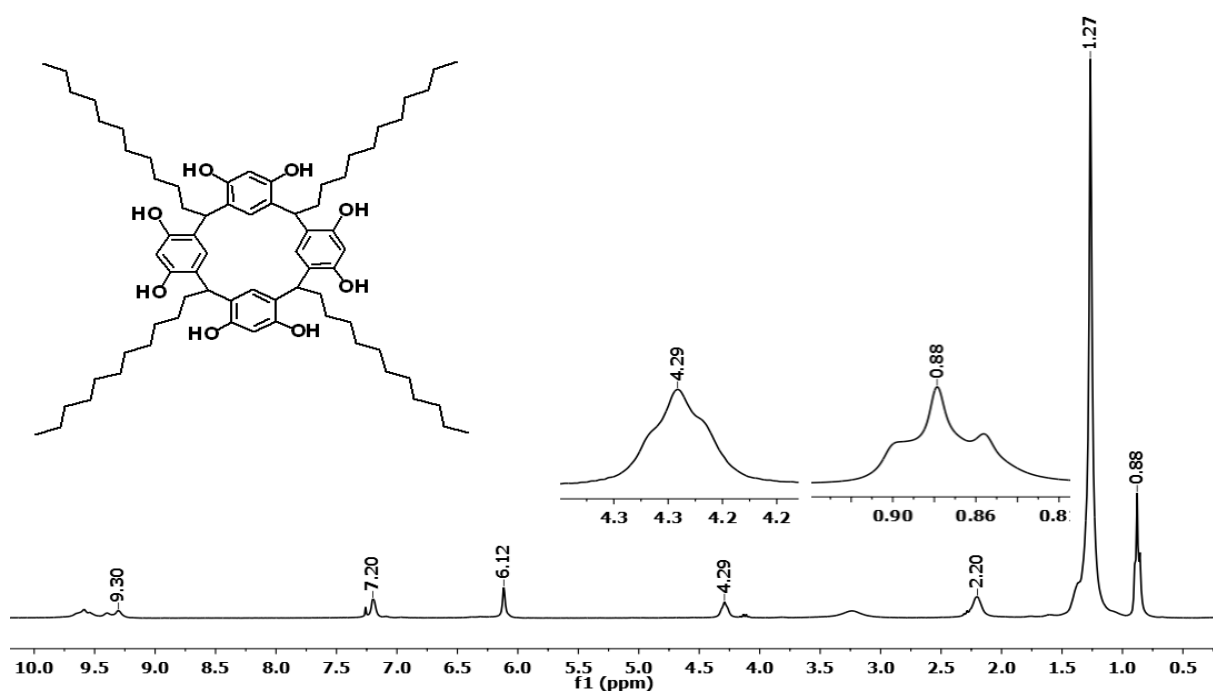


Figura 1. Espectro de RMN ^1H del compuesto **4**.

La alta simetría de la molécula permite que se observen señales con desplazamientos específicos. Así mismo la presencia de un solo triplete para los grupos metilo así como el metino puente permite concluir que la conformación del resorcinareno obtenido es la de corona.

La estructura del compuesto **5** se corroboró mediante espectrometría de masas (figura 2) a través de la técnica FAB⁺, en donde se observa el pico a 904 m/z correspondiente al ión molecular M del compuesto.

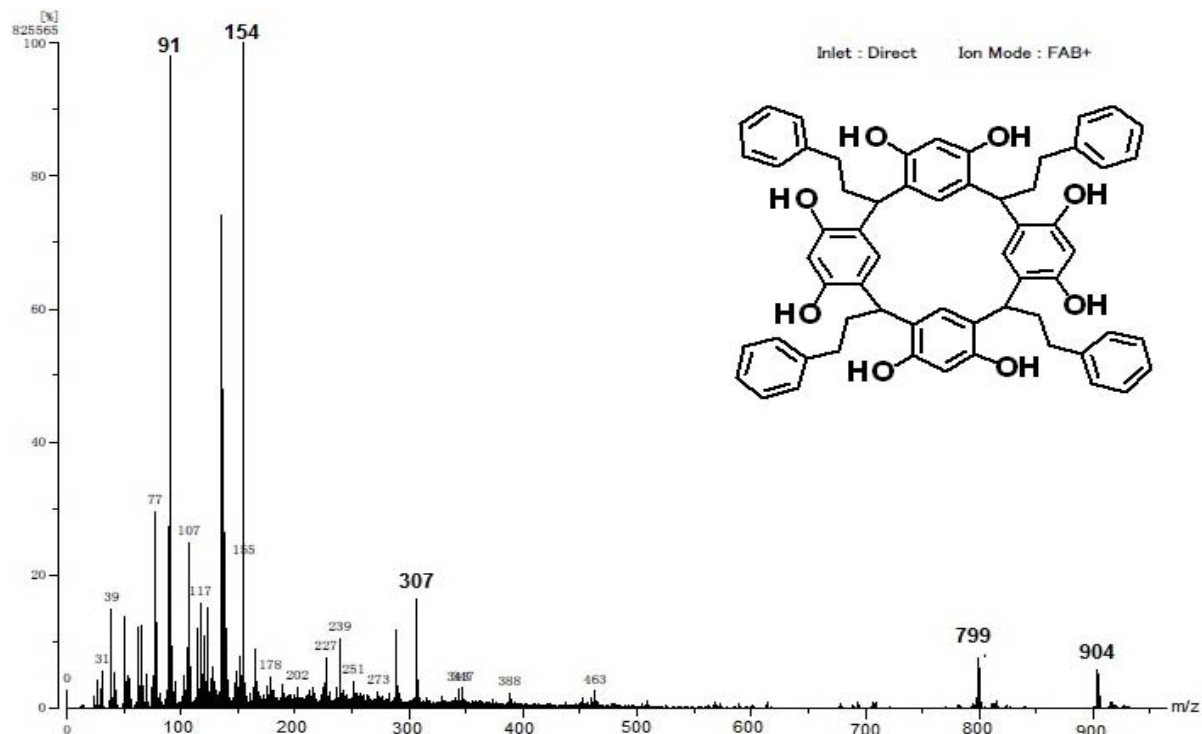
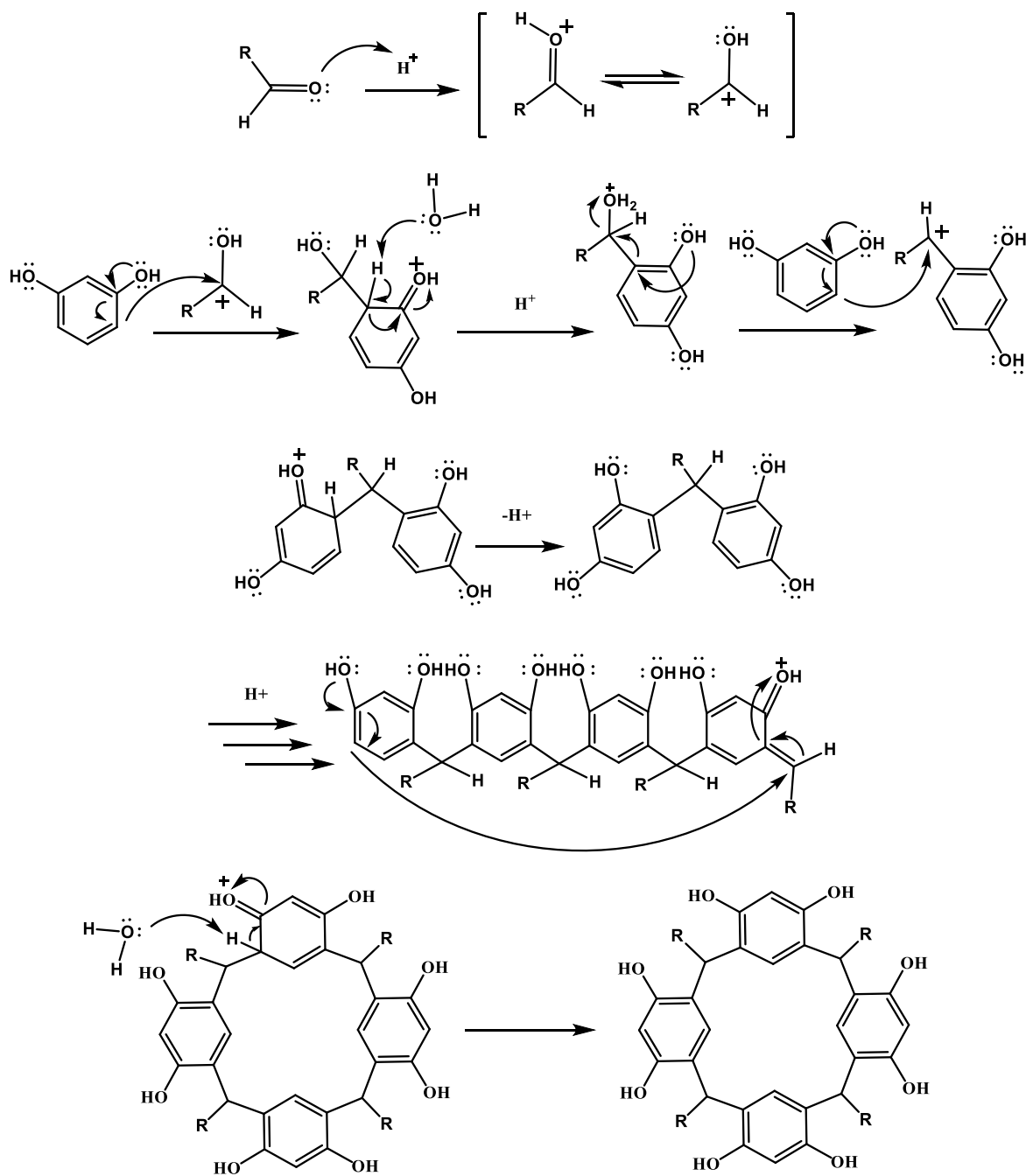


Figura 2. Espectro de masas FAB⁺ del compuesto **5**.

Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción (esquema 2) procede en primer lugar con la protonación del aldehído en el medio ácido, formando así una especie electrofílica en resonancia.

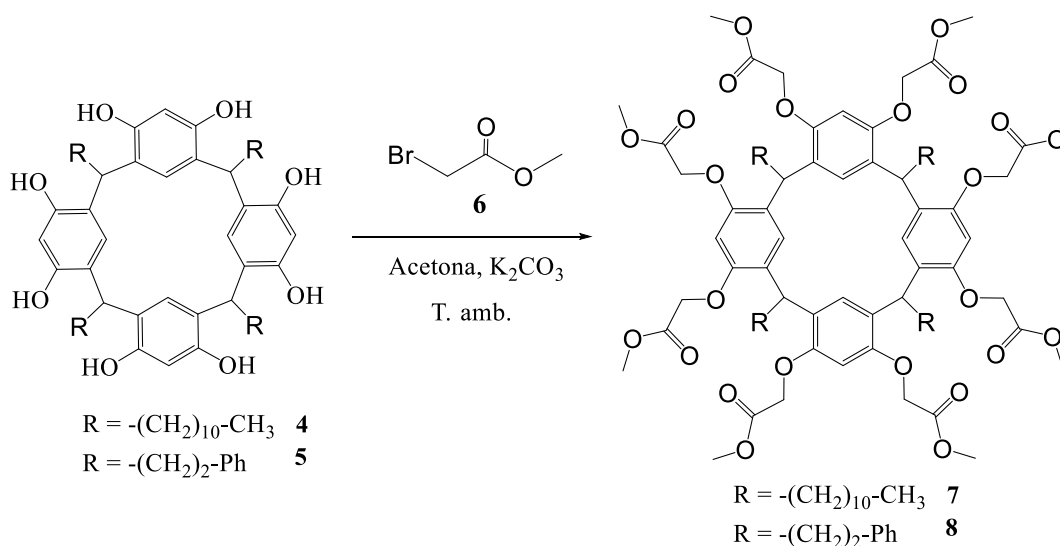
El resorcinol lleva a cabo una reacción de sustitución electrofílica sobre el carbono electrofílico. Mediante equilibrios ácido base y la repetición de esta reacción se obtiene el tetrámero, el cual cicla mediante una reacción intramolecular para que finalmente, mediante la eliminación de un protón se obtenga la molécula de resorcinareno.



Esquema 2. Mecanismo de reacción de la síntesis de los resorcinarenos **4** y **5**.

6.2 Obtención de los resorcinaren-dendrimeros de generación 0.5

La síntesis de los compuestos **7** y **8** se llevó a cabo mediante una reacción de Williamson, para la cual, se hicieron reaccionar los resorcinarenos **4** y **5** con bromoacetato de metilo en acetona y K_2CO_3 . Esta síntesis representa el primer paso de activación para el crecimiento del dendrímico.



Esquema 2. Síntesis de los compuestos **7** y **8**.

El compuesto **7** se caracterizó mediante RMN ^{13}C (figura 3), en el espectro se pueden observar las siguientes señales; de δ_c 15.0 a δ_c 36.1 las señales correspondientes a la cadena alifática de la parte inferior del resorcinareno. A δ_c 53.3 se observa una señal correspondiente a los metilos unidos a oxígeno (CH_3-O). A δ_c 66.9, una señal asignada a los metilenos unidos a oxígeno, a δ_c 101.9, δ_c 124.8 y a δ_c 128.7 las señales de los carbonos de los anillos aromáticos, a δ_c 153.7 la señal del carbono aromático unido a oxígeno y finalmente a δ_c 170.0 se tiene la señal correspondiente a los grupos carbonilo de la molécula.

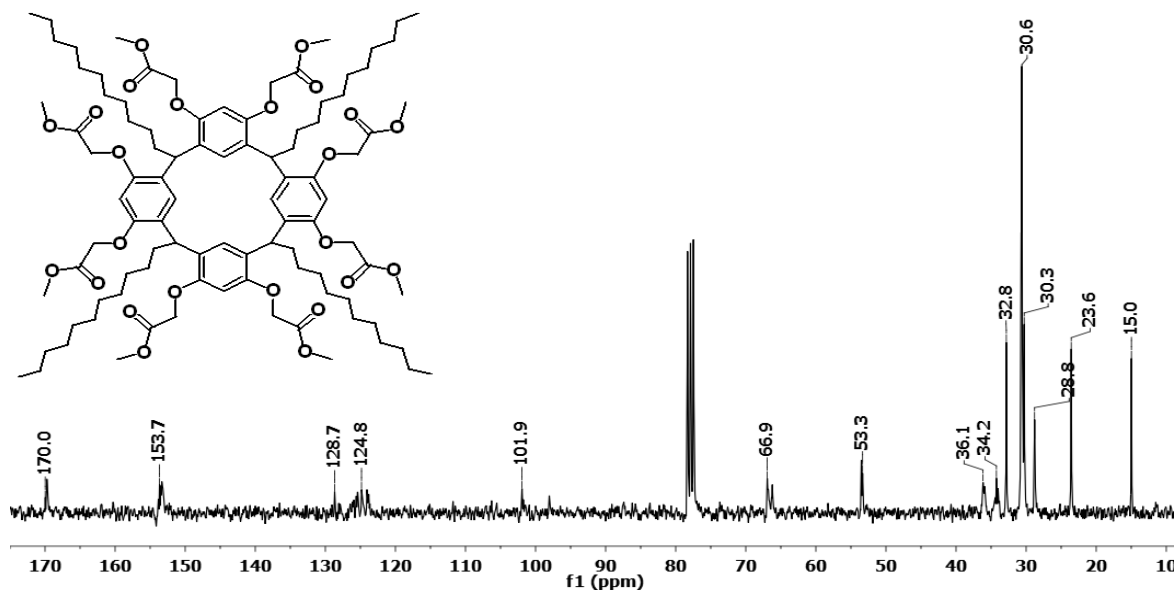


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 7.

En la figura 4 se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto 8. En el espectro se observan a δ_{H} 2.45 y δ_{H} 2.56 las señales correspondientes a los metilenos unidos al grupo fenilo del núcleo. De igual manera, a δ_{H} 3.82 se observa la señal asignada a los grupos $\text{CH}_3\text{-O}$, a δ_{H} 4.49 la señal corresponde a los grupos $\text{-CH}_2\text{-O}$. Las señales a δ_{H} 6.33 y δ_{H} 7.42 corresponden a los protones aromáticos del núcleo tetramérico y finalmente a δ_{H} 7.10 y δ_{H} 7.18 se observan dos señales anchas correspondientes a los protones de los grupos fenilo.

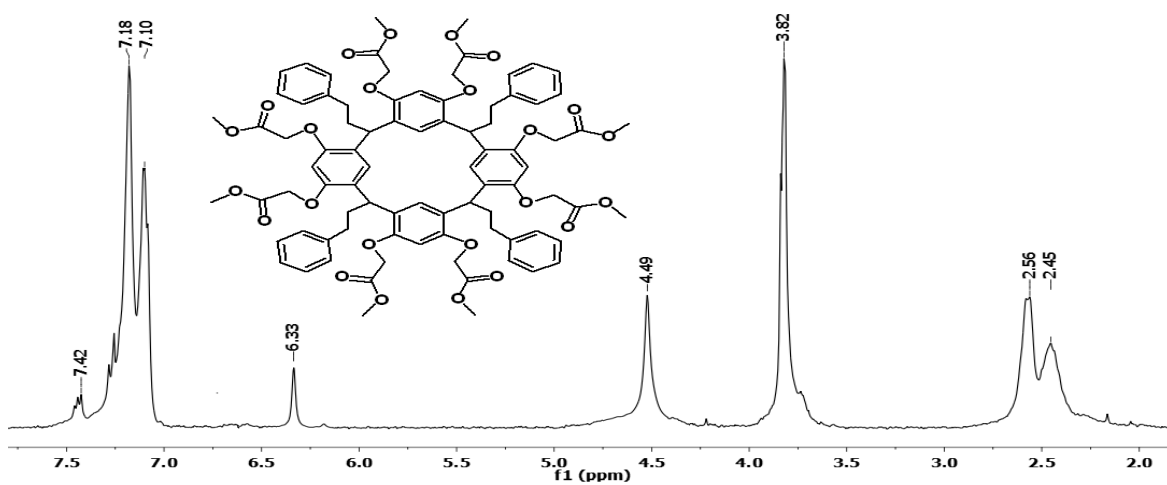
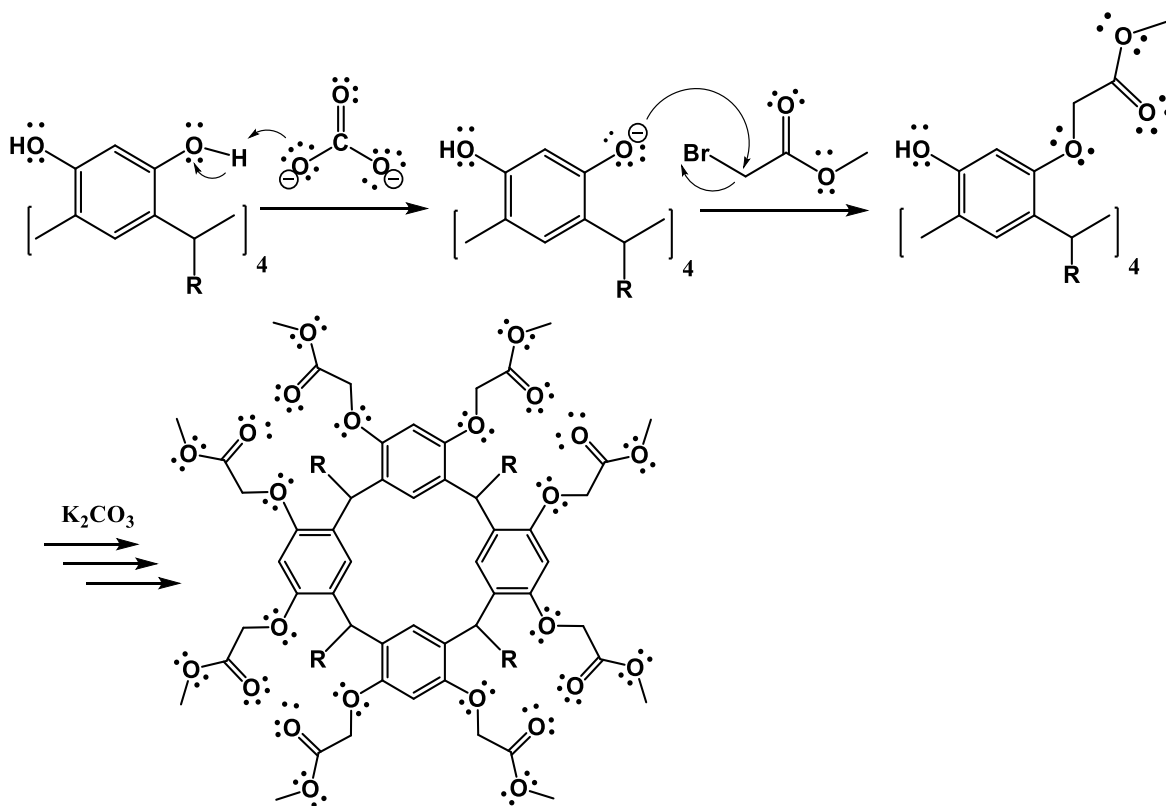


Figura 4. Espectro de RMN ^1H del compuesto 8.

Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción de la formación de los resorcinaren-dendrimeros de generación 0.5 (compuestos **7** y **8**) mostrado en la figura 4, se inicia con el ión carbonato presente en el medio de reacción, el cual abstrae un protón de uno de los ocho grupos OH presentes en la periferia del resorcinareno. Después de que el protón de un grupo OH ha sido abstraído, se forma un ión alcóxido, capaz de llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre el bromoacetato de metilo.

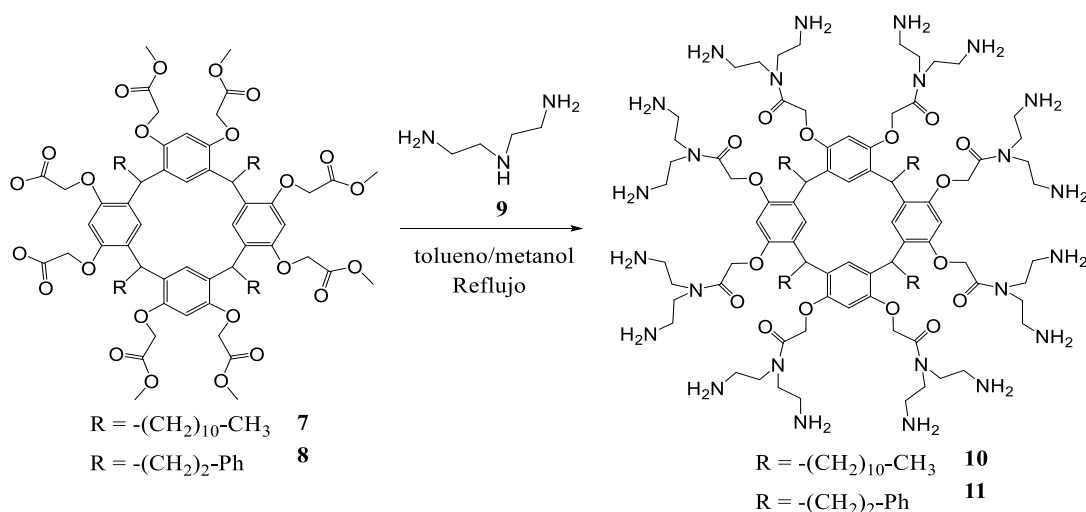
Finalmente, la reacción se repite hasta que todos los grupos OH del resorcinareno hayan reaccionado, obteniéndose así el resorcinaren-dendrímtero activado y bromuro de potasio como subproducto.



Esquema 4. Mecanismo de reacción de la síntesis de los compuestos **7** y **8**.

6.3 Obtención de los resorcinaren-dendrimeros de generación 1.0

Los compuestos **10** y **11** fueron sintetizados a partir de los compuestos **7** y **8**. Los cuales se hicieron reaccionar con la dietilentriamina (compuesto **9**) llevando a cabo una sustitución nucleofílica para obtener los dendrimeros de primera generación.



Esquema 5. Síntesis de los compuestos **10** y **11**.

En la figura 5 se muestra el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **10**. En el espectro se pueden observar las señales de δ_{C} 14.3 a δ_{C} 36.2 correspondientes a la cadena alifática de la parte inferior del resorcinareno. A δ_{C} 41.1 y δ_{C} 51.6, se observan las señales correspondientes a los metilenos unidos a nitrógeno de los brazos dendríticos. Asimismo, las señales a δ_{C} 102.5, δ_{C} 126.8 corresponden a los carbonos de los anillos aromáticos. La señal a δ_{C} 154.2 corresponde a los carbonos ipso aromáticos unidos a oxígeno, finalmente a δ_{C} 170.0 se tiene la señal correspondiente a los carbonilos de la molécula, por lo que es posible deducir la formación del dendrímero de primera generación.

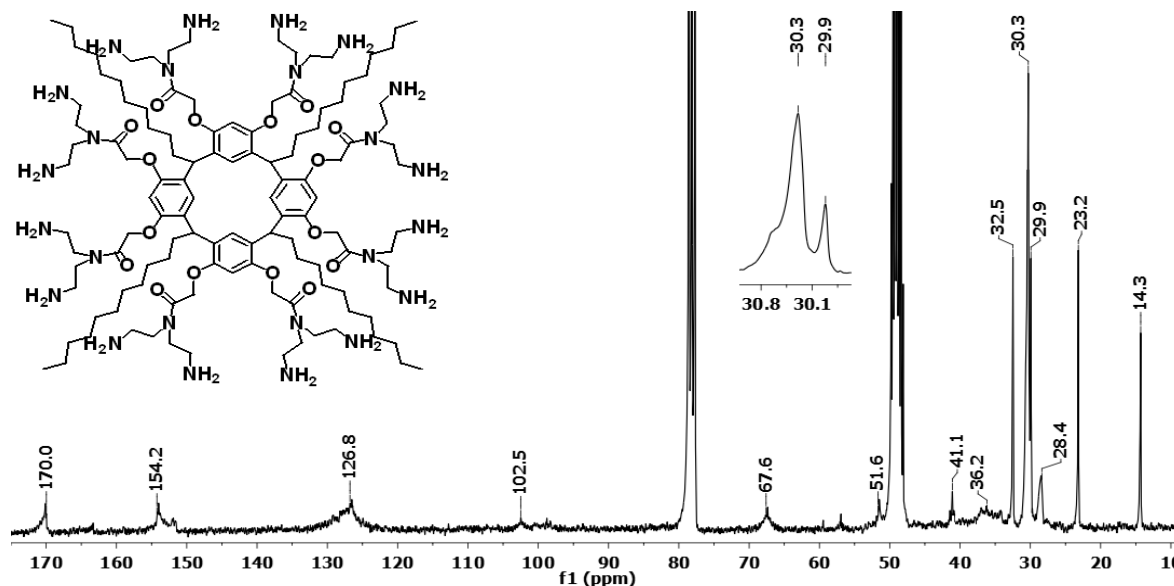


Figura 5. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 10.

En la figura 6 se muestra el espectro IR del compuesto 11. Las señales que se observan son; una banda ancha a 3348 cm⁻¹ correspondiente a las vibraciones de los grupos NH₂ de la periferia. También se observan a 3083 cm⁻¹ y 3059 cm⁻¹ dos bandas asignadas a los anillos aromáticos de la molécula, mientras que las bandas a 2927 cm⁻¹, 2865 cm⁻¹, 698 cm⁻¹ y 749 cm⁻¹ pertenecen a las vibraciones de los metilenos y carbonos puente de la molécula. Finalmente la banda a 1664 cm⁻¹ es característica de las vibraciones de los carbonilos de los grupos amida.

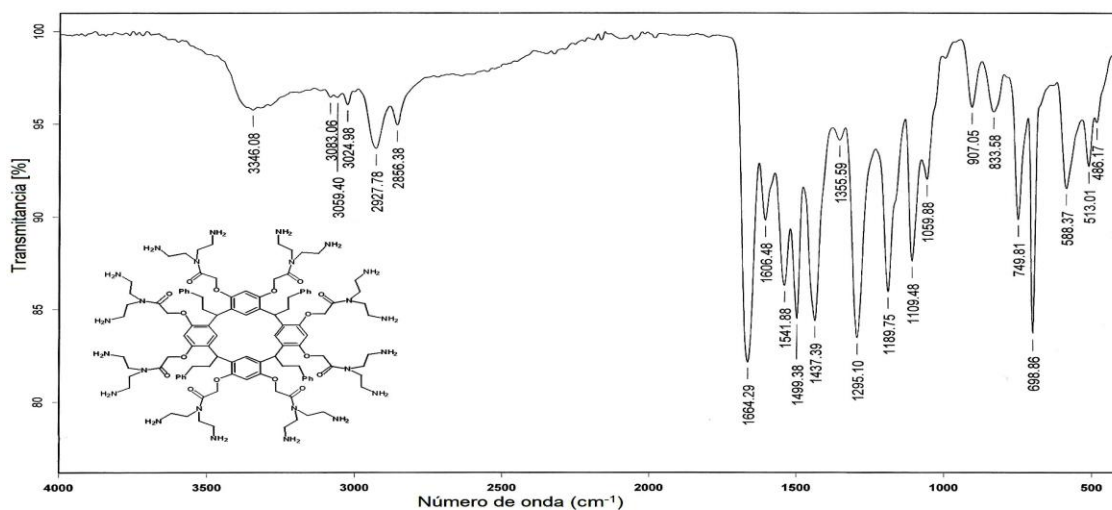
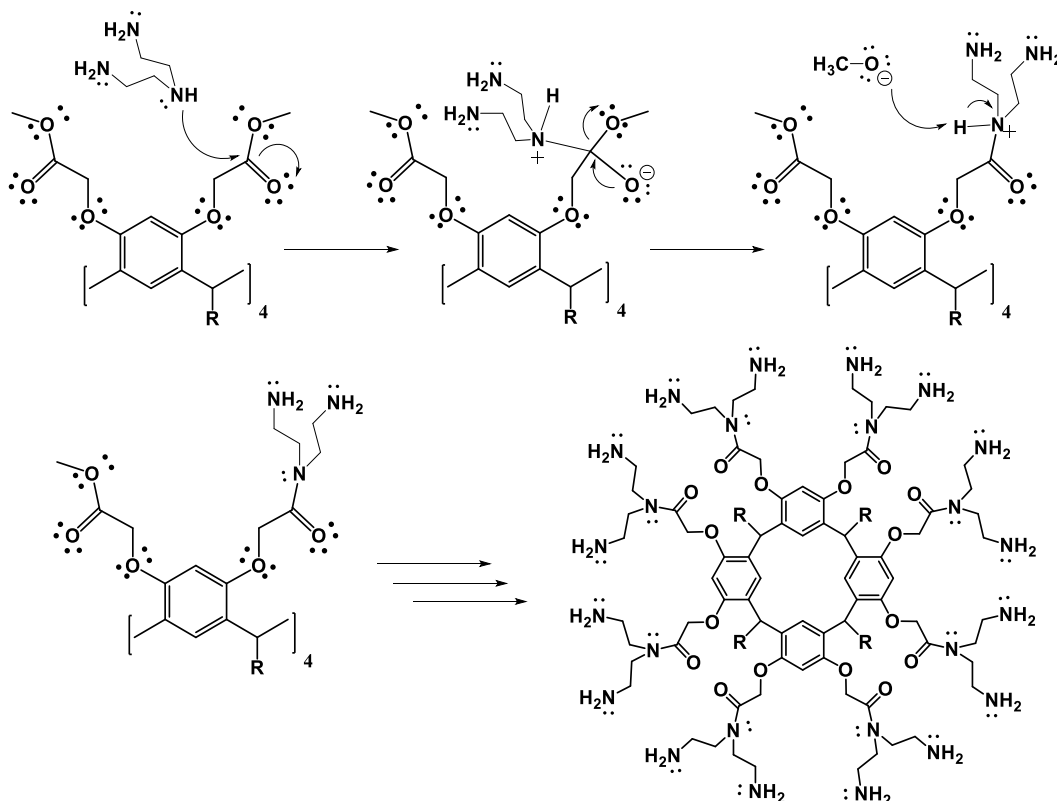


Figura 6. Espectro de IR del compuesto 11.

Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción de formación del dendrímero de primera generación procede mediante una sustitución nucleofílica de orden 1 (S_N1). Donde en primer lugar el grupo NH de la dietilentriamina lleva a cabo un ataque sobre el grupo carbonilo. Dicho ataque provoca un desplazamiento de electrones hacia el oxígeno del carbonilo.

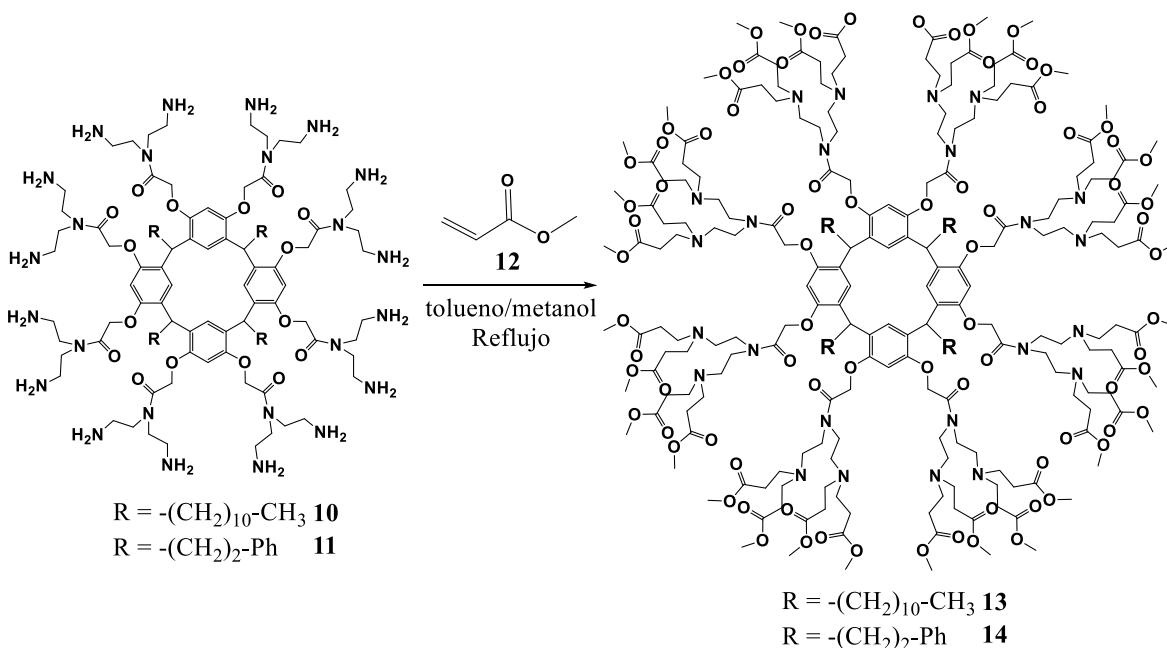
El oxígeno cargado negativamente regresa el par de electrones, para formar de nuevo la doble ligadura entre carbono-oxígeno y sacar al grupo metoxi. El grupo metóxido abstrae el protón de la amina cargada positivamente y de esta forma se logra la neutralidad de cargas. La repetición de esta reacción en cada brazo dendrítico lleva a la obtención de los dendrímeros de primera generación **10** y **11**.



Esquema 6. Mecanismo de reacción de formación de los dendrímeros de primera generación **10** y **11**.

6.4 Obtención de los resorcinaren-dendrimeros de generación 1.5

Los compuestos **13** y **14** se sintetizaron a partir de los dendrimeros de primera generación **10** y **11** junto con acrilato de metilo **12** para llevar a cabo una reacción de adición tipo Michael. El medio de reacción fue una mezcla 1:4 de tolueno/metanol y la reacción se mantuvo a reflujo durante 48 horas.



Esquema 7. Síntesis de los compuestos **13** y **14**.

En la figura 7, se presenta el espectro IR del compuesto **13**. Inicialmente se observan las bandas a 2922 cm^{-1} y 2851 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones C-H de los grupos alifáticos. Así mismo, destacan dos bandas a 1733 cm^{-1} y 1677 cm^{-1} de particular interés, ya que la primera corresponde a la vibración C=O de los grupos éster de la periferia, mientras que la otra es característica de las vibraciones C=O de los grupos amida de la molécula. Por otro lado, la banda característica de las cadenas alifáticas del núcleo se observan mediante la señal a 718 cm^{-1} .

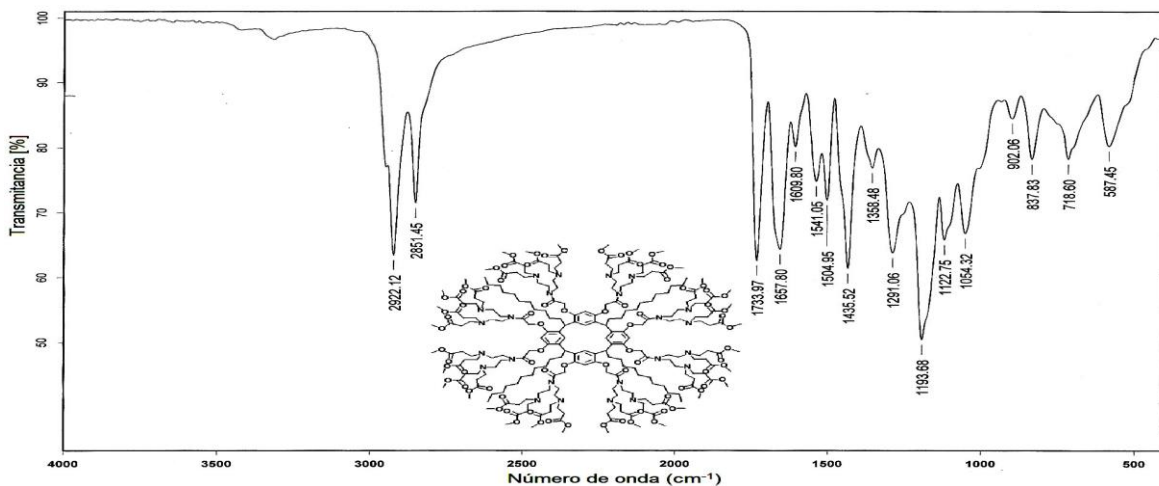


Figura 7. Espectro de IR del compuesto **13**.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **14** (figura 8), es posible observar las señales correspondientes a los metilenos unidos a nitrógeno a δ_{C} 39.7, δ_{C} 50.2, δ_{C} y 52.7. La señal de los grupos $\text{CH}_3\text{-O}$ de la periferia se observa a δ_{C} 52.0. En cuanto al núcleo dendrítico, las señales a δ_{C} 32.8 y δ_{C} 37.6 corresponden a los metilenos unidos a fenilo así como la señal a 35.0 corresponde al metino puente. Las señal a δ_{C} 67.9 corresponde al metileno unido a oxígeno, mientras que las señales a δ_{C} 102.7, δ_{C} 126.2, δ_{C} 129.0, δ_{C} 143.3 y δ_{C} 154.1 corresponden a los anillos aromáticos del tetrámero cíclico y a los grupos fenilo. Finalmente, las dos señales de los grupos carbonilo se encuentran a δ_{C} 169.9 y δ_{C} 174.1.

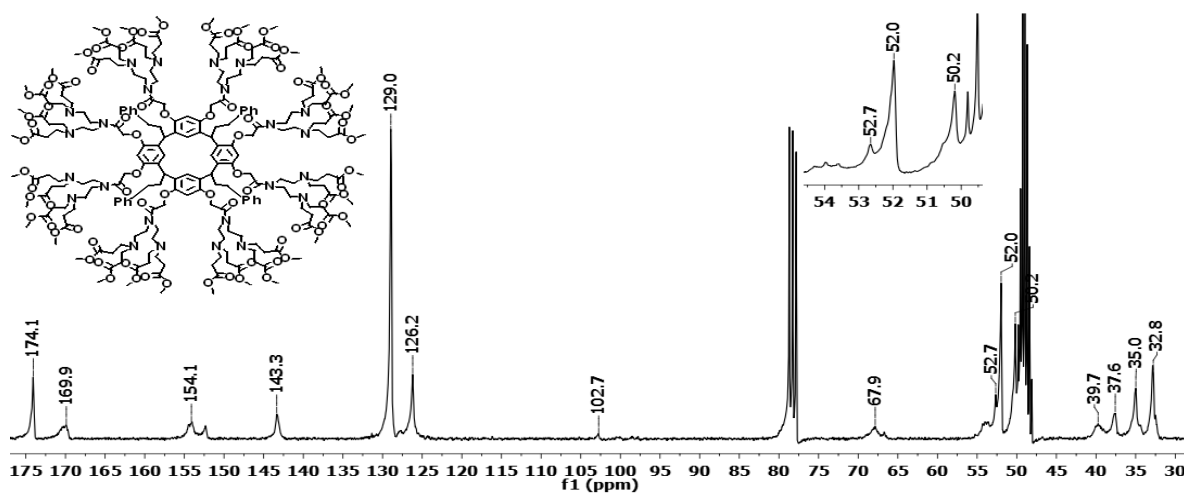
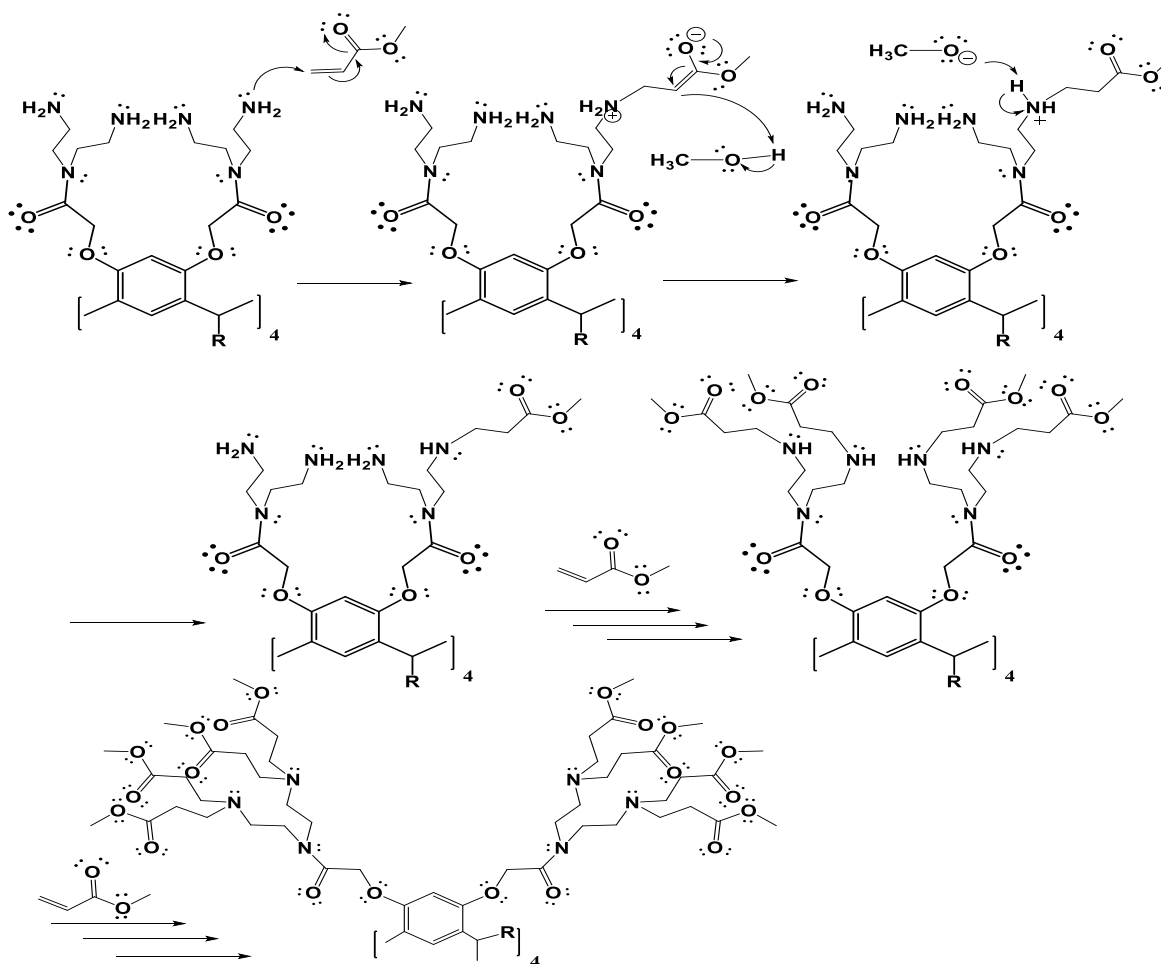


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **14**.

Mecanismo de reacción

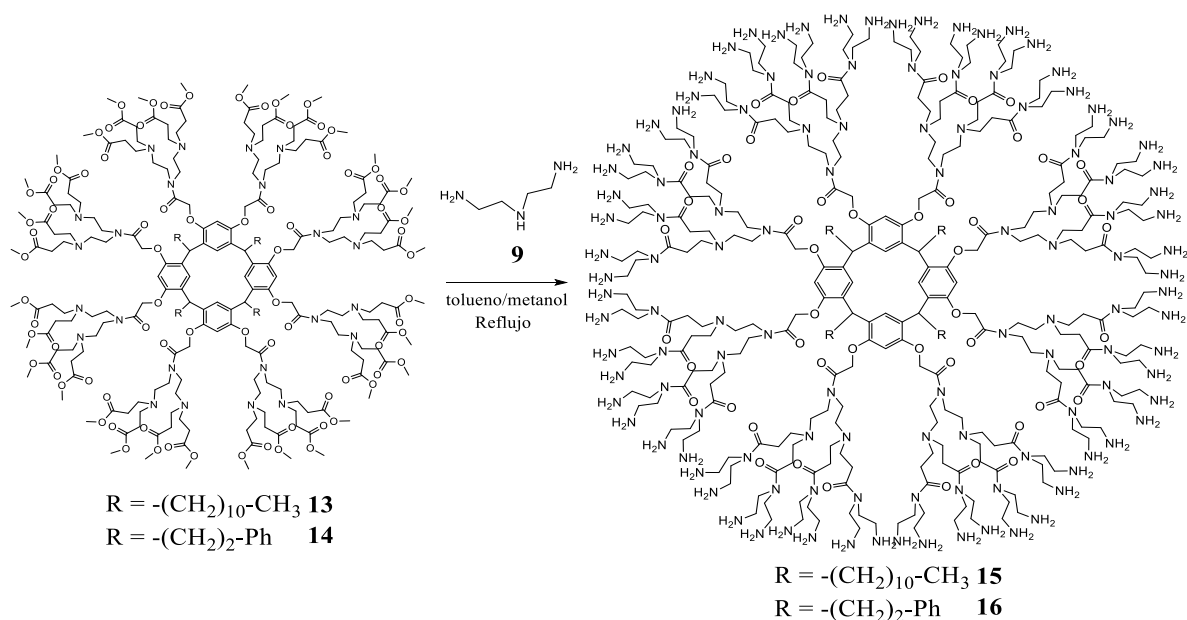
La formación de los dendrímeros de generación 1.5 inicia mediante una adición del par de electrones de la amina primaria de la periferia hacia el carbono del doble enlace del acrilato de metilo. Mediante el desplazamiento de electrones, el oxígeno del carbonilo adquiere una carga negativa que posteriormente reingresa para regenerar la doble ligadura del C-O y abstraer un protón del medio. El ión metóxido formado en el medio abstrae un protón de la amina cargada positivamente. De esta forma se obtienen aminas secundarias capaces de llevar a cabo la misma reacción hasta completar todos los grupos en la periferia, con lo que se obtienen los compuestos **13** y **14**.



Esquema 8. Mecanismo de reacción de formación de los compuestos **13** y **14**.

6.5 Obtención de los resorcinarren-dendrimeros de generación 2.0

Los compuestos **15** y **16** se obtuvieron a partir de los dendrimeros de generación 1.5 (compuestos **13** y **14**) los cuales poseen grupos éster en la periferia, por lo cual fue posible llevar a cabo la síntesis empleando la misma metodología empleada para la síntesis de los dendrimeros de primera generación, usando dietilentriamina como reactivo, una mezcla de tolueno/metanol 1:4 y reflujo durante 72 horas.



Esquema 9. Síntesis de los compuestos **15** y **16**.

En la figura 9 se muestra el espectro IR del compuesto **15**, mediante el cual es posible confirmar su estructura. La banda a 3296 cm^{-1} corresponde a los grupos NH_2 presentes en la periferia. Así mismo las bandas a 2921 cm^{-1} y 2850 cm^{-1} corresponden a las vibraciones C-H de los grupos alifáticos. La banda intensa a 1655 cm^{-1} corresponde al grupo carbonilo de los grupos amida. De esta forma, la presencia de la banda a 1733 cm^{-1} en el espectro IR del dendrimer de

generación 1.5 (compuesto **13**) correspondiente a las vibraciones del carbonilo de grupo éster, y la ausencia de esta misma señal en este espectro, se deduce que la síntesis fue completa, es decir, todos los grupos éster de la periferia reaccionaron con la dietilentriamina.

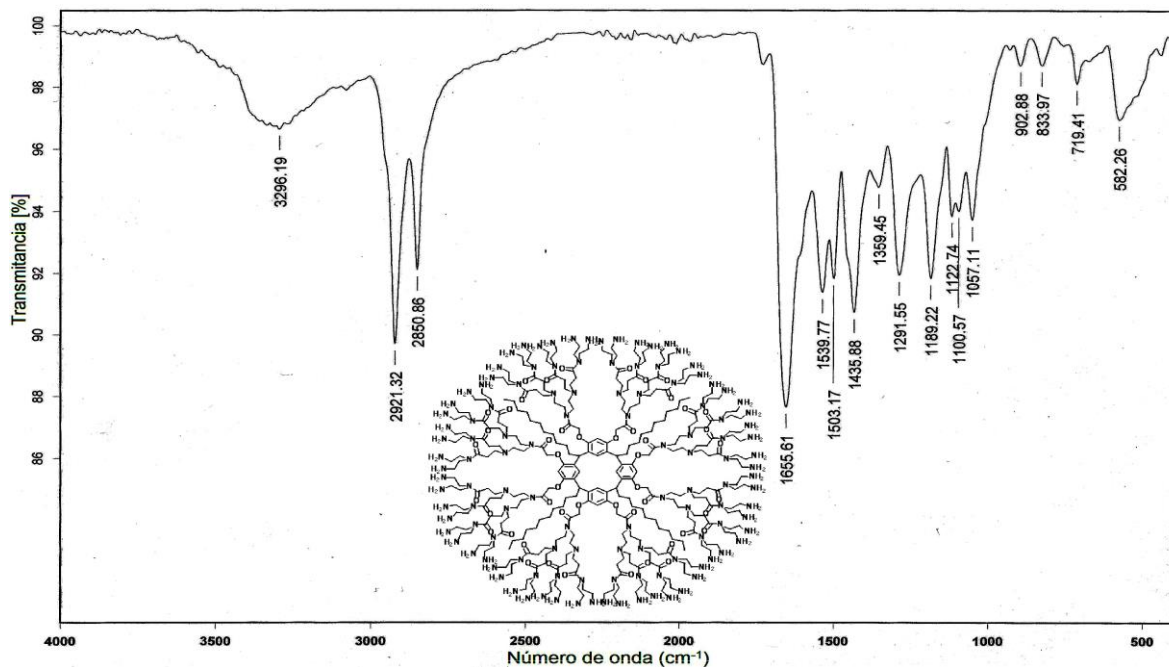


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **15**.

En la figura 10, se presenta el espectro IR del compuesto **16**. En este espectro, se observa inicialmente una banda a 3278 cm^{-1} correspondiente a los grupos NH_2 de la periferia. Las bandas correspondientes a las vibraciones C-H de los anillos aromáticos se encuentran a 3062 cm^{-1} , 3065 cm^{-1} , 749 cm^{-1} y 698 cm^{-1} . A 2924 cm^{-1} y 2854 cm^{-1} se encuentran las bandas características de las vibraciones C-H. Así como en el espectro IR del compuesto **15**, también se puede observar una banda intensa a 1650 cm^{-1} característica de las vibraciones de carbonilo de grupo amida. En la región comprendida entre 1543 cm^{-1} y 1058 cm^{-1} se observan bandas características de metilenos.

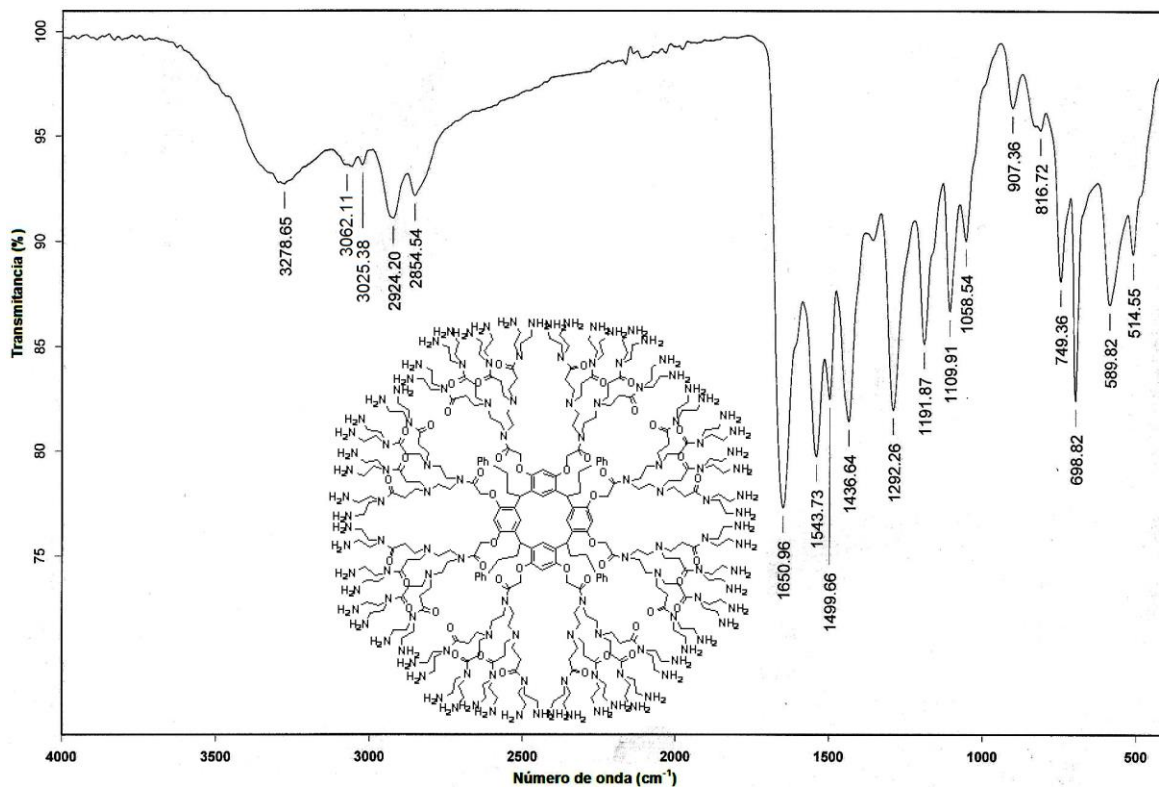
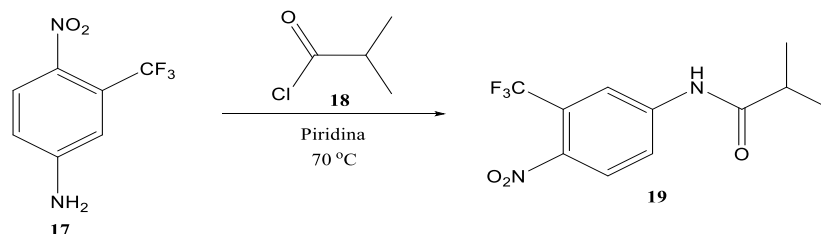


Figura 10. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 16.

6.6 Obtención de la flutamida

La flutamida se sintetizó utilizando el 3-trifluorometil-4-nitroanilina **17** y el cloruro de isobutirilo **18** en piridina a 70 °C durante 24 horas. El sólido se obtuvo mediante recristalización de hexano.



Esquema 10. Síntesis de la flutamida.

Se lograron crecer cristales de la calidad necesaria para caracterizar la flutamida mediante difracción de rayos X. En la figura 11 se muestra la estructura cristalina así como el empaque cristalino (ortorrómbico) del fármaco. Las dimensiones de la celda unitaria son: $a = 11.841(5)$ Å, $b = 20.468(8)$ Å y $c = 4.9580(19)$ Å.

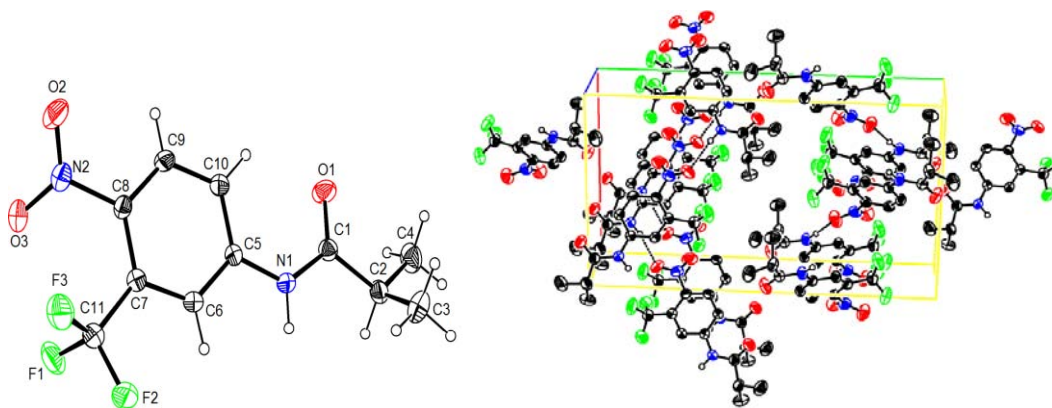
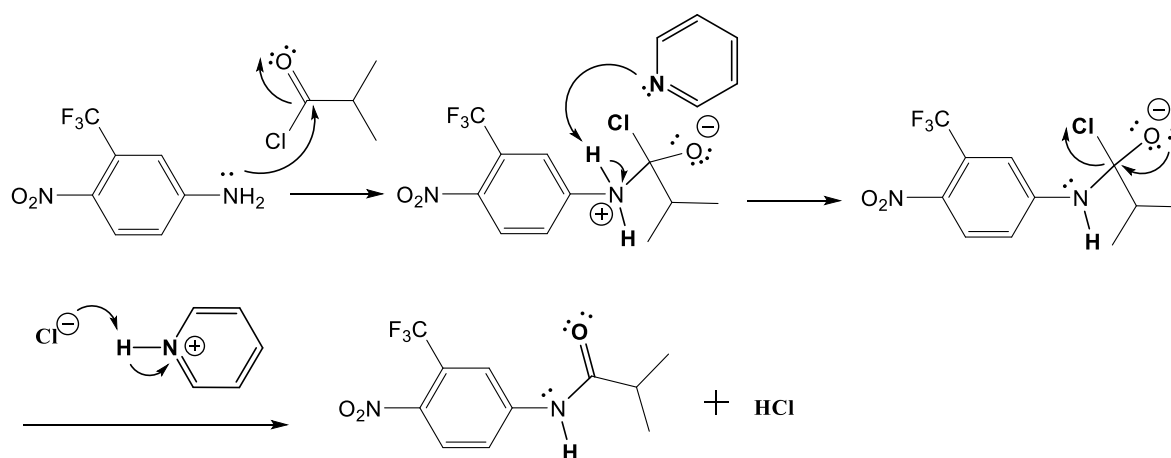


Figura 11. Estructura cristalina y empaque cristalino de la flutamida. Longitudes de enlace (Å): C(1)-O(1)=1.206(4), C(1)-N(1)=1.379(4), N(1)-C(5)=1.402(4), C(7)-C(11)=1.503(5), C(11)-F(1)=1.325(5), C(8)-N(2)=1.467(4), N(2)-O(2)=1.208(5), N(2)-O(3)=1.229(4). Ángulos de enlace (°): C(10)-C(5)-C(6)=119.3(3), C(10)-C(5)-N(1)=123.9(3), C(7)-C(6)-C(5)=121.8(3), C(9)-C(8), N(2)=116.3(3), F(3)-C(11)-F(1)=107.0(3), F(3)-C(11)-F(2)=106.1(4), F(3)-C(11)-C(7)=113.0(3).

Mecanismo de reacción

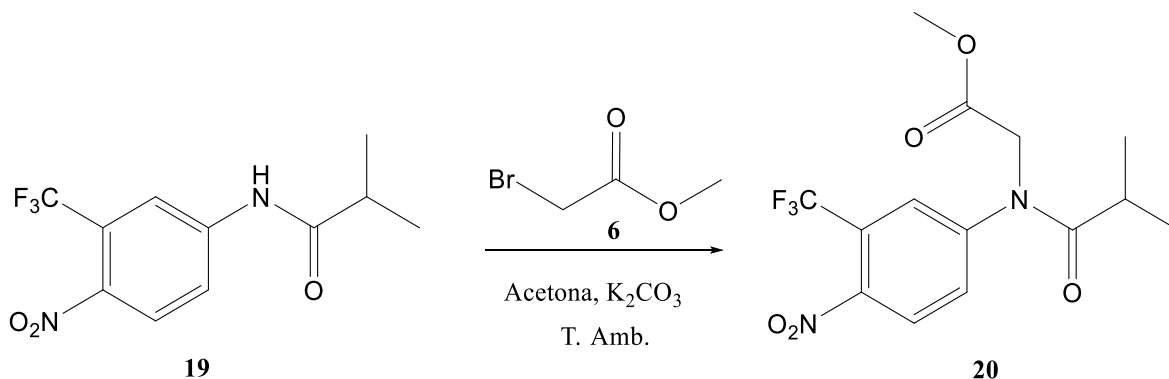
El mecanismo de reacción de formación de la flutamida (esquema 11) inicia mediante el ataque de nitrógeno del 3-trifluorometil-4-nitroanilina hacia el grupo carbonilo del cloruro de isobutirilo. Posteriormente el par de electrones del nitrógeno de la piridina abstrae un protón del nitrógeno cargado positivamente con lo cual obtiene una carga neutra. El oxígeno cargado negativamente inserta su par de electrones formando una doble ligadura con el carbono adyacente, al mismo tiempo, un ión cloruro sale hacia el medio y se obtiene finalmente la flutamida.



Esquema 11. Mecanismo de reacción de formación de la flutamida.

6.7 Obtención de la flutamida funcionalizada

Una vez obtenida la flutamida **19**, se procedió a funcionalizar la misma con bromoacetato de metilo y añadir un grupo éster capaz de reaccionar con mayor facilidad con los dendrímeros de primera y segunda generación (esquema 12).



Esquema 12. Funcionalización de la flutamida.

La estructura de la flutamida funcionalizada **20** se confirmó mediante RMN ¹H (figura 12), donde se observa una señal a δ_H 1.99, que corresponde a los metilos del grupo isopropilo mientras que la señal a δ_H 2.26 fue asignada al protón del metino. A δ_H 3.47 se observa una señal fina correspondiente al grupo CH₃-O, mientras que la señal del grupo -CH₂-N se observa a δ_H 4.81. Finalmente se observan los protones del anillo aromático; como un doble de dobles a δ_H 6.76 para el protón número 4 del anillo, el cual presenta dicha señal al estar acoplado con los protones de la posición 3 y 6. Posteriormente se observa un doblete a δ_H 6.98, el cual corresponde al protón número 6. Por último se observa un doblete a δ_H 7.96 que corresponde al protón número 3 acoplado con el protón vecino (vea numeración en la figura 12).

Con este análisis previo es posible confirmar la funcionalización de la flutamida, la cual cuenta con un grupo éster que reaccione más fácilmente con los grupos amina de la periferia de los dendrímeros de primera y segunda generación.

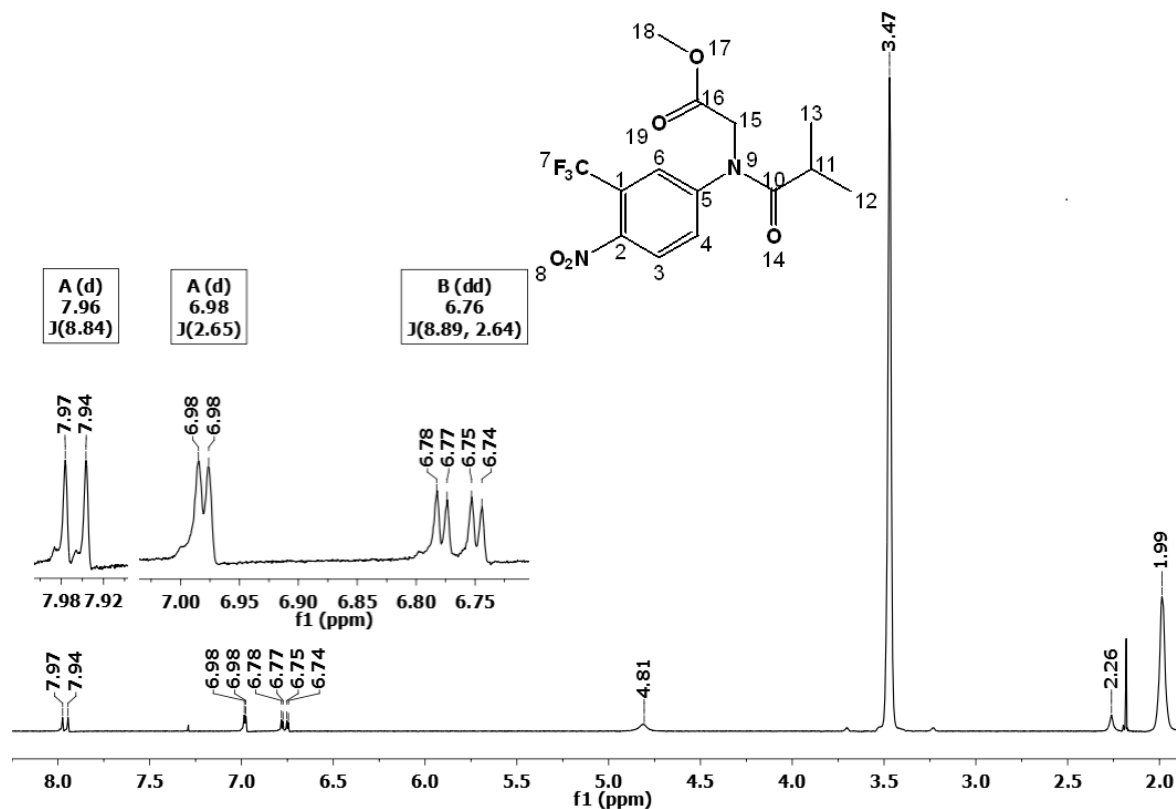
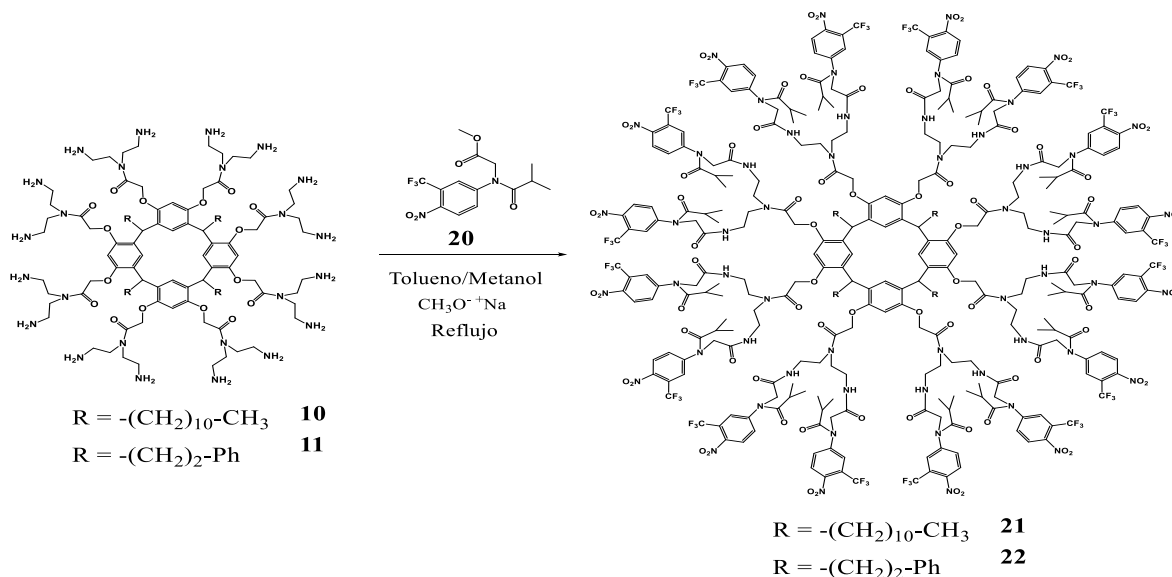


Figura 12. Espectro de RMN ¹H del compuesto 20.

El mecanismo de reacción es semejante al de la formación de los resorcinaren-dendrimeros de generación 0.5, donde se lleva a cabo un ataque por parte del nitrógeno de la flutamida hacia el carbono que soporta al bromo, ocurre una reacción S_N2, donde sale el ión bromo al mismo tiempo del ataque y se logra la sustitución en dicha posición.

6.8 Obtención de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de primera generación

Una vez obtenida la flutamida funcionalizada **20**, se llevaron a cabo las reacciones de acoplamiento con los dendrímeros de primera generación **10** y **11**, para lo cual se utilizó metóxido de sodio y una mezcla de tolueno/metanol 1:4 como medio de reacción a reflujo durante 72 horas.



Esquema 13. Síntesis de los compuestos **21** y **22**.

En la figura 13 se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **21**, donde se observa a δ_{H} 0.88 un triplete correspondiente a los metilos de la cadena alifática del núcleo dendrítico, así mismo, los protones de los metilenos la misma cadena alifática corresponden a la señal a δ_{H} 1.25.

Por otro lado, a δ_{H} 1.57 se observa la señal de los metilos de la de flutamida acopladas a la periferia, mientras que los metinos de las mismas moléculas se encuentran a δ_{H} 2.18. La señal a δ_{H} 3.49 corresponde a los metilenos unidos a nitrógeno de las ramificaciones, a δ_{H} 3.65 se observa una señal correspondiente a

los metilenos unidos a los grupos NH. A δ_H 3.76 se observa una señal que corresponde a los grupos O=C-CH₂-N de la flutamida.

Las señales a δ_H 6.76, δ_H 6.98 y δ_H 7.95 corresponden a los protones pertenecientes al anillo aromático de la flutamida. Las señales restantes localizadas en región de los aromáticos del espectro (δ_H 6.52 y δ_H 7.12) corresponden a los protones de los anillos aromáticos del núcleo y a δ_H 7.09 se encuentra una señal correspondiente a los grupos NH del compuesto.

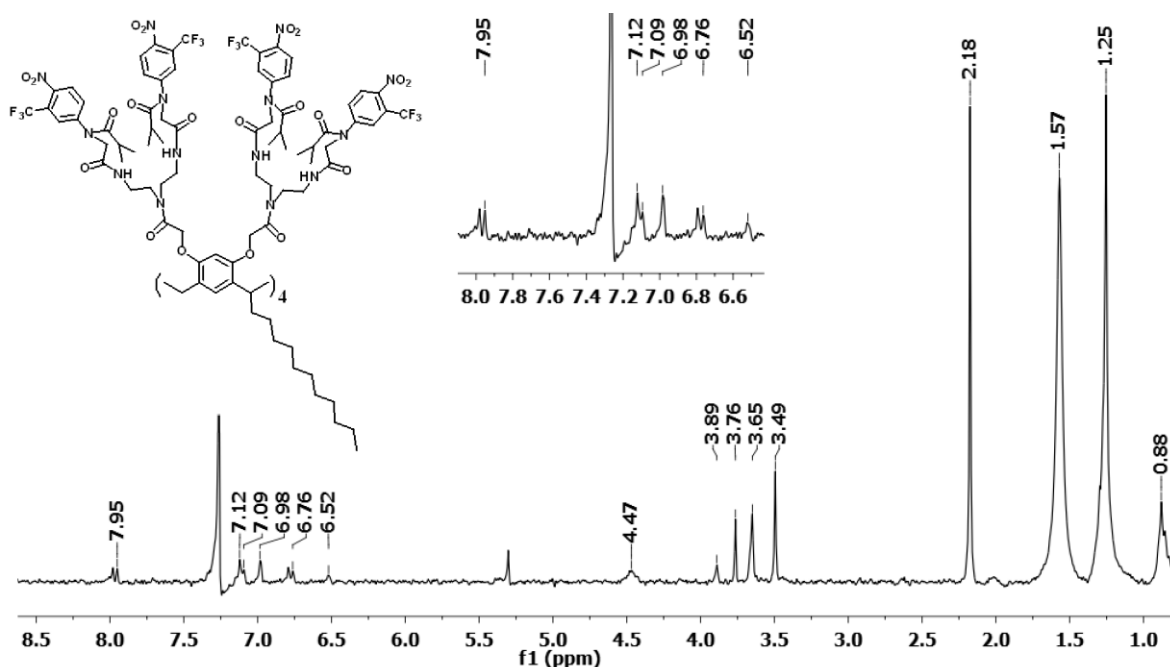


Figura 13. Espectro de RMN ¹H del compuesto **21**.

El compuesto **22** se caracterizó por RMN ¹³C (figura 14), en el espectro correspondiente es posible observar las señales provenientes del dendrímero, a δ_C 22.8 y δ_C 29.9 se encuentran las señales correspondientes a los metilenos de la cadena alifática del núcleo, a δ_C 36.7 la señal del metino puente del macrociclo, mientras que a δ_C 37.3 y δ_C 49.8 se observan las señales de los metilenos unidos a nitrógeno de las ramificaciones. A δ_C 122.2 se encuentra la señal característica

del grupo CF_3 de las moléculas de flutamida, así mismo a δ_{C} 66.0 se encuentra la señal correspondiente a los $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$ adyacentes a las moléculas de flutamida. Las señales a δ_{C} 167.9, δ_{C} 173.7 corresponden a los grupos carbonilo de las ramificaciones mientras que la señal a δ_{C} 176.9 corresponde a los grupos carbonilo en la periferia.

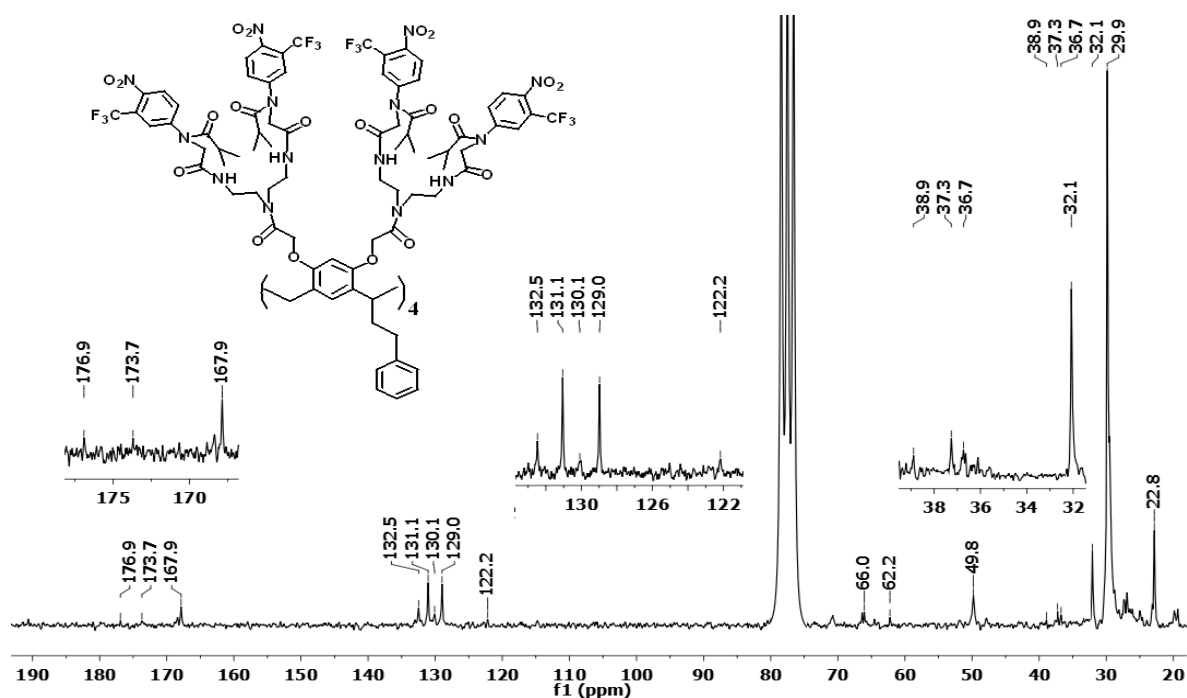
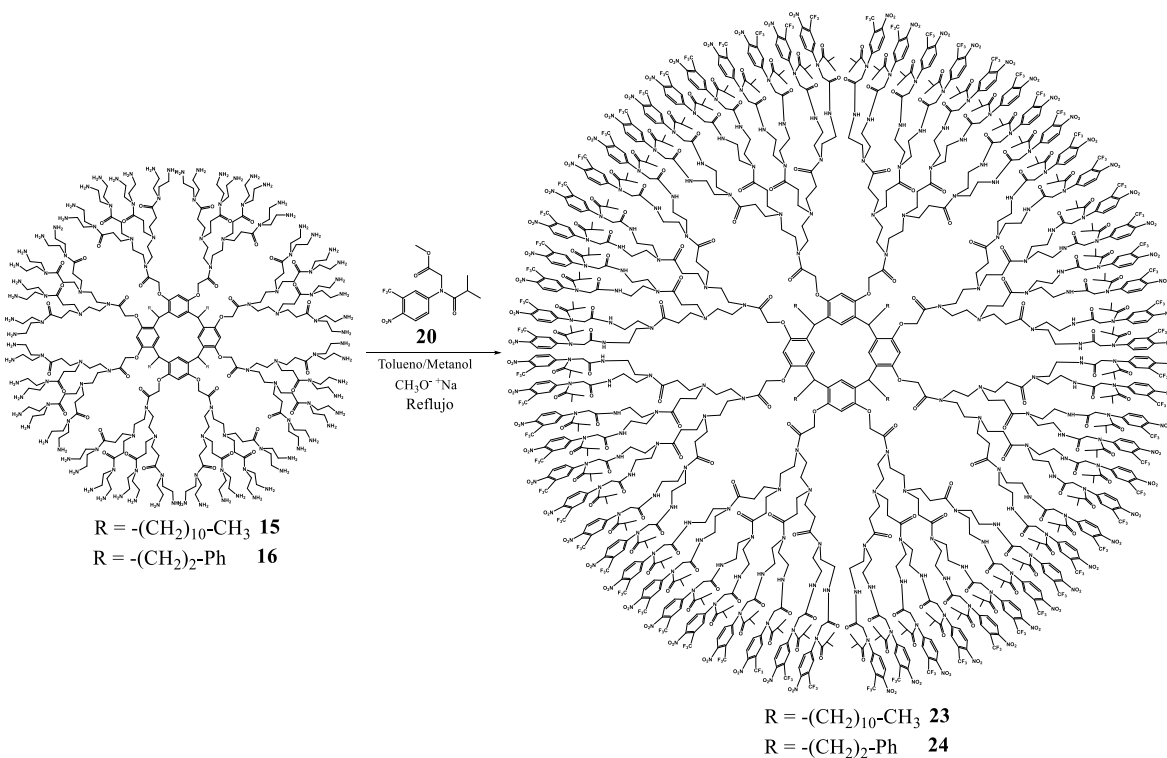


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 22.

6.9 Obtención de compuestos conjugados de la flutamida y los dendrímeros de segunda generación

Los compuestos **23** y **24** (esquema 14) se obtuvieron mediante la misma metodología empleada para los compuestos **21** y **22**.



Esquema 14. Síntesis de los compuestos **23** y **24**.

En la figura 15 se presenta el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **23**. En el espectro, se pueden observar las señales correspondientes a la cadena alifática del núcleo a partir de δ_{C} 14.16 hasta δ_{C} 31,99. Posteriormente, se tienen las señales a δ_{C} 53.05, δ_{C} 51.69 y δ_{C} 55.80 que corresponden a metilenos unidos a nitrógeno de las ramificaciones. Otra señal a δ_{C} 57.46, asignada a los metilenos entre grupo carbonilo y nitrógeno que une a las moléculas de flutamida. En la región de los aromáticos se observa una señal a δ_{C} 110.7 asignada a los carbonos de la flutamida, la más características la señal a δ_{C} 122.90 corresponde al grupo

CF_3 , la señal a δ_{C} 140.71 corresponde a los carbonos aromáticos unidos al grupo NO_2 de las moléculas de flutamida, así mismo en estas moléculas, la señal a δ_{C} 142.05 corresponde a los carbonos unidos a nitrógeno. Por último, las cuatro señales comprendidas entre δ_{C} 159.31 y δ_{C} 168.25 corresponden a los grupos carbonilo del conjugado.

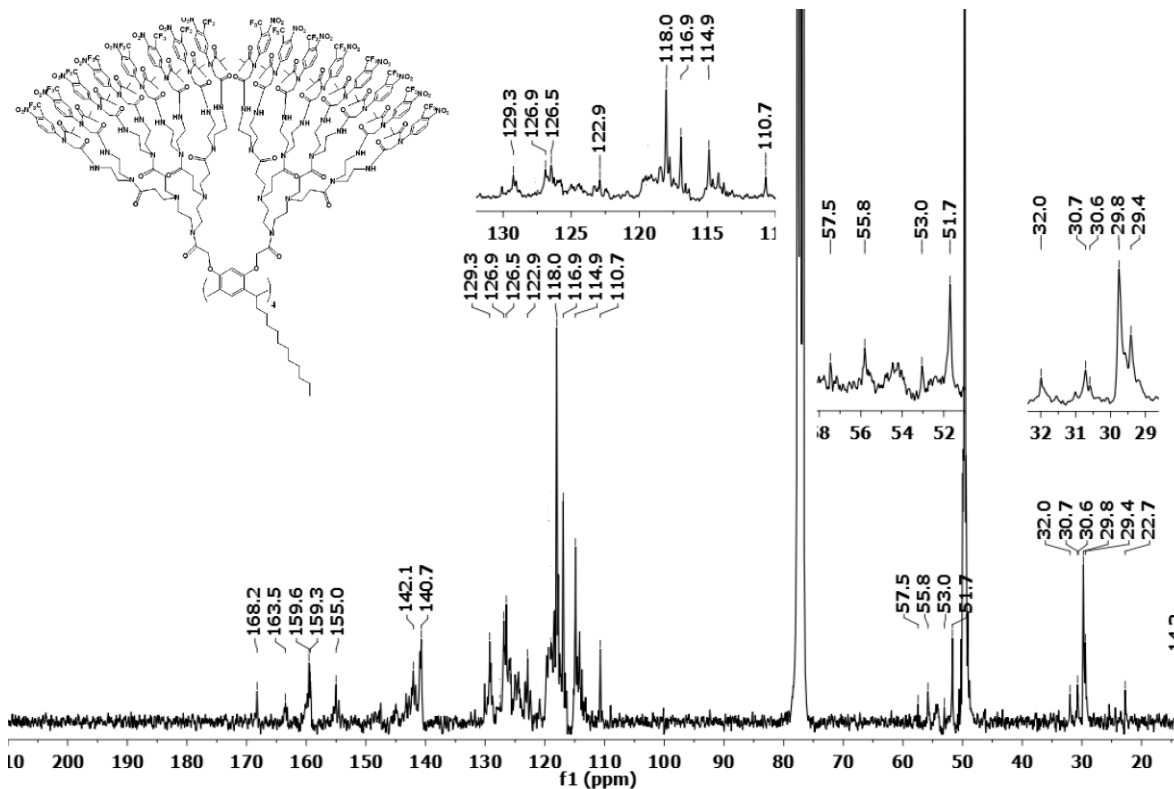


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **23**.

El compuesto **24** se caracterizó de igual forma mediante RMN ^{13}C , en el espectro de la figura 16 se observan las señales entre δ_{C} 121.07 y δ_{C} 123.25 correspondientes al grupo fenilo del núcleo dendrítico, también la señal a 122.68 correspondiente al grupo CF_3 de las moléculas en la periferia del dendrímico. Se observa una señal a δ_{C} 29.38 correspondiente a un metileno de la ramificación unida al grupo fenilo, sin embargo, es posible que no se observen las demás señales debido al gran tamaño de la molécula y en comparación con el compuesto

23, este se obtuvo en menor cantidad por lo que la cantidad de muestra no fue suficiente para observar estas señales correspondientes al núcleo dendrítico.

Entre las señales correspondientes a las moléculas de flutamida orientadas en la periferia, se observan a δ_C 140.55 y δ_C 144.00 dos señales correspondientes a carbonos aromáticos unidos al grupo NO_2 y N de la periferia. Las señales comprendidas entre 111.01 y 128.56, corresponden a los grupos fenilo así como a los anillos aromáticos de la periferia. Al igual que el compuesto **24**, se pueden observar cuatros señales correspondientes a grupos carbonilo, desplazadas a δ_C 159.79, δ_C 163.62, δ_C 168.29 y δ_C 168.51. Con base en este análisis, es posible deducir que la obtención de los compuestos conjugados entre la flutamida y los dendrímeros de primera y segunda generación se llevó a cabo.

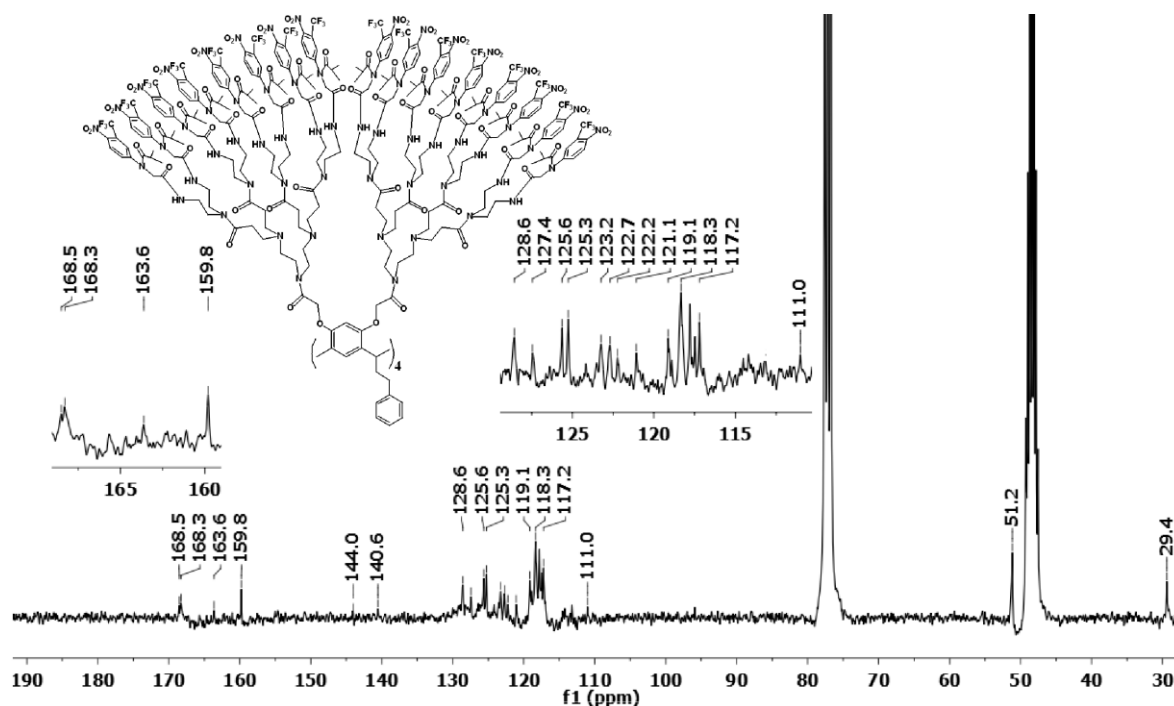


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **24**.

7. CONCLUSIONES

- Se realizó la síntesis de los resorcinarenos con una conformación de corona utilizando un aldehído de cadena alifática larga como el dodecanal y un aldehído de cadena aromática como el hidrocinaldehído. La conformación de corona de los resorcinarenos se demostró por RMN de protón y de carbono trece.
- Se realizó la síntesis de los resorcinaren-dendrímeros de primera y segunda generación tipo PAMAM, utilizando la dietilentiamina para la formación de los brazos dendríticos. El uso de la dietilentiamina permitió obtener dendrímeros de un alto peso molecular y con un número mayor de grupos amina en la periferia.
- Se demostró por RMN de ^1H , ^{13}C , espectroscopía IR, UV-vis y espectrometría de masas la síntesis de los resorcinaren-PAMAM dendrímeros de primera y segunda generación.
- Se realizó la síntesis de la flutamida, un fármaco comercial anticancerígeno, demostrando que es posible realizar ésta en una sola etapa. Se lograron crecer cristales de la calidad necesaria para confirmar su obtención por difracción de rayos X.
- Se realizó la funcionalización de la flutamida mediante una reacción de N-alquilación con bromoacetato de metilo y se confirmó su estructura por técnicas espectroscópicas.

- Por primera vez se sintetizaron los compuestos conjugados entre los dendrímeros de primera y segunda generación con la flutamida, logrando obtener 16 y 64 moléculas de flutamida en los dendrímeros. Así mismo, la gran cantidad de moléculas de flutamida presentes en los dendrímeros hace que éstos presenten una alta actividad anticancerígena.

- Los nuevos compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas.

8. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Staudinger H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, 53, 1073.
2. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by AD. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
3. Müller-Dethlef, K.; Hobza, P. *Non-Covalent Interactions: Theory and experiment*, RSC Publishing, **2010**.
4. Kurebayashi, H.; Haino, T.; Usui, S.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 8667-8674.
5. Gloe, K. *Macrocyclic Chemistry: Current Trends and future perspective*, Springer, Germany, **2005**.
6. Brown, C. J.; Farthing, A. C. *Nature*, **1949**, 164, 915.
7. Cram, D. J.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5691.
8. Gleiter, R.; Hopf, H. *Modern Cyclophane Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
9. Gutsche, C.D. Calixarenes. *In Monographs in Supramolecular Chemistry, Stoddart, J.F., Ed.; The Royal Society of Chemistry; Cambridge, England, 1989; Vol. 1.*
10. Gutsche, C.D. Calixarenes: An Introduction. 2nd Edition. *In Monographs in Supramolecular Chemistry, Stoddart, J.F., Ed.; The Royal Society of Chemistry; Cambridge, England, 2008.*
11. Arduini, A.; Canati, A. Calixarenes, *In Macrocyclic synthesis: a practical approach. Ed. Parker, D.* Oxford University Press, United Kingdom, **1996**.
12. Mandolina, L.; Húngaro, R. *Calixarenes in Action*, Imperial College Press. London, **2000**.
13. von Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 25
14. Niederl, J. B.; Vogel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2512.
15. Erdtman, H.; Hoegberg, S.; Abrahamsson, S.; Nilsson, B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 1679.
16. Nilsson, B. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 732.

17. Martínez, M.; et. al. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6019-6026.
18. Panchal, U.; Modi, K.; Mehta, V.; Jain, V. *Chin. J. of Cat.* **2016**, 37, 250-257.
19. Yang, Q.; Yan, C.; Zhu, X. *Sens. Actuators B.* **2014**, 191, 53-59.
20. Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2663-2704.
21. Hedidi, M.; et al. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5652-5655.
22. Falana, O.; Al-Farhan, E.; Keehn, P.; Stevenson, R. *Tetrahedron*, 1994, 35, 65-68.
23. Iwanek, W.; Stefanska, K. *Tetrahedron*, **2015**, 56, 1496-1500.
24. Kashapov, R.; Zakharova, L.; Saifutdinova, M.; Kochergin, Y.; Gavrilova, E.; Sinyashin, O. *J. of Mol. Liq.* **2015**, 208, 58-62.
25. Abis, L.; Dalcanale, E.; Du Vosel, A.; Spera, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5475-5479.
26. Moran, J.; Karbach, S.; Cram, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5826-5828.
27. Cram, D.; Cram, J. *Container molecules and their guests*. The Royal society of Chemistry; Cambridge, England, **1997**.
28. Wehbie, M.; Arrachart, G.; Karamé, I.; Ghannam, L.; Pellet-Rostaing, S. *Sep. And Pur. Tech.* **2016**, 169, 17-24.
29. Cram, D. J.; Karbach, S.; Hwan, Y.; Baczynskyj, L.; Kalleymeyn, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2575-2576.
30. Tomalia, D. A.; Christensen, J. B.; Boas, U. *Dendrimers, Dendrons and Dendritic Polymers*. Cambridge University Press, Cambridge, England, **2012**.
31. Tomalia, D.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S. (...) and Smith, P. *Pol. J.* **1985**, 17, 117-132.
32. Vögtle, F.; Buhleier, E.; Wehner, W. *Synthesis*. **1978**, 155.
33. Flory, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3091.
34. Newkome, G. R.; Yao, Z.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 50, 2003.
35. Wörner, C.; Mülhaupt, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1306. b) Brabander, E.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1308.
36. Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638.
37. Millar, T. M.; Kwock, E. W.; Neenan, T. X. *Macromolecules*, **1992**, 25, 3143-3148.

38. Fréchet, J.; Hawker, C.; Wooley, K. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1993**, 1, 1287-1297.
39. Mitchell, C.; Twyman, L.; Beezer, A.; Esfand, R.; Hardy, M. *Tetrahedron*, **1999**, 40, 1743-1746.
40. Minko, T.; Khandare, J. J.; Jayant, S.; Singh, A.; Chandna, P.; Wang, Y. *Bioconj. Chem.* **2006**, 17, 1464-1472.
41. Wolinsky, J. B.; Grinstaff, M. W. *Adv. Drug Del.* **2008**, 60, 1037-1055.
42. Nantalaksakul, A.; Reddy, D. R.; Bardeen, C. J. *Phot. Res.* **2006**, 87, 133-150.
43. Jiang, D. L.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10895-10901.
44. Reek, J. N. H.; Arevalo, S.; Van, H. R.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Adv. Cat.* **2006**, 49, 71.
45. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, Estadísticas globales sobre el cáncer, 2012.
46. Small, E. J. *Curr Opin Oncol*, **1997**, 9, 277.
47. Wysowski, D. K.; Fourcroy, J. L. *J. of Urol.* **1996**, 155, 209-212.