



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS SISTEMAS DENDRÍTICOS QUE
CONTIENEN GRUPOS DONADOR-ACEPTOR PIRENO-CICLENO METALADO:
ESTUDIO DE PROPIEDADES ÓPTICAS Y FOTOFÍSICAS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JULIO CÉSAR GONZÁLEZ ORTEGA

DR. ERNESTO RIVERA GARCÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

CDMX, JUNIO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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: Dra. Sofia Guillermina Burillo Amezcua

VOCAL: Dr. Vladimir A. Bassiouk Evdokimenko

VOCAL: Dra. Lioudmila Fomina

VOCAL: Dr. Humberto Vázquez Torres

SECRETARIO: Dr. David Morales Morales

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES, UNAM

ASESOR DEL TEMA: DR. ERNESTO RIVERA GARCÍA

ASESORA TÉCNICA: DRA. MIREILLE VONLANTHEN

SUSTENTANTE: Q. JULIO CÉSAR GONZÁLEZ ORTEGA

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo económico otorgado para la realización de mis estudios de maestría (número de becario 577226).

Al Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por brindarme la infraestructura necesaria para el desarrollo de este proyecto de investigación.

Al Dr. Ernesto Rivera, por todos los apoyos para la realización de este proyecto y los productos del mismo, así como la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación desde hace más de dos años.

A los miembros del jurado, los Doctores Guillermina Burillo, Vladimir Bassiouk, Lioudmila Fomina, Humberto Vázquez y David Morales, por su revisión y correcciones sobre este trabajo de investigación.

A la Sociedad Mexicana de Materiales (SMM) y a la Materials Research Society (MRS), especialmente a Mária Smith (SMM) y Paula Mahar (MRS) por su incondicional apoyo en todo lo relacionado a la presentación de este trabajo en la 2017 MRS Spring Meeting & Exhibit.

A la Q. María de los Ángeles Peña González (IQ), a la M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz (IQ) y al M. en C. Gerardo Cedillo (IIM), por su ayuda en la caracterización de los compuestos sintetizados.

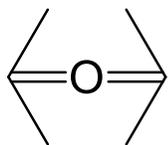
A la Dra. Mireille Vonlanthen, por todo su tiempo y enseñanzas. Por su inigualable guía y amistad durante mi formación y por ayudarme a trazar el camino que seguiré a partir de aquí.

A la Q.F.B. Josefina Tenopala García, por su disposición y apoyo otorgados a lo largo de este tiempo.

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

"Las ciencias tienen las raíces amargas, pero muy dulces los frutos"

— *Aristóteles*



A hombros de gigantes

PRODUCTOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este trabajo fue presentado en:

- 1.** XXV International Materials Research Congress, del 14 al 19 de agosto de 2016, Cancún, Quintana Roo. Obteniendo el primer lugar en la sesión de pósters del martes 16 de agosto.
- 2.** XV Simposio Latinoamericano de Polímeros y XIII Congreso Iberoamericano de Polímeros, del 23 al 27 de Octubre de 2016, Cancún-Rivera Maya, México, en la modalidad de póster.
- 3.** 2017 MRS Spring Meeting, del 17 al 21 de abril de 2017, Phoenix, Arizona, en la modalidad de póster.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ÍNDICE | 7 |
| ABREVIATURAS..... | 9 |
| RESUMEN..... | 11 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 12 |
| 2. ANTECEDENTES | 14 |
| 2.1. Luminiscencia | 14 |
| 2.1.1. Transiciones Electrónicas | 15 |
| 2.1.2. Fluorescencia..... | 18 |
| 2.1.2.1. Tiempo de vida de fluorescencia..... | 20 |
| 2.1.2.2. Rendimiento Cuántico..... | 21 |
| 2.1.2.3. Quenching | 22 |
| 2.2. Transferencia de Energía..... | 24 |
| 2.3. Dendrímeros..... | 26 |
| 2.3.1. Estructura | 28 |
| 2.3.2. Síntesis..... | 29 |
| 2.3.2.1. Síntesis Divergente | 30 |
| 2.3.2.2. Síntesis Convergente | 31 |
| 2.4. Cicleno..... | 32 |
| 2.4.1. Síntesis..... | 33 |
| 2.4.2. Derivados..... | 34 |
| 2.4.2.1 DOTA | 36 |
| 2.5. Lantánidos | 38 |
| 2.5.1. Absorción..... | 39 |
| 2.5.2. Emisión | 41 |
| 2.5.3. Sensibilización o efecto antena..... | 42 |
| 2.6. Pireno | 46 |
| 2.6.1. Propiedades fotofísicas | 47 |
| 2.6.2. Excímeros | 49 |
| 3. OBJETIVOS..... | 52 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.1. | Objetivo General | 52 |
| 3.2. | Objetivos Particulares | 52 |
| 4. | RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 55 |
| 4.1. | Síntesis..... | 55 |
| 4.2. | Caracterización de los Compuestos Obtenidos..... | 67 |
| 4.2.1. | Caracterización del dendrón de generación cero Py_1G_0BrAc (6)..... | 67 |
| 4.2.2. | Caracterización del dendrímero de generación cero Py_4G_0DOTA (7) | 70 |
| 4.2.3. | Caracterización del dendrón de primera generación Py_2G_1BrAc (8)..... | 76 |
| 4.2.4. | Caracterización del dendrímero de primera generación Py_8G_1DOTA (9)..... | 80 |
| 4.3. | Estudios Fotofísicos | 83 |
| 4.3.1. | Coefficientes de Absortividad Molar | 83 |
| 4.3.2. | Relación I_{Ex}/I_M | 85 |
| 4.3.3. | Desplazamientos de Stokes..... | 87 |
| 4.3.4. | Determinación de Rendimientos Cuánticos (ϕ)..... | 88 |
| 4.3.5. | Efecto de la Adición de Iones Metálicos en la Emisión de Fluorescencia | 90 |
| 5. | DESARROLLO EXPERIMENTAL | 105 |
| 5.1. | Condiciones Generales..... | 105 |
| 5.2. | Síntesis de los Dendrones Marcados con Pireno | 106 |
| 5.2.1. | Síntesis de Py_1G_0BrAc (6)..... | 106 |
| 5.2.2. | Síntesis de Py_2G_1BrAc (8)..... | 107 |
| 5.3. | Síntesis de los Compuestos Dendríticos (G_0 y G_1) | 108 |
| 5.3.1. | Síntesis de Py_4G_0DOTA (7) | 108 |
| 5.3.2. | Síntesis de Py_8G_1DOTA (9) | 109 |
| 5.4. | Estudios de Absorción y de Emisión..... | 111 |
| 5.4.1. | Coefficiente de Absortividad Molar y Rendimiento Cuántico..... | 111 |
| 5.4.2. | Titulaciones Fluorimétricas | 113 |
| 6. | CONCLUSIONES | 115 |
| 7. | REFERENCIAS | 116 |

ABREVIATURAS

| | |
|----------------------|--|
| δ | Desplazamiento químico |
| d | Señal doblete en RMN |
| Cycleno | 1,4,7,10-tetraazaciclododecano |
| DIPEA | Diisopropiletilamina |
| DBU | 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-7-undeceno |
| DCM | Diclorometano |
| DEPT | Mejora sin distorsión por transferencia de polarización |
| DOTA | Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético |
| DOTAM | 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraamida |
| DPTS | p-toluensulfonato de dimetilaminopiridinio |
| DTBP | 2,6-Diterbutilpiridina |
| EM | Espectrometría de masas |
| FRET | Transferencia de energía de resonancia de fluorescencia |
| FT-IR | Espectroscopía de infrarrojo de transformada de Fourier |
| G₀ | Generación dendrítica “cero” |
| G₁ | Primera generación dendrítica |
| m | Señal multiplete en RMN |
| m/z | Relación masa/carga en EM |
| MeOH | Metanol |
| MALDI-TOF | Deserción / ionización láser asistida por matriz-Tiempo de vuelo |

| | |
|--|---|
| Py | Pireno |
| Py₁G₀Br | 1-(4-bromobutil)pireno |
| Py₁G₀BrAc | 4-(piren-1-il)butil 2-bromoacetato |
| Py₂G₁BrAc | 3,5-bis(4-(piren-1-il)butoxi)bencil 2-bromoacetato |
| Py₂G₁OH | (3,5-bis(4-(piren-1-il)butoxi)fenil)metanol |
| Py₄G₀DOTA | Tetrakis(4-(piren-1-il)butil) 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1,4,7,10-tetraail)tetraacetato |
| Py₈G₁DOTA | Tetrakis(3,5-bis(4-(piren-1-il)butoxi)bencil) 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraail)tetraacetato |
| q | Señal quintuplete en RMN |
| RMN ¹³C | Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13 |
| RMN ¹H | Resonancia Magnética Nuclear de protón |
| s | Señal singulete en RMN |
| t | Señal triplete en RMN |
| UV-Vis | Ultravioleta-visible |
| THF | Tetrahidrofurano |

RESUMEN

En el presente trabajo de tesis se reporta la síntesis convergente de una serie de nuevos compuestos dendríticos tipo Fréchet (G_0 y G_1) con grupos pireno como unidades periféricas (grupos donadores) y iones lantánidos trivalentes (grupo aceptor) coordinados a una molécula de cicleno en el núcleo dendrítico. El dendrón de generación cero (Py_1G_0BrAc) fue obtenido mediante la reacción de sustitución entre 1-pirenbutanol y bromuro de bromoacetilo. Posteriormente, este dendrón se hizo reaccionar con cicleno para obtener así el dendrímero de generación cero tipo Fréchet Py_4G_0DOTA . Por otra parte, el dendrón de primera generación (Py_2G_1BrAc) fue obtenido mediante la reacción de sustitución entre Py_2G_1OH y bromuro de bromoacetilo. De manera análoga, con el compuesto de generación cero, el dendrón se sometió a una reacción con cicleno para obtener de esta manera el compuesto dendrítico tipo Fréchet de primera generación. Con la finalidad de estudiar el proceso de transferencia de energía, ambos compuestos se hicieron reaccionar con diferentes sales de iones lantánidos trivalentes para obtener compuestos dendríticos de coordinación de generación cero y primera generación.

Los compuestos dendríticos de coordinación finales, fueron caracterizados mediante espectroscopía de FT-IR, RMN- 1H y ^{13}C y espectrometría de masas. Las propiedades ópticas de estos compuestos fueron estudiadas mediante espectroscopía de absorción y fluorescencia.

A través de los estudios de fluorescencia fue posible observar una importante desactivación de la emisión de los compuestos dendríticos al coordinarse en su núcleo un catión lantánido. Por ello, se determinó que, efectivamente, se presenta un proceso de transferencia de energía, a manera de efecto antena, desde los cromóforos periféricos (pireno) hacia el catión metálico $Ln(III)$.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años y el desarrollo de la química de materiales, la síntesis racional de polímeros con arquitecturas moleculares controladas representa uno de los principales logros de los químicos en la búsqueda de materiales que poseen nuevas propiedades específicas para su aplicación práctica en diversos campos. Los dendrímeros han llamado la atención de la comunidad científica desde su descubrimiento^{1,2}, debido a que sus complejas arquitecturas les confieren propiedades, tanto físicas como químicas, únicas y aprovechables. Una de las estrategias más útiles en este sentido, ha sido añadir diferentes grupos funcionales en las diferentes regiones características que poseen. Esta funcionalización puede llevarse a cabo tanto de manera covalente como coordinativa, además de poder lograrse de manera supramolecular. De esta manera, ha sido obtenida una gama bastante amplia de dendrímeros, siendo la inclusión de unidades fotoactivas una de las más interesantes, por lo que ésta ha crecido velozmente en los últimos años. Los dendrímeros fotoactivos han sido utilizados para el diseño de dispositivos foto y electroactivos con aplicaciones en diferentes disciplinas como la química, medicina y ciencia de materiales³. Dos aplicaciones importantes de esta funcionalización son: como sensores⁴ y como recolectores de luz (*light harvesting*)^{5,6}. Cabe mencionar que la eficiencia de las tecnologías fotovoltaicas existentes ha sido mejorada debido al conocimiento derivado del estudio de dendrímeros fotoactivos⁷⁻¹⁰. Dependiendo de la naturaleza de las unidades fotoactivas, así como de la estructura misma del dendrímero, pueden presentarse diferentes procesos como la formación de excímeros o exciplejos, transferencia de energía o transferencia de carga. Entre la gran variedad de compuestos dendríticos fotoactivos que han sido preparados a la fecha, sólo unos cuantos han sido desarrollados con el uso de pireno como unidad fotoactiva.

El pireno es un cromóforo cuyas interesantes propiedades lo convierten en una molécula muy atractiva. Éste presenta alto rendimiento cuántico, larga vida de fluorescencia y posee la capacidad de formar excímeros¹¹. Esta última ha sido aprovechada para que el pireno sea ampliamente utilizado como marcador

fluorescente para la caracterización de macromoléculas de diversos tamaños. El pireno ha sido reportado como la sonda fluorescente más usada en el estudio de polímeros mediante espectroscopía de fluorescencia¹¹. La incorporación de pireno a diversos sistemas se ha realizado para llevar a cabo estudios sobre la dinámica de cadenas poliméricas¹²⁻¹⁶, sobre la dinámica interna de compuestos dendríticos^{15,17}, así como estudios sobre formaciones micelares^{18,19}, por mencionar algunos. Asimismo, ha sido añadido como cromóforo antena en diadas para aplicaciones de conversión de energía solar²⁰.

En nuestro grupo de trabajo, se han llevado a cabo estudios sobre las propiedades fotofísicas de algunos compuestos modelo que contienen pireno²¹, se ha incorporado pireno en varias arquitecturas macromoleculares con el fin de diseñar nuevos materiales funcionales con comportamientos ópticos interesantes^{22,23} y se han llevado a cabo estudios de las propiedades fotofísicas de una nueva familia de porfirinas dendronizadas marcadas con unidades pireno²⁴ a fin de conocer mejor los procesos dinámicos del pireno en macromoléculas.

Como ya se ha dicho, los compuestos dendríticos pueden exhibir propiedades interesantes otorgadas por los grupos funcionales añadidos a su arquitectura. Tomando en consideración lo anterior, se han obtenido compuestos con aplicaciones importantes en diferentes campos científicos. Ejemplos de ellos son los compuestos de coordinación de cationes trivalentes lantánidos con ligantes orgánicos. Estos compuestos han adquirido una gran importancia en las últimas décadas en los campos de la ciencia de materiales, en ciencias biológicas y en medicina. Con el descubrimiento en 1942 por parte de Weisman²⁵ de la activación indirecta de la luminiscencia en compuestos de coordinación de europio, comenzó una amplia investigación sobre la emisión de diferentes iones lantánidos coordinados a ligantes orgánicos, que pueden hacer la función de antena molecular, es decir, la absorción de luz por parte del ligante para una subsecuente transferencia de la energía hacia el catión metálico, seguida por la emisión del mismo. En la literatura sólo unos cuantos compuestos dendríticos coordinados a iones lantánidos, utilizando pireno como antena orgánica, han sido reportados²⁶.

2. ANTECEDENTES

2.1. Luminiscencia

Se conoce como luminiscencia al proceso de emisión de fotones, en los rangos del ultravioleta-visible o infrarrojo del espectro electromagnético, proveniente de una especie electrónicamente excitada. Dependiendo del modo de excitación, la luminiscencia puede ser clasificada de acuerdo a la **Tabla 1**.

Tabla 1 Tipos de luminiscencia

| Fenómeno | Modo de excitación |
|-----------------------------|--|
| Fotoluminiscencia | Absorción de luz (fotones) |
| Radioluminiscencia | Radiación ionizada (Rayos X, α , β , γ) |
| Catodoluminiscencia | Rayos catódicos |
| Electroluminiscencia | Campo eléctrico |
| Termoluminiscencia | Calentamiento posterior a un almacenamiento de energía (Irradiación radiactiva, por ejemplo) |
| Quimioluminiscencia | Proceso químico (Oxidación, por ejemplo) |
| Bioluminiscencia | Proceso bioquímico |
| Triboluminiscencia | Fuerzas de fricción y electrostáticas |
| Sonoluminiscencia | Ultrasonido |

La fluorescencia, la fosforescencia y la fluorescencia retardada son tres tipos de luminiscencia para los cuales el modo de excitación es a través de la absorción de un fotón. Esto provoca que la especie que absorbe dicho fotón alcance un estado electrónico excitado. De manera posterior, la desactivación de esta especie, acompañada de una emisión de fotones se conoce como fotoluminiscencia; uno de los posibles efectos físicos resultantes de la interacción entre luz y materia.

El tiempo de vida de una molécula orgánica excitada es del orden de 10^{-8} a 10^{-9} s. Esta magnitud corresponde al tiempo que transcurre desde que es poblado el estado excitado hasta su desactivación y representa la ventana de tiempo experimental en el cuál puede llevarse a cabo la observación de procesos dinámicos. Posterior a la excitación de la molécula por la absorción de un fotón, ésta

puede regresar a su estado basal presentando alguno de los tipos de luminiscencia antes mencionados. Sin embargo, otras vías de desactivación también son posibles: conversión interna, cruce intersistema. Estos procesos son usualmente ilustrados en un esquema conocido como diagrama de Jablonski.²⁷

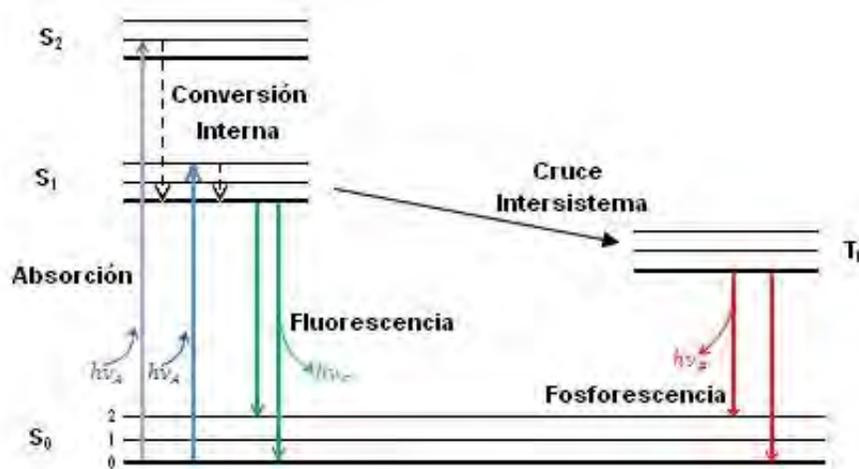


Figura 2.1 Diagrama de Jablonski

Puede existir una competencia entre las diversas vías de desactivación antes mencionadas con la emisión de fluorescencia, si éstas se llevan a cabo en una escala de tiempo comparable con el tiempo de vida de la molécula excitada (nanosegundos).

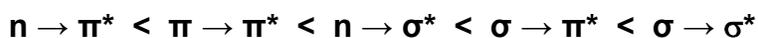
2.1.1. Transiciones Electrónicas

Una transición electrónica consiste en la promoción de un electrón, mediante la absorción de un fotón, desde un orbital de una molécula en estado basal hacia un orbital superior desocupado. Una vez que dicha promoción se lleva a cabo se dice que la molécula se encuentra en un estado excitado.

La absorción de un fotón por parte de una molécula que posea un orbital σ y un orbital π puede resultar en una promoción de uno de los electrones del orbital π hacia un orbital de antienlace denotado como π^* , siempre que el fotón absorbido sea de una energía apropiada. Esta transición electrónica se denota $\pi \rightarrow \pi^*$. Para llevar a cabo la promoción de uno de los electrones σ se requiere de una cantidad de energía mucho mayor.²⁸

Las moléculas con heteroátomos, como el oxígeno y el nitrógeno, pueden poseer electrones de no enlace y sus orbitales moleculares correspondientes son llamados orbitales n . Es posible llevar a cabo la promoción de un electrón de no enlace hacia un orbital de antienlace. La transición correspondiente se denota como $n \rightarrow \pi^*$.

La energía involucrada en estas transiciones sigue generalmente el siguiente orden:



Dos tipos importantes de orbitales a considerar son el orbital molecular ocupado de mayor energía y el orbital molecular desocupado de menor energía (HOMO y LUMO, respectivamente, por sus siglas en inglés). Estos dos orbitales se refieren al estado basal de la molécula en cuestión.

Cuando uno de los dos electrones pertenecientes a un orbital molecular de una molécula en estado fundamental o basal es promovido a un orbital molecular de mayor energía, en principio, su spin no cambia por lo que el número cuántico de spin ($S = \sum s_i$, con $s = +\frac{1}{2}$ o $-\frac{1}{2}$) permanece siendo igual a cero. Debido a que la multiplicidad tanto del estado basal como del estado excitado ($M = 2S + 1$) es igual a 1, ambos son llamados estados singulete (generalmente denotado S_0 para el estado basal y S_1, S_2, \dots para los estados excitados). En este caso la transición correspondiente se conoce como transición singulete-singulete. Cabe mencionar que existen casos en los que el estado fundamental no es un estado singulete.²⁸

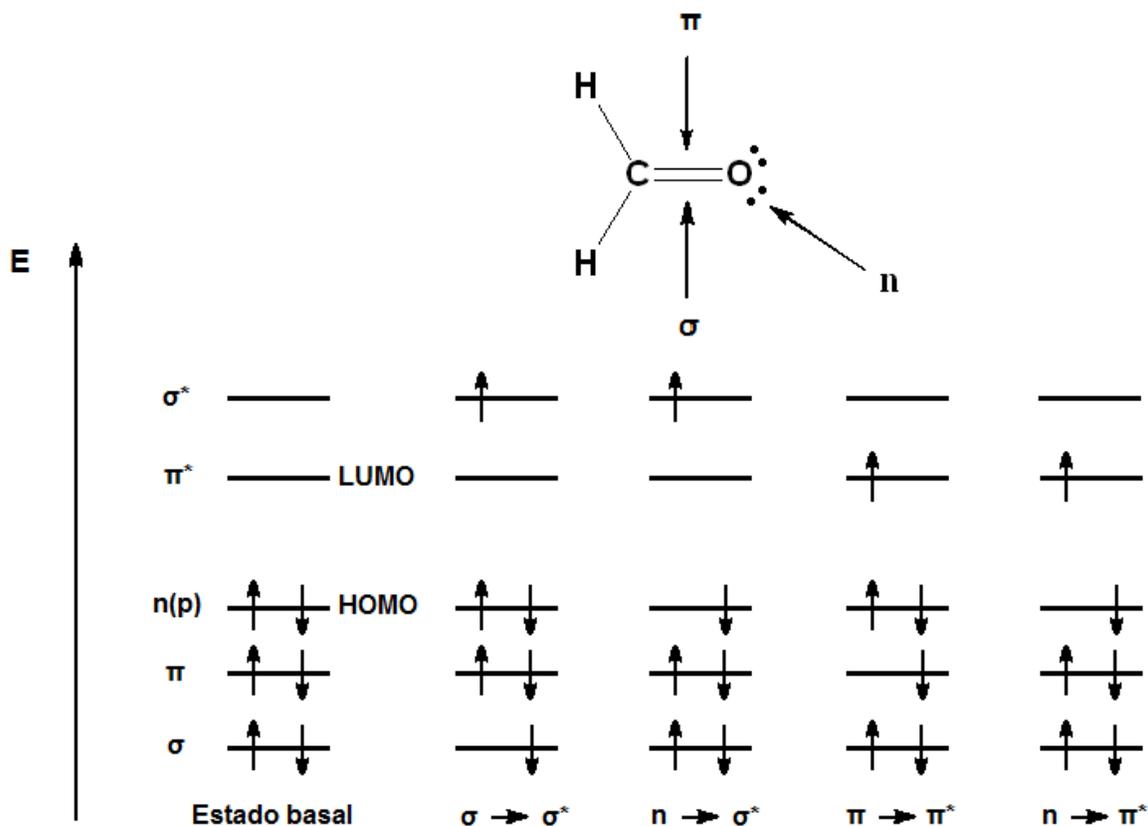


Figura 2.2 Niveles energéticos de los orbitales moleculares del formaldehído y sus posibles transiciones electrónicas

Una molécula en un estado excitado singlete puede experimentar una conversión a un estado donde el electrón promovido ha cambiado su spin. Debido a que ahora se tienen dos electrones con spines paralelos, el número total cuántico de spin es 1 y la multiplicidad es 3, dicho estado es llamado estado triplete debido a que corresponde a tres estados de igual energía. Esta conversión se conoce como cruce intersistema.

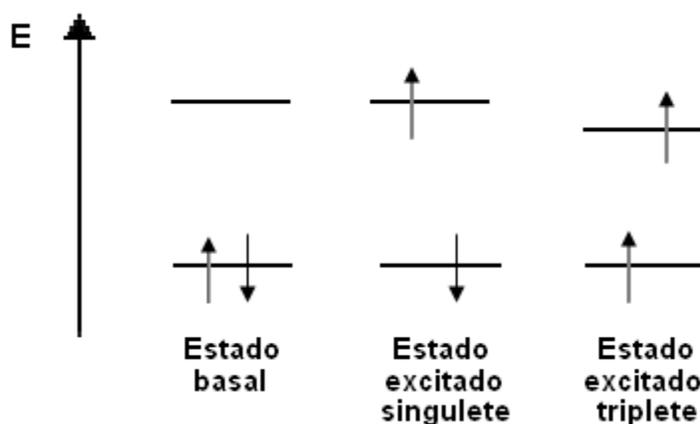


Figura 2.3 Distinción entre estados singlete y triplete

De acuerdo con la regla de Hund, el estado triplete tiene una energía menor que aquella del estado singlete de la misma configuración.²⁸

2.1.2. Fluorescencia

La relajación $S_1 \rightarrow S_0$ acompañada de una emisión de fotones se denomina fluorescencia²⁸. Tras la absorción de un fotón por una molécula en su estado fundamental y la consiguiente ocupación de estados electrónicos excitados, la emisión radiativa, tanto fluorescencia como fosforescencia, se lleva a cabo desde el estado excitado de menor energía de dicha molécula. Lo anterior se conoce como regla de Kasha.²⁹ Tras la excitación a niveles electrónicos y vibracionales más altos, el exceso de energía es rápidamente disipado mediante procesos de relajación vibracionales, dejando al fluoróforo en el estado vibracional más bajo de S_1 . Esta relajación ocurre en aproximadamente 10^{-12} s. Debido a esta rápida relajación, los espectros de emisión son usualmente independientes de la longitud de onda de excitación. Existen algunas excepciones, tales como fluoróforos que existen en dos estados de ionización, que exhiben distintos espectros de absorción y de emisión. También son conocidas algunas moléculas que emiten desde el nivel

S_2 , sin embargo, dicha emisión es rara y generalmente no se observa en moléculas biológicas²⁷.

Otra característica mostrada por la mayoría de los fluoróforos es la llamada “regla del espejo”: el espectro de emisión es la imagen especular del espectro de absorción $S_0 \rightarrow S_1$, más no del espectro de absorción completo. La naturaleza generalmente simétrica de estos espectros es un resultado de las mismas transiciones que se ven involucradas tanto en la absorción como en la emisión, y los similares niveles de energía vibracionales de S_0 y S_1 .³⁹

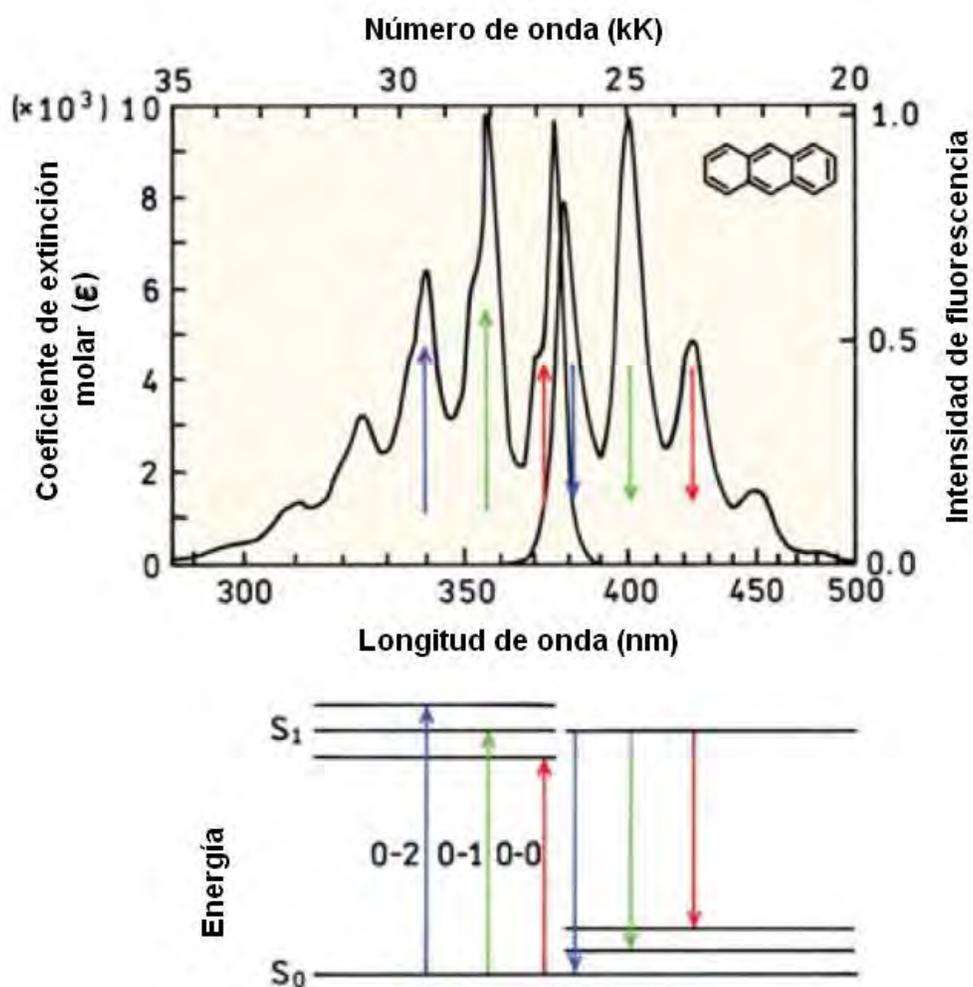


Figura 2.4 Regla del espejo. Los espectros de absorción y emisión son para antraceno. Los números 0, 1 y 2 se refieren a niveles de energía vibracionales.³⁹

De acuerdo con la regla de Stokes, la longitud de onda de la emisión de fluorescencia debería ser siempre mayor que aquella de la absorción. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el espectro de absorción se encuentra parcialmente traslapado por el espectro de fluorescencia, es decir, una fracción de luz es emitida a longitudes de onda más cortas que la luz absorbida. A la distancia existente (expresada en número de onda) entre el máximo de la primera banda de absorción y el máximo de fluorescencia se le denomina “desplazamiento de Stokes”.²⁸

Es importante señalar que la emisión de un fotón ocurre tan rápido como la absorción de un fotón ($\approx 10^{-15}$ s). No obstante, las moléculas excitadas permanecen en el estado S_1 durante cierto tiempo (desde algunas decenas de picosegundos hasta algunos cientos de nanosegundos, dependiendo del tipo de molécula y del medio) antes de emitir un fotón o someterse a otro proceso de desexcitación (conversión interna, cruce intersistema). Así, la intensidad de la fluorescencia decrece exponencialmente con un tiempo característico, reflejando el promedio del tiempo de vida de una molécula en el estado excitado S_1 . Dicho decaimiento de la intensidad es formalmente comparable con un decaimiento radiactivo que también es exponencial y presenta un tiempo característico, llamado período radiactivo, el cual refleja un promedio del tiempo de vida de un radioelemento antes de su desintegración.

2.1.2.1. Tiempo de vida de fluorescencia

Dos características de interés y quizás las más importantes de un fluoróforo son el tiempo de vida de fluorescencia, así como el rendimiento cuántico. El tiempo de vida es un valor promedio del tiempo que pasa una molécula en el estado excitado y su importancia reside en el hecho de que éste determina el tiempo disponible del fluoróforo para interactuar con su entorno y por tanto la información relacionada con su emisión.²⁷ El tiempo de vida de fluorescencia se encuentra definido por la siguiente expresión:

$$\tau = \frac{1}{\Gamma + k_{nr}} \quad (1)$$

En donde Γ es la constante de velocidad para la desactivación radiativa y k_{nr} es la constante de velocidad total para la desactivación no radiativa, la cual considera la suma de las constantes de velocidad de los diferentes procesos de desactivación no radiativa para el nivel energético S_1 .²⁸

El tiempo de vida de un fluoróforo en ausencia de procesos no radiativos se conoce como tiempo de vida natural, o intrínseco, y está dado por:

$$\tau_n = \frac{1}{\Gamma} \quad (2)$$

También puede ser calculado a partir del tiempo de vida medido y el rendimiento cuántico:

$$\tau_n = \frac{\tau}{\phi} \quad (3)$$

Para moléculas orgánicas, el tiempo de vida del estado singulete abarca desde decenas de picosegundos hasta cientos de nanosegundos, mientras que para un estado triplete es mucho mayor (de microsegundos a segundos).

2.1.2.2. Rendimiento Cuántico

El rendimiento cuántico de una especie se refiere a la relación entre el número de fotones emitidos y el número de fotones absorbidos. Las sustancias que poseen los mayores rendimientos cuánticos, acercándose a la unidad, muestran las emisiones más brillantes²⁷. Para el cálculo del rendimiento cuántico de fluorescencia es necesario conocer tanto la constante de velocidad del decaimiento radiativo (Γ) así

como la constante de velocidad correspondiente a todos los procesos de decaimiento no radiativo que se llevan a cabo desde el estado excitado (k_{nr}); así el rendimiento cuántico está dado por la siguiente expresión:

$$\phi_F = \frac{\Gamma}{\Gamma + k_{nr}} \quad (4)$$

Después de una perturbación externa, el rendimiento cuántico de fluorescencia puede permanecer proporcional al tiempo de vida del estado excitado. Sin embargo, dicha proporcionalidad puede no ser válida si existen procesos de desactivación resultado de interacciones con otras moléculas. Un caso típico en el que el rendimiento cuántico de la fluorescencia se ve afectado sin percibir un cambio en el tiempo de vida del estado excitado, es la formación de un complejo en el estado basal que resulta no fluorescente (*Quenching* estático).

Las características de la fluorescencia (espectro, rendimiento cuántico, tiempo de vida) proveen información sobre el microambiente cercano a la molécula excitada; esto debido a que se ven afectadas por cualquier proceso de excitación de estado que implique interacciones entre la molécula excitada y dicho microambiente.²⁸

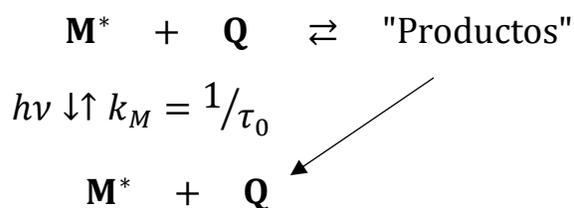
2.1.2.3. Quenching

La intensidad de la fluorescencia puede verse disminuida por una amplia variedad de procesos. Dicho decremento en la intensidad es conocido como *quenching*. Existen diversos mecanismos por los que puede llevarse a cabo este proceso (Tabla 2.2).

Tabla 2 Principales procesos fotofísicos responsables del *quenching* de la fluorescencia

| Proceso fotofísico | $M^* + Q \rightarrow$ Productos |
|--|--|
| Colisión con un átomo pesado o especies paramagnéticas | $M^* + Q \rightarrow M + Q + \text{calor}$ |
| Transferencia de electrón | ${}^1D^* + A \rightarrow D^{\cdot+} + A^-$ ${}^1A^* + D \rightarrow A^{\cdot-} + D^{\cdot+}$ |
| Formación de excímero | ${}^1M^* + {}^1M \rightarrow {}^1(MM)^*$ |
| Formación de exciplejo | ${}^1D^* + A \rightarrow {}^1(DA)^*$ ${}^1A^* + D \rightarrow {}^1(DA)^*$ |
| Transferencia de protón | $AH^* + B \rightarrow A^{\cdot-} + BH^+$ $B^* + AH \rightarrow BH^{\cdot+} + A^-$ |
| Transferencia de energía | ${}^1D^* + {}^1A \rightarrow {}^1D + {}^1A^*$ ${}^3D^* + {}^1A \rightarrow {}^1D + {}^3A^*$ ${}^3D^* + {}^3A \rightarrow {}^1D + {}^3A^*$ ${}^1M^* + {}^1M \rightarrow {}^1M + {}^1M^*$ |

La mayoría de los procesos fotofísicos que generan un *quenching* en la fluorescencia involucran la interacción de una molécula en estado excitado (M^*) con otra molécula (Q) de acuerdo con el Esquema 1. La presencia de Q afecta a las características de la fluorescencia de la molécula M^* debido a una competencia entre la desactivación intrínseca y los dos procesos intermoleculares siguientes: 1) La interacción del estado excitado de la molécula con Q produce una disminución más rápida en la población del estado excitado M^* que en la ausencia de dicha molécula y consecuentemente en la intensidad de la fluorescencia. 2) El rendimiento cuántico disminuye.²⁸



Esquema 1

El *quenching* por colisión, por ejemplo, ocurre cuando el fluoróforo estando en el estado excitado es desactivado debido al contacto con alguna otra molécula en disolución (conocida como *quencher*), llevando al fluoróforo de nuevo al estado

fundamental. Las moléculas no se ven químicamente alteradas durante este proceso. En este tipo de proceso, una amplia variedad de moléculas pueden actuar como *quencher*s siendo algunos ejemplos de ello oxígeno, halógenos, aminas y moléculas deficientes en electrones. El mecanismo de *quenching* varía con el par fluoróforo-*quencher*.

Además del *quenching* por colisión, los fluoróforos pueden formar complejos no fluorescentes con moléculas *quencher*. Este proceso es conocido como *quenching* estático, debido a que ocurre en el estado fundamental y no depende de la difusión o colisiones moleculares.²⁷

Existen dos tipos de interacción entre un fluoróforo y un *quencher* con una gran importancia y son aquellas que llevan a una transferencia de energía o a una transferencia de carga. En ambos casos sucede que la luminiscencia del fluoróforo disminuye o se extingue. Ambos procesos antes mencionados pueden ocurrir entre moléculas cercanas en un arreglo supramolecular, por ejemplo, entre grupos funcionales contenidos en una arquitectura dendrítica.

Debido a la cercanía entre estas unidades funcionales (en cualquier lugar de la estructura), puede ocurrir una interacción entre ellas mismas o entre una de ellas y una molécula contenida en alguna cavidad del dendrímero o unida a la superficie del mismo. Existe un caso especialmente interesante, en el cual una unidad presenta absorción de luz seguida de una transferencia de energía hacia una segunda molécula ubicada en otra locación dentro de la estructura del dendrímero.⁷

2.2. Transferencia de Energía

El proceso conocido como transferencia de energía se presenta en los casos en los que el espectro de emisión de un fluoróforo (donador) presenta un traslape con el espectro de absorción de una segunda molécula (aceptor).²⁷ Puede darse entre especies de diferente naturaleza química (heterotransferencia) o entre especies idénticas (homotransferencia).



El proceso se puede repetir por sí mismo en una formación de cromóforos, generando una migración de la excitación a través de varias moléculas; esto es conocido como *transporte de excitación* o *migración de energía*. Es importante mencionar que la homotransferencia no resulta en una disminución de la fluorescencia (*quenching*).²⁸

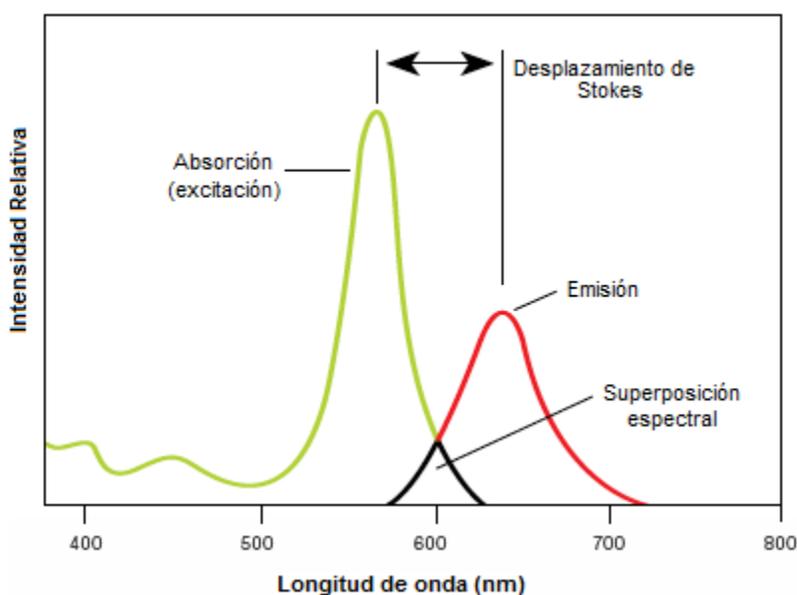


Figura 2.5 Superposición espectral entre los espectros de emisión y absorción de las especies donador y aceptor en un proceso FRET.

La transferencia de energía de excitación requiere de alguna interacción entre la molécula donadora y la molécula aceptor y justo esto es lo que ocurre si el espectro de emisión de la primera se superpone o traslapa con el espectro de absorción de la segunda tal que varias transiciones vibracionales presentes en el donador tienen prácticamente la misma energía que las correspondientes al aceptor. Dichas

transiciones se encuentran acopladas, esto es, en resonancia. De aquí viene el uso del término *transferencia de energía de resonancia de fluorescencia* (FRET por sus siglas en inglés).²⁸

Es importante recalcar que en el proceso FRET no existe la emisión de luz por parte de la molécula donadora. A su vez, el aceptor no necesita ser de naturaleza fluorescente. El proceso FRET no es el resultado de la emisión del donador siendo absorbida por el aceptor. Al ser del tipo no radiativa, no hay un fotón intermediario en esta transferencia.²⁷ El acrónimo FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*) es de uso común. Sin embargo es recomendado el uso del término RET debido a que la fluorescencia del donador no es lo que es transferido, sino la energía electrónica de este.

La transferencia de energía requiere de interacciones electrónicas y es por ello que su velocidad decrece con la distancia (r). De acuerdo al mecanismo de interacción electrónica, la dependencia de la distancia estará dada por $1/r^6$, para el caso de un mecanismo de tipo Förster, o por e^{-r} , para un mecanismo de tipo Dexter.⁷ El mecanismo de Förster alude a interacciones coulómbicas dipolo-dipolo de largo alcance, mientras que el mecanismo de Dexter abarca las interacciones debidas al traslape intermolecular de orbitales, el cual incluye intercambio de electrones.²⁸

La transferencia de energía de resonancia puede presentarse entre moléculas asociadas tanto de manera supramolecular como de manera covalente formando un sistema D-A.⁷



2.3. Dendrímeros

Dendrímero (del griego *dendros* = árbol y *meros* = parte) es el nombre asociado a una familia de macromoléculas caracterizada por su estructura ramificada en forma

de árbol. Éstas pertenecen al subgrupo de los polímeros hiperramificados. Los dendrímeros son arquitecturas moleculares de tamaño y número de grupos terminales bien definidos, comenzando desde una unidad multifuncional núcleo y creciendo las ramificaciones en tres dimensiones hacia el exterior. Generalmente este crecimiento ocurre en capas regulares. Estas capas, llamadas generaciones, pueden servir para caracterizar el tamaño molecular del dendrímero. La particular estructura de este tipo de moléculas les confiere interesantes propiedades no presentes en los polímeros convencionales.³⁰

El desarrollo de macromoléculas con arquitectura ramificada puede considerarse en tres etapas históricas: de 1860 a 1940, etapa en la cual las estructuras ramificadas fueron consideradas como responsables de la formación de materiales insolubles en las reacciones de polimerización; de inicios de 1940 a finales de 1970, en esta etapa se realizaron los primeros intentos de preparación de estructuras ramificadas; y, finalmente, a partir de finales de 1970 e inicios de 1980 se obtuvieron los primeros progresos en la síntesis de macromoléculas iniciándose así la química de los dendrímeros. Específicamente, en 1978 fue reportado por Vögtle *et al.*³¹ una serie de “moléculas cascada” como los primeros representantes tangibles de compuestos con crecimiento potencial de su ramificación. El método de crecimiento repetitivo con ramificaciones, utilizado en la síntesis de estos compuestos, fue llamado método en cascada. A partir de esto, la repetición de pasos sintéticos similares y complementarios ha sido usada para la preparación de muchos materiales nuevos e interesantes.³⁰

En 1985 Tomalia¹ desarrolló una serie de poli(amidoaminas) ramificadas (PAMAM), a las que designó como “dendrímeros de estrella” y así comenzó a propagar el nombre “dendrímero”.

2.3.1. Estructura

Las moléculas dendríticas pueden ser divididas estructuralmente en tres partes diferentes: El núcleo, las ramas o brazos y los grupos terminales o periferia (Figura 2.6).

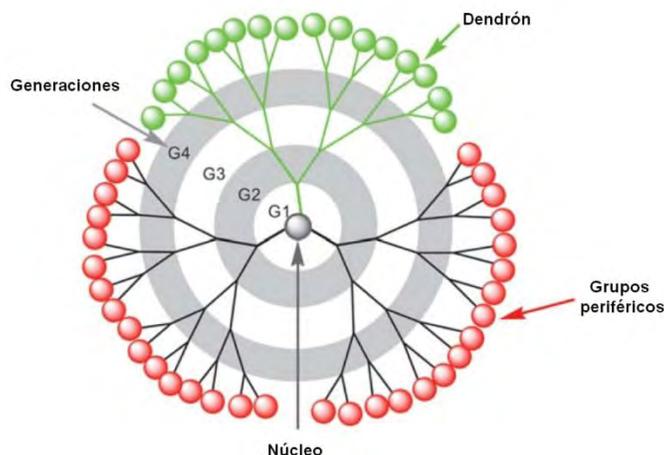


Figura 2.6 Estructura dendrítica

- **Núcleo:** Es una molécula oligo- o multifuncional responsable de la conectividad de la macromolécula. Asimismo, juega un rol en determinar el espacio ocupado por un dendrímero. Dependiendo del tipo de núcleo presente en la arquitectura, éste puede llevar a cabo ciertas funciones. Un ejemplo de esto lo demuestran los llamados metalodendrímeros, en los cuales un ión metálico funge como núcleo al estar coordinado con las ramas circundantes y de esta manera puede influir en procesos catalíticos o fotoquímicos.
- **Ramas o brazos:** Proporcionan la estabilidad mecánica del dendrímero, ya que ésta depende de su flexibilidad/rigidez conformacional. De su naturaleza también son dependientes el volumen y morfología de la macromolécula. Estas unidades son las que dan origen a las generaciones del dendrímero.

Si estas partes de la estructura dendrítica son consideradas de manera independiente de la arquitectura total, entonces son llamadas *dendrones*.

- Periferia: Los grupos terminales, que pueden a su vez ser grupos funcionales, se encuentran localizados en la superficie del dendrímero. La naturaleza de éstos brindan varias características al dendrímero: forma, estabilidad, solubilidad, rigidez/flexibilidad conformacional, y viscosidad. Al aumentar el número de generaciones del dendrímero también se incrementa el número de grupos terminales. Esto puede llevar a un refuerzo de ciertas propiedades deseables de la molécula, como son los efectos de captación de luz o los efectos antena.

Una característica muy importante de la estructura de las especies dendríticas es la posibilidad de modificar ciertas propiedades o ajustarlas para los requerimientos deseados, siempre dentro de ciertos límites.

Fréchet *et al.*³² definieron el grado de ramificación (GR) dando así un criterio para la clasificación de dendrímeros respecto a su perfección (entiéndase perfección como grado de ramificación del 100%).

Así, los polímeros que presentan entre 50 y 85% de grado de ramificación son clasificados como polímeros hiperramificados. Entre 85 y 99% de grado de ramificación se conocen como dendrímeros, y aquellos dendrímeros cuyo grado de ramificación alcanza el 100% son conocidos como *cascadanos*.

2.3.2. Síntesis

Existen dos rutas sintéticas principales para la obtención de moléculas dendríticas: la divergente y la convergente. La síntesis divergente de dendrímeros fue reportada por primera vez por Tomalia *et al.* en 1985,¹ en la cual el crecimiento del dendrímero se lleva a cabo a partir del núcleo y creciendo en generaciones tridimensionalmente hacia el exterior. La síntesis convergente fue desarrollada por el grupo de Fréchet

en 1990³³ y consiste en la reacción entre los dendrones, previamente sintetizados, y el núcleo multifuncional.

2.3.2.1. Síntesis Divergente

El método divergente consiste en inducir el crecimiento del dendrímero desde el núcleo hacia la superficie macromolecular. El núcleo representa la generación cero del dendrímero y contiene al menos dos sitios reactivos. El número de unidades ramificadas que pueden ser añadidas es dependiente del número de sitios reactivos en el núcleo. Las unidades ramificadas son unidas al núcleo vía las terminales reactivas funcionalizadas del mismo. Una serie de pasos repetidos de protección-activación es seguida a lo largo de esta síntesis: en una primera instancia se protegen grupos funcionales de las unidades ramificadas y posteriormente son activados, sirviendo así como nuevos grupos reactivos (aumentando a su vez el número de los mismos) para siguientes unidades que serán agregadas. Estos dos pasos son repetidos consecutivamente para la obtención de dendrímeros de mayores generaciones, ya que cada vez que una ramificación es adicionada a la estructura, el dendrímero crece en una nueva generación (**Figura 2.7**).

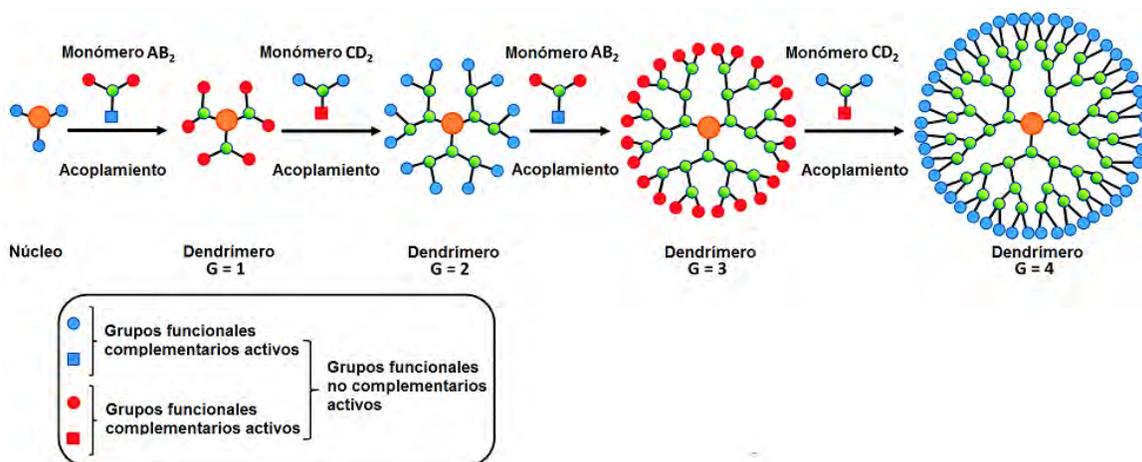


Figura 2.7 Método divergente para la obtención de dendrímeros.

La principal ventaja de este método es la obtención de dendrímeros de generaciones mayores. Sin embargo, el método divergente presenta una fuerte desventaja: el uso de una cantidad en exceso de reactivos es necesario. Con cada aumento en la generación el número de sitios reactivos aumenta exponencialmente por lo tanto una mayor cantidad de reactivos es requerida para forzar a que se lleve a cabo la reacción de funcionalización en su totalidad. Además de que la gran cantidad de reactivos puede llevar a la formación de subproductos dendríticos. Así, el crecimiento “defectuoso” o la reacción incompleta conllevan a imperfecciones en la ramificación, es decir, no se lleva a cabo la incorporación completa de las ramificaciones.

2.3.2.2. Síntesis Convergente

El método de síntesis convergente procede en la dirección contraria a la del método divergente. Consiste en el crecimiento desde la periferia hacia el núcleo. Se lleva a cabo mediante el acoplamiento de los grupos terminales en cada una de las ramas de un monómero dado conteniendo un único sitio funcional en un punto focal. Este sitio funcional es activado y acoplado a cada una de los grupos terminales de otro monómero, obteniéndose un dendrón de mayor generación. Estos pasos se repite subsecuentemente. De manera posterior, el dendrón es unido a un núcleo multifuncional formando así el dendrímero.

A través de este método, la cantidad de sitios activos que son funcionalizados es pequeña, teniéndose a su vez, un número muy pequeño de reacciones secundarias en cada paso de la síntesis. Esto provoca que cada generación que se obtiene necesite someterse a un proceso de purificación. Mientras mayor sea la generación del dendrímero sintetizado, más complicada se vuelve su purificación (**Figura 2.8**).

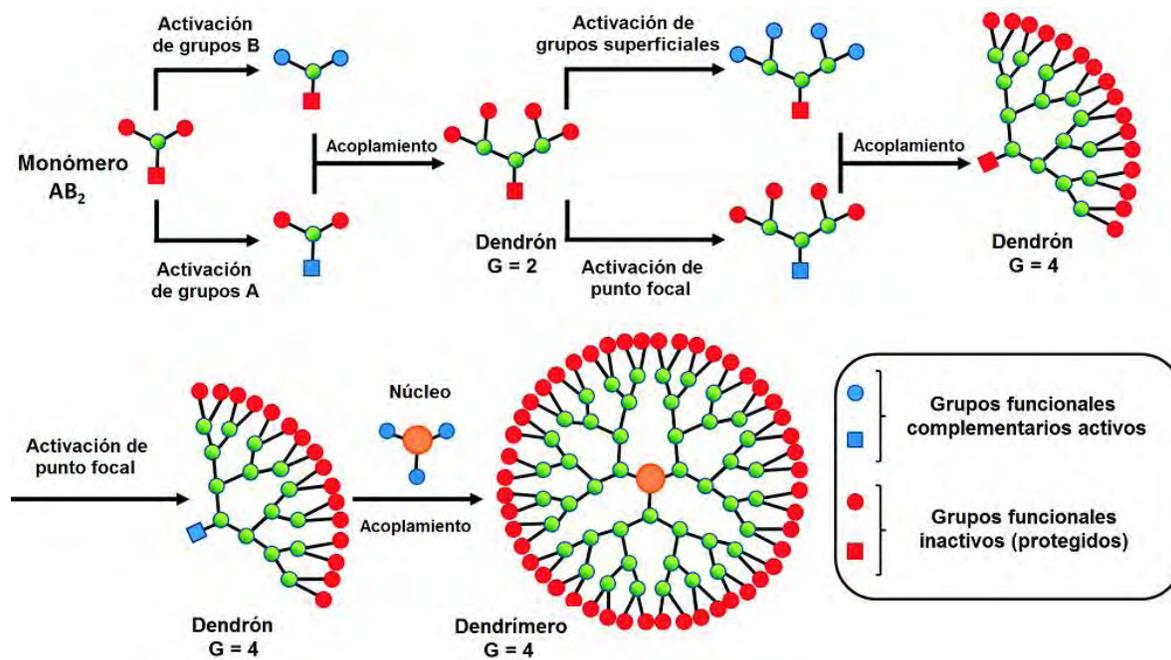


Figura 2.8 Método convergente para la síntesis de dendrímeros.

La mayor desventaja de este método radica en la limitación de obtención de dendrímeros de generaciones superiores, debido a imposibilidades de unión entre los dendrones y el núcleo provocadas por el impedimento estérico presentado por los mismos dendrones de mayores generaciones. Se conocen dendrímeros de hasta sexta generación obtenidos a partir de este método^{30,34}.

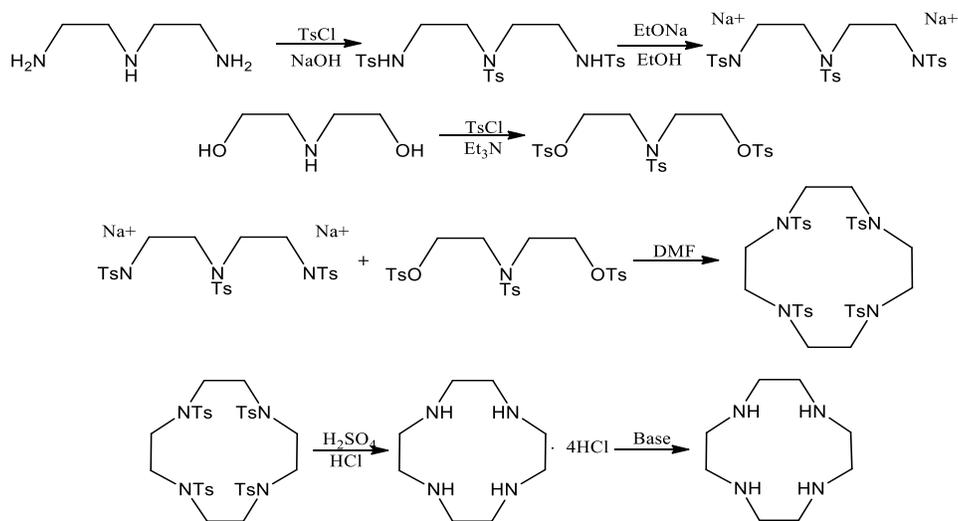
2.4. Cicleno

La química de los macrociclos se ha desarrollado al punto de convertirse en una de las áreas de investigación más activas y prometedoras de las ciencias químicas, ubicada en la interface entre la química, la física y la biología. Dentro de este campo de investigación, el macrociclo 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, conocido como cicleno, es usado ampliamente como un ligante macrocíclico; sus derivados pueden coordinarse con diversos cationes metálicos y exhibir características interesantes^{35,36}.

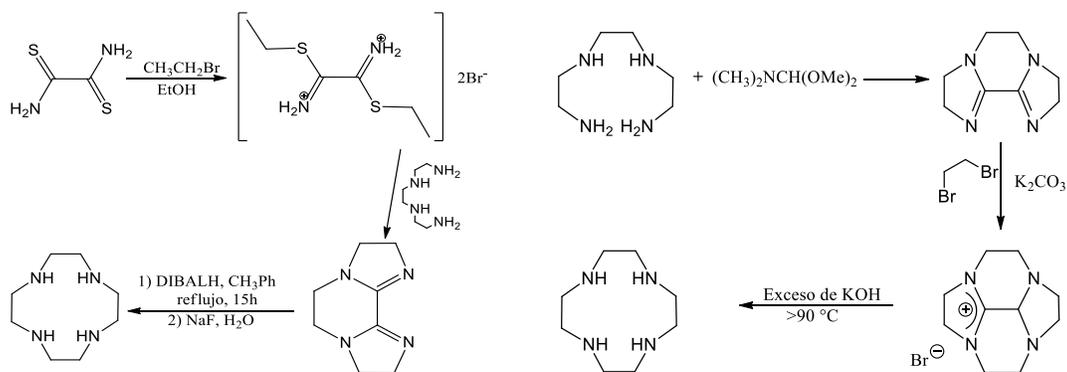
2.4.1. Síntesis

El cicleno fue sintetizado por vez primera en 1961 por Stetter y Mayer³⁷. Sin embargo, no fue sino hasta dos décadas después que se inició un interés en su estudio debido al descubrimiento de su habilidad, así como la de sus derivados funcionalizados mediante los átomos de nitrógeno, para formar quelatos con una amplia variedad de iones metálicos.

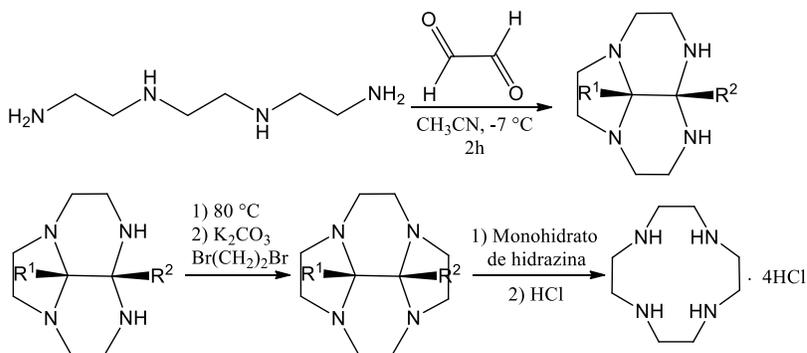
Diversas rutas sintéticas han sido reportadas en la literatura desde su primera obtención. Algunos de los procedimientos más utilizados se muestran en los **Esquemas 2, 3 y 4**.



Esquema 2. Método de Richman y Atkins para la síntesis de cicleno³⁸.



Esquema 3. Métodos de Weisman y Reed (izquierda)³⁹ y de Athey y Kiefer (derecha) para la síntesis de cicleno⁴⁰.



Esquema 4. Síntesis de cicleno vía la condensación de glioxal y trietilentetraamina^{41,42}.

2.4.2. Derivados

Debido a su estructura y su afinidad por cationes de metálicos alcalinos, el cicleno es considerado el análogo “aza” del éter corona. La adición de “brazos” coordinativos usualmente modifica la estabilidad de los compuestos de coordinación vía la cooperatividad macrociclo-brazo. Dado que el anillo de cicleno, generalmente, adopta una conformación cuadrada en la coordinación de metales, la funcionalización de los brazos puede organizar la topología apropiadamente, actuando como ligantes tridimensionales, de tal manera que puede ser lograda la coordinación octadentada de iones de metales alcalinos y lantánidos³⁵.

Los derivados de cicleno con cuatro brazos pueden usar diferente número de éstos para formar compuestos de coordinación estables. Estos compuestos exhiben diferentes modos de coordinación para diferentes tamaños de cationes metálicos: tetracoordinación para cationes pequeños; penta y hexacoordinación para cationes medianos; y octacoordinación para cationes grandes (**Figura 2.9**).

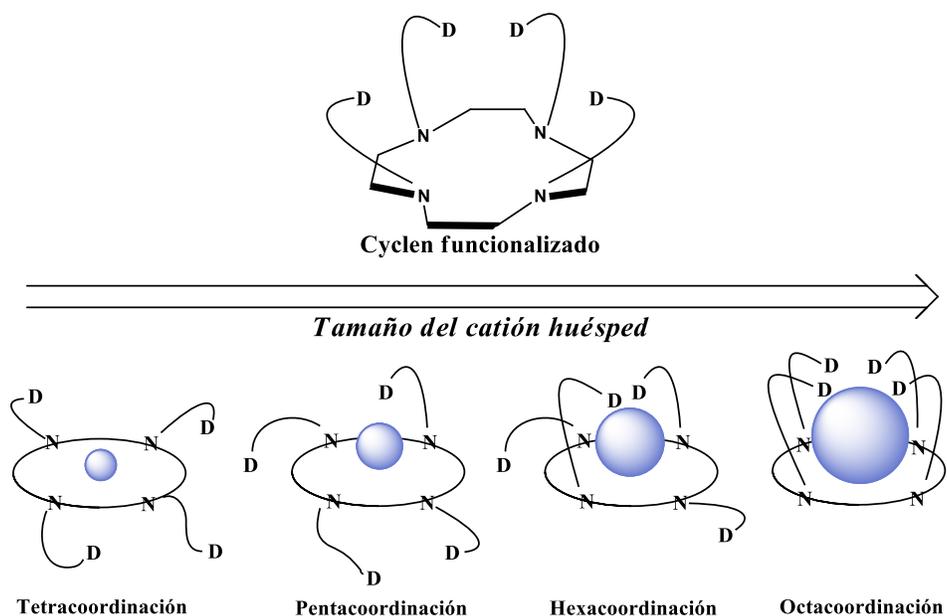


Figura 2.9 Modos de coordinación de los derivados del ciclen.

Poseen una mejor termodinámica y estabilidad cinética, lo cual reduce la potencial toxicidad de los agentes de resonancia magnética in vivo, los agentes quelantes macrocíclicos multidentados basados en cicleno son los más comúnmente usados actualmente⁴³, además tienen un rol importante en el desarrollo de agentes de contraste para tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computada de emisión de fotón (SPECT), o imagenología óptica^{44,45}.

Entre los derivados más sencillos del cicleno, DOTA (Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético) y DOTAM (1,4,7,10-

tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraamida) han recibido una especial atención (Figura 2.10).

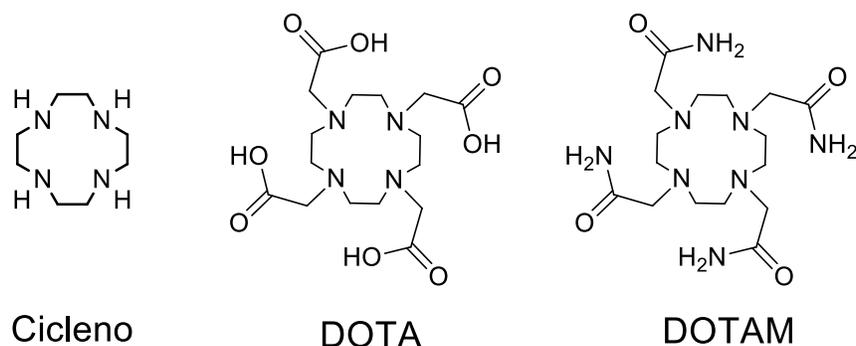


Figura 2.10 Estructuras de las moléculas ciclen y sus derivados funcionalizados DOTA y DOTAM.

2.4.2.1 DOTA

El ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético, también conocido como DOTA, es un derivado del cicleno. El acrónimo DOTA es utilizado tanto para el ácido tetracarboxílico como para sus bases conjugadas. En química de coordinación, el tetraácido es denotado como H₄DOTA y su derivado completamente desprotonado como DOTA⁴⁻. Muchos ligantes relacionados son referidos utilizando el acrónimo DOTA, a pesar de que estos derivados generalmente no son ácidos tetracarboxílicos o sus bases conjugadas.

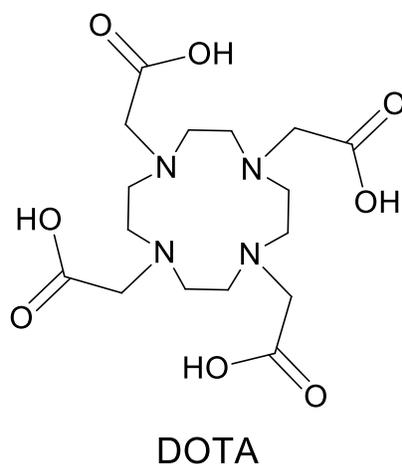


Figura 2.11 Estructura del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético (DOTA); uno de los derivados más importantes del cicleno.

Este compuesto consiste en un anillo central tetraaza de 12 miembros. Es un ligante octadentado con cuatro grupos amino y cuatro grupos carboxílicos. Los cuatro grupos amino secundarios presentes en el precursor cicleno han sido modificados reemplazando los protones por los grupos ácido carboxílico. El compuesto DOTA fue reportado por primera vez en 1976⁴⁷ exhibiendo la constante de formación más grande conocida, en ese momento, para la formación de quelatos con iones Ca^{2+} y Gd^{3+} .

Considerando la gran afinidad del compuesto DOTA por el ion Na^+ , los iones lantánidos trivalentes acapararon la atención y fueron considerados como huéspedes prometedores en compuestos de coordinación con este ligante, dado que sus radios iónicos son bastante similares a los del mismo Na^+ .⁴⁸ En la actualidad, existe un número considerable de publicaciones en la literatura referentes a la coordinación de iones lantánido a ligantes derivados de DOTA, que actúan como ligantes octadentados para estos cationes. Las combinaciones de centros reactivos de lantánidos con derivados de DOTA tienen aplicaciones prácticas en diversos campos: como agentes de contraste en imagenología por resonancia magnética (MRI)⁴⁹⁻⁵¹, en reconocimiento molecular^{52,53}, en catálisis⁵⁴ y en materiales luminiscentes^{52,55-57}, por citar sólo algunas.

2.5. Lantánidos

Los elementos que conforman a la serie de los lantánidos (Ln) poseen números atómicos que van del 57 al 71. Éstos van desde el lantano (La) hasta el lutecio (Lu). Con la inclusión del escandio (Sc) y el itrio (Y), los cuales pertenecen al mismo subgrupo, haciendo un total de 17 elementos conocidos como las “tierras raras”.



| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|--|--|--|---------------------------------------|--|---|---|--|---|--------------------------------------|---|--|--|
| 57 La Lanthanum 138.9055 | 58 Ce Cerium 140.116 | 59 Pr Praseodymium 140.90765 | 60 Nd Neodymium 144.24 | 61 Pm Promethium (145) | 62 Sm Samarium 150.36 | 63 Eu Europium 151.964 | 64 Gd Gadolinium 157.25 | 65 Tb Terbium 158.92534 | 66 Dy Dysprosium 162.500 | 67 Ho Holmium 164.93032 | 68 Er Erbium 167.259 | 69 Tm Thulium 168.93421 | 70 Yb Ytterbium 173.04 | 71 Lu Lutetium 174.967 |
|--|--------------------------------------|--|--|--|---------------------------------------|--|---|---|--|---|--------------------------------------|---|--|--|

Figura 2.12 Serie de los lantánidos (Ln).

El desarrollo del estudio de las “tierras raras” comenzó en 1787 cuando el teniente de artillería sueco Carl Axel Arrhenius descubrió un mineral pesado y negro en una cantera en las vecindades de Ytterby. Después de los análisis adecuados, el profesor Johan Gadolin, de la Universidad de Åbo (hoy Turku), estableció que el mineral contenía un nuevo elemento, el cual llamó itrio. Su reporte de 1794 en la revista Proceedings of the Swedish Academy of Sciences representa el primer artículo sobre las “tierras raras”. Por mucho tiempo, las tierras raras sólo fueron curiosidades de laboratorio, hasta que Carl Auer von Welsbach, descubridor del praseodimio y el neodimio, inició algunas aplicaciones en luminiscencia, al obtener dos patentes: la primera describía un manto de gas incandescente hecho de óxido de torio dopado con 1% de óxido de cerio tetravalente (1901); la segunda sobre la producción de piedras sílex a partir de una aleación de 30% hierro y 70% La, Ce, Nd y Sm (1903). Otro suceso en la historia de las tierras raras es el descubrimiento del fósforo emisor de luz roja $Y_2O_3:Eu$ a inicios del siglo XX por Georges Urbain en París. Sin embargo, la química de las tierras raras realmente comenzó en la década de 1960's cuando se comenzó a disponer de métodos eficientes de separación⁵⁸.

La química de coordinación de los lantánidos ha tenido un desarrollo lento desde su descubrimiento. Por mucho tiempo se pensó que los lantánidos poseían un número

de coordinación de seis, por analogía con muchos elementos transicionales 3d. Sin embargo, en 1939 fue publicada una estructura cristalina del bromato de neodimio, la cual reveló un número de coordinación de nueve. Posterior a esto, en la década de 1960's, análisis estructurales realizados en poliaminocarboxilatos confirmaron números de coordinación elevados, llegando a diez. Además de esto, otros descubrimientos ayudaron a estimular el interés en el campo de los lantánidos. El primero de ellos fue el descubrimiento en 1942, por S. I. Weissman⁵⁹, que en compuestos de coordinación con un centro metálico y ligantes β -dicetonas, fenolatos o salicilatos la luminiscencia puede ser activada mediante la absorción de los ligantes y una subsecuente transferencia de energía. Más adelante, se observaron compuestos de coordinación de Pr, Eu e Yb que son de ayuda para la elucidación de espectros de RMN (los llamados agentes de desplazamiento). En la década de 1980's, la química de coordinación de los lantánidos se convirtió definitivamente en una área mayor de investigación cuando se desarrollaron en Turku aplicaciones biomédicas de compuestos de coordinación de lantánidos en resonancia magnética (agentes de contraste basados en Gd) y ensayos de inmunidad mediante luminiscencia time-resolved⁶⁰.

2.5.1. Absorción

La mayoría de los iones trivalentes de la tierras raras poseen nula o muy débil absorción en el rango del visible⁶¹. Por ejemplo, las disoluciones acuosas ácidas de La^{3+} , Gd^{3+} , Yb^{3+} , y Lu^{3+} son incoloras. Es interesante notar que el color de las disoluciones de iones con la configuración electrónica $4f^n$ es usualmente similar a aquellas disoluciones de iones con la configuración $4f^{14-n}$ (**Figura 2.13**).

Ce (incoloro)
 Pr (verde brillante)
 Nd (rosa/rojo)
 Pm (desconocido)
 Sm (amarillo brillante)
 Eu (casi incoloro)
 Gd (incoloro)
 Tb (casi incoloro)
 Dy (amarillo brillante)
 Ho (café/amarillo)
 Er (rosa)
 Tm (verde brillante)
 Yb (incoloro)

Figura 2.13 Coloración de las disoluciones de la serie de los lantánidos.

El rasgo más interesante del espectro de absorción de los compuestos de lantánidos son las bandas características muy angostas, casi líneas, similares a aquellas observadas en los espectros para el caso de los iones libres. Esto se debe al hecho que los electrones 4f se encuentran efectivamente protegidos por las capas más externas de electrones 5s y 5p. Cualquier campo de fuerza (campo cristalino o campo coordinativo en cristales o compuestos de coordinación), producido por los elementos circundantes en un compuesto de coordinación, tiene poco efecto en los electrones de la capa 4f de los iones lantánidos. Este fenómeno también es conocido para los actínidos y, en menor proporción, para metales transicionales. Debido a esta protección, las posiciones energéticas de los niveles de energía de los sistemas electrónicos 4f prácticamente no se ven afectados, y las bandas son frecuentemente ensanchadas en muy ligera medida.

El espectro de absorción de los compuestos de coordinación de las tierras raras se encuentra principalmente determinado por los ligantes orgánicos.

En relación con los ligantes, los iones lantánidos pertenecen a la clasificación de ácidos duros de acuerdo a la designación de Pearson⁶². Los iones en esta clasificación se enlazan a bases duras, principalmente aquellas que contienen oxígeno y nitrógeno como átomos donadores. Como resultado de ello, los cationes trivalentes de las tierras raras tienen una fuerte tendencia a coordinarse con el agua.

Debido a que el número de hidratación de los iones lantánidos varía desde 8 a 9, el ligante de interés debería tener ocho o nueve átomos donadores para obtener un compuesto de coordinación libre de agua.

2.5.2. Emisión

En la década de 1940's, fueron observadas las emisiones de compuestos de coordinación de tierras raras y la investigación sobre este fenómeno ha recibido una creciente atención debido a las potenciales aplicaciones en comunicaciones ópticas, generación de nuevos displays y sensores⁶³⁻⁶⁶.



Figura 2.14 Emisión en el visible de compuestos de coordinación (de izquierda a derecha) de Tb(III), Eu(III), Dy(III) y Sm(III).

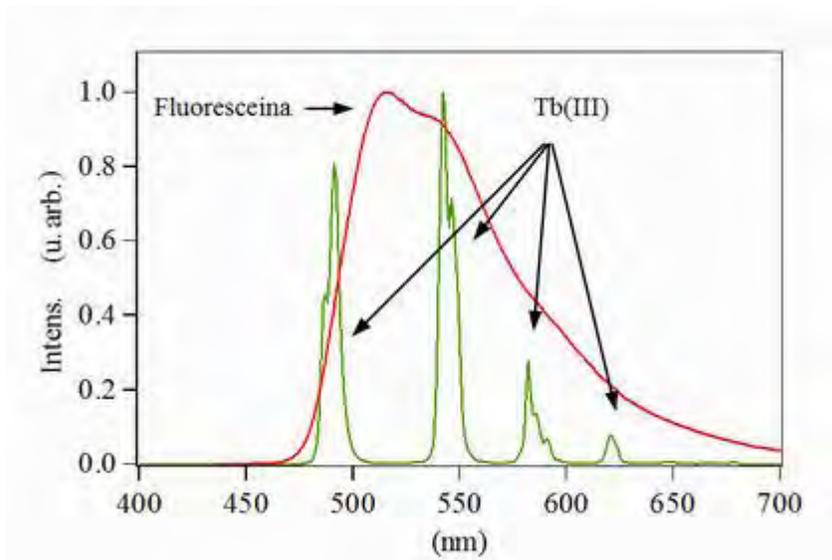


Figura 2.15 Comparación entre la emisión característica del Tb(III) y la emisión de la fluoresceína, un emisor típico orgánico.

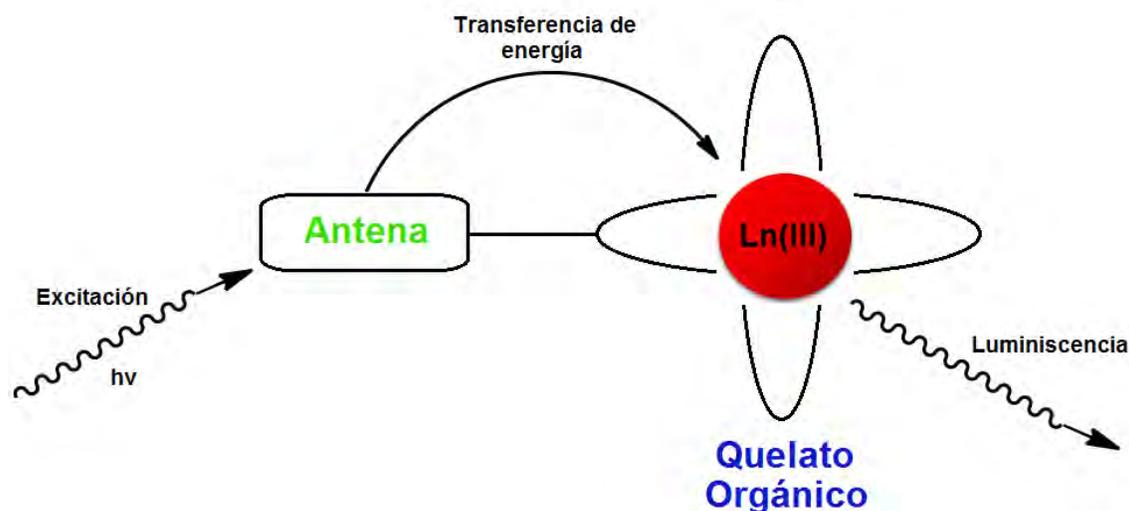
Algunos de los iones lantánidos y sus compuestos de coordinación orgánicos son conocidos por exhibir fotoluminiscencia en disolución y en el estado sólido, la cual está caracterizada por bandas de emisión angostas, tiempos de vida relativamente largos y una fuerte sensibilidad frente al *quenching* producido por vibraciones de alta frecuencia tales como la vibración O-H.

Debido a que la fuerza dipolar de las transiciones f-f está formalmente prohibida, típicamente estos coeficientes de extinción son del orden de $1 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ⁶⁷, una ruta alternativa usada ha sido la denominada sensibilización de la luminiscencia o efecto antena^{68,69}. Esto ocurre cuando el ion luminiscente se introduce en una matriz o se coordina a un ligante orgánico.

2.5.3. Sensibilización o efecto antena

Los iones lantánidos poseen propiedades únicas luminiscentes. Sin embargo, poseen coeficientes de absorción bajos, lo cual es un inconveniente mayor, ya que

la luminiscencia depende, además del rendimiento cuántico, de la cantidad de luz de excitación absorbida. Para poder eliminar esta desventaja, los iones lantánidos son usualmente excitados vía coordinación de una antena orgánica cromófora (el sensibilizador), el cual posee un coeficiente de absorción mucho mayor. El ligante generalmente es un sistema π -conjugado que puede absorber mejor la luz de excitación (debido a que sus coeficientes de extinción suelen ser muy altos en comparación)⁷⁰, y puede donar la energía de excitación hacia el ion lantánido resultando así en la población del estado luminiscente del ion y su subsecuente emisión de luz característica (**Esquema 5**).

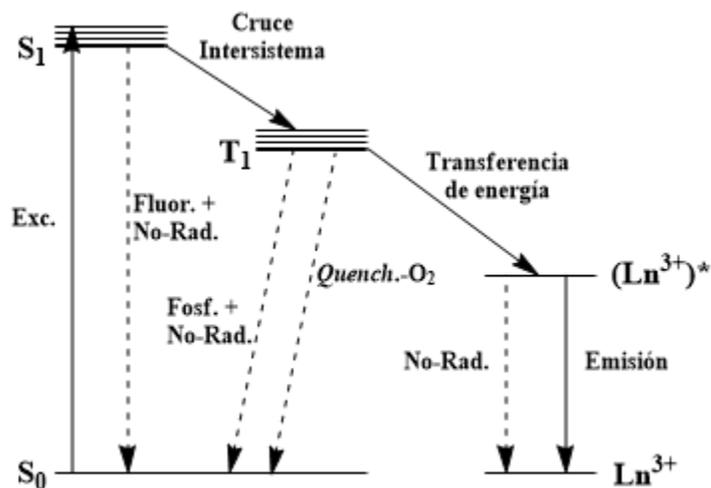


Esquema 5. Sensibilización de iones lantánidos mediante una antena molecular.

En 1990, Buono-cuore⁷¹ sugirió tres diferentes mecanismos para la transferencia energética intramolecular en compuestos de coordinación de lantánidos. En el primer caso, los ligantes del compuesto son excitados desde el estado basal (S_0) hacia su estado excitado singulete (S_1) mediante la absorción de luz. La energía es entonces transferida hacia su estado excitado triplete (T_1) mediante un cruce intersistema. La energía puede ser entonces transferida hacia el ion metálico, si los niveles de energía coinciden, y así los electrones del ion central son excitados.

Cuando los electrones regresan a su estado basal desde el estado excitado el compuesto de coordinación emite con la longitud de onda característica del ion central. En el segundo caso, los ligantes del compuesto de coordinación son excitados desde S_0 hacia S_1 y desde ese estado la energía absorbida puede ser transferida al ion central directamente sin pasar por el estado T_1 . Para el tercer caso, los ligantes del compuesto son excitados desde S_0 hacia S_1 y entonces la energía absorbida puede ser transferida de ida y vuelta entre los estados S_1 y T_1 y luego a los estados excitados, multiplicarse y, finalmente, transferirse al ion lantánido para excitarlo y después regresar al estado basal. Los compuestos de coordinación emiten entonces con su característica longitud de onda. Por lo tanto, el rendimiento de la emisión teórico, es de 100%.

Ha sido difícil demostrar sin lugar a dudas cuál estado es el responsable del proceso de transferencia de energía, debido a la falta de información sobre la emisión desde los estados excitados del ligante coordinado y las dificultades en determinar los espectros de absorción triplete-triplete localizados en el ligante de compuestos de coordinación de lantánidos. Todo el trabajo experimental parece apoyar el primer caso, mostrado en el **Esquema 6**⁷²⁻⁷⁴. En éste también se ilustran los procesos en competencia con la transferencia de energía en compuestos de coordinación de lantánidos: fluorescencia de la antena, la cual compite con el cruce intersistema, y *quenching* del estado triplete por el oxígeno molecular disuelto, el cual compite con la transferencia de energía hacia el ion lantánido.



Esquema 6. Modelo fotofísico propuesto por Buonocore⁷¹ describiendo los principales procesos en competencia con la sensibilización o efecto antena.

Dado que la eficiencia de este proceso de transferencia de energía es alta, esta manera de excitación indirecta es más eficiente que la excitación directa del ion lantánido. Además, la longitud de onda de excitación puede ser modulada mediante la incorporación de cromóforos apropiados, permitiendo excitación por luz visible.

De acuerdo a las propiedades de la emisión, diferentes autores dividen los compuestos de coordinación de las tierras raras en distintos grupos. Una de las clasificaciones más usada es la de los cuatro grupos siguientes⁶¹:

1. $\text{Sm}^{3+}(4f^5)$, $\text{Eu}^{3+}(4f^6)$, $\text{Tb}^{3+}(4f^8)$ y $\text{Dy}^{3+}(4f^9)$;
2. $\text{Pr}^{3+}(4f^2)$, $\text{Nd}^{3+}(4f^3)$, $\text{Ho}^{3+}(4f^{10})$, $\text{Er}^{3+}(4f^{11})$, $\text{Tm}^{3+}(4f^{12})$ e $\text{Yb}^{3+}(4f^{13})$;
3. $\text{Sm}^{2+}(4f^6)$, $\text{Eu}^{2+}(4f^7)$, $\text{Yb}^{2+}(4f^{14})$ y $\text{Ce}^{3+}(4f^1)$;
4. $\text{Sc}^{3+}(4f^0)$, $\text{Y}^{3+}(4f^0)$, $\text{La}^{3+}(4f^0)$, $\text{Gd}^{3+}(4f^7)$ y $\text{Lu}^{3+}(4f^{14})$.

Para el primer grupo, las emisiones originadas por la transición de los electrones 4f desde el estado excitado más bajo hacia los estados basales y la emisión corresponde a la región del visible. La probabilidad de que ocurran estas transiciones son relativamente altas y emisiones intensas pueden ser observadas. Los tiempos de vida de estas emisiones son de la escala de microsegundos o milisegundos. Para el segundo grupo, los niveles energéticos de estos iones se encuentran muy cercanos unos de otros. Debido a esto, las emisiones se encuentran usualmente en la región del infrarrojo y sus intensidades son más débiles que las pertenecientes al primer grupo por varios órdenes de magnitud. Todos los iones en el tercer grupo existen en estados de oxidación más bajos y sus emisiones se originan por las transiciones d-f y no f-f, lo cual mostraría bandas de emisión más anchas. Obviamente, los iones en el último grupo presentan configuraciones electrónicas estables, esto es, sus orbitales 4f se encuentran o bien “vacíos”, “semillenos” o “llenos”. Por lo tanto, no ocurre ninguna transición f-f excepto en el caso de los compuestos de coordinación de gadolinio, los cuales emiten en la región del ultravioleta. Sin embargo, los compuestos de coordinación de estos iones a veces emiten cuando se coordinan a ellos los ligantes adecuados. En estos casos, la emisión es causada por la emisión del ligante.

2.6. Pireno

El pireno es un cromóforo muy atractivo debido a sus propiedades ópticas únicas tales como el largo tiempo de vida en el estado excitado, alto rendimiento cuántico de fluorescencia⁷⁶, excepcional distinción entre las bandas de fluorescencia de monómero y excímero, y la alta sensibilidad de su espectro de excitación a cambios en su microambiente.⁷⁷ Gracias a esta atractiva combinación de propiedades, el pireno se ha convertido una de las moléculas orgánicas más estudiadas en términos de sus propiedades fotofísicas y ha sido ampliamente utilizado como sonda molecular para el marcado de macromoléculas.

Las propiedades de fluorescencia del pireno han sido utilizadas durante los últimos 50 años en la investigación de polímeros solubles en agua, haciendo del pireno la molécula más usada en el mercado de polímeros y su estudio mediante espectroscopía de fluorescencia.¹¹

El pireno también se emplea frecuentemente como sonda para medir propiedades de micelas surfactantes,^{18,77,78} vesículas de fosfolípidos, agregados surfactante/polímero y el empaquetamiento en dendrímeros.¹⁷ La tendencia del pireno y sus derivados para formar excímeros ha sido ampliamente empleada en la obtención de estructuras supramoleculares y para analizar las propiedades estructurales de sistemas macromoleculares. Los marcados con pireno han sido utilizados extensivamente en estudios estructurales de proteínas y péptidos,^{79,80} así como en reconocimiento de ADN⁸¹⁻⁸³ e investigación de membranas lipídicas.⁸⁴

El cambio en la intensidad de la fluorescencia de excímero refleja cambios en el microambiente de la molécula marcada. Además, puede ser utilizada para detectar moléculas huésped tales como gases (O₂ o N₂), moléculas orgánicas, metales, u otros analitos diversos.⁸⁵⁻⁸⁸

2.6.1. Propiedades fotofísicas

El pireno presenta un espectro de absorción con tres señales características: la primera de ellas alrededor de 243 nm, la segunda alrededor de 270 nm y la tercera alrededor de 335 nm. Estas señales corresponden a las transiciones S₀→S₄, S₀→S₃ y S₀→S₂, respectivamente. Una última señal puede ser observada en 372 nm. Esta señal corresponde a la transición S₀→S₁. Sin embargo, dicha transición se encuentra prohibida por simetría y por tanto sólo se aprecia a concentraciones muy elevadas (**Figura 2.16**).

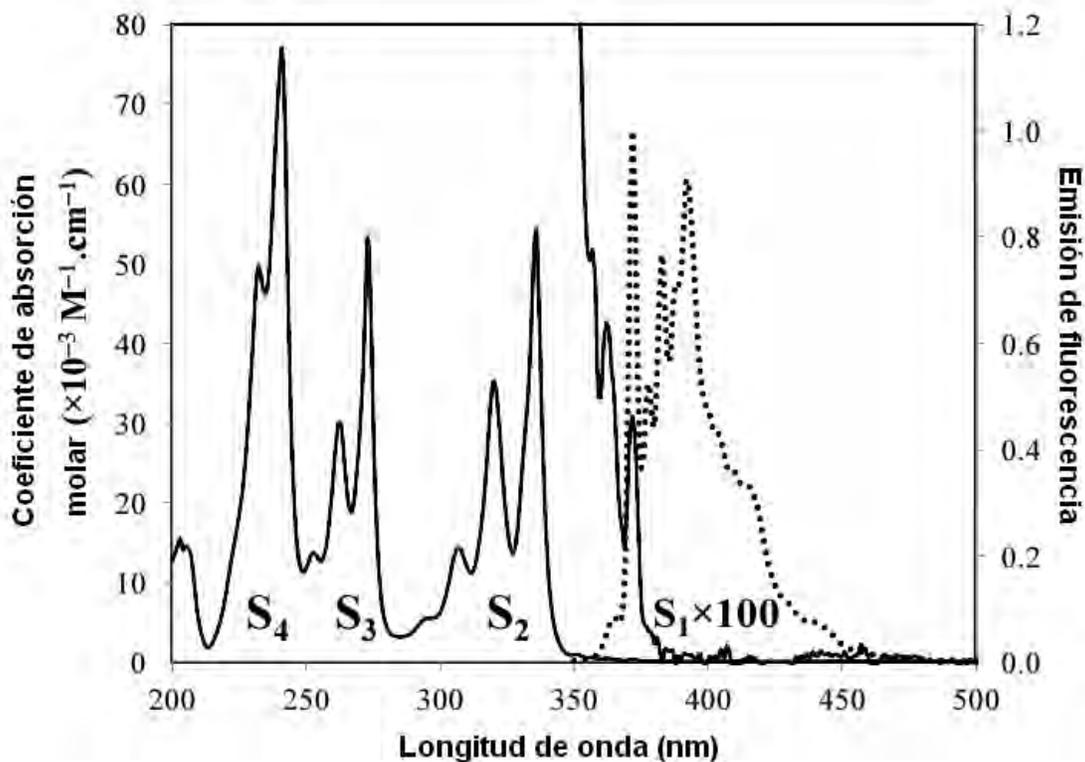


Figura 2.16 Espectro de absorción y de fluorescencia del pireno en THF ($[Py]=2.5 \times 10^{-6} M$ y $\lambda_{ex}=335 nm$).¹⁵

A pesar de su bajo coeficiente de extinción molar (ϵ_{Py}) a la longitud de onda correspondiente a la transición $S_0 \rightarrow S_1$, el pireno muestra un valor relativamente grande de ϵ_{Py} para la transición $S_0 \rightarrow S_2$ en su espectro de absorción, generalmente alrededor de $45,000 (\pm 10,000) M^{-1}cm^{-1}$ dependiendo del disolvente y del derivado de pireno de que se trate. Considerando estos dos mismos factores, la banda correspondiente a la transición $S_0 \rightarrow S_2$ comúnmente se encuentra localizada entre 335 y 345 nm y la excitación a esas longitudes de onda, alejadas de la emisión del pireno, minimiza la distorsión en el espectro de fluorescencia del mismo debida a la dispersión de luz. Lo anterior resulta benéfico cuando se trata de macromoléculas marcadas con pireno que, debido a su gran tamaño presentan precisamente dispersión de luz.^{11,15}

El pireno usualmente exhibe una banda de emisión en 390 nm ($\lambda_{ex}=345 nm$) correspondiente a la transición $S_1 \rightarrow S_0$. Dicha transición se lleva a cabo con un

rendimiento cuántico de alrededor del 32% ($\phi=0.32$ para una disolución de pireno en ciclohexano).

El pireno y sus derivados poseen tiempos de vida de varios cientos de nanosegundos, mucho mayores que cualquier otro fluoróforo conjugado. Gracias a este tiempo de vida, relativamente largo, se tiene una ventana de tiempo suficientemente amplia para probar fenómenos fotofísicos que ocurren desde algunas decenas de picosegundos hasta varios cientos de nanosegundos. Hablamos de un rango de cobertura de cinco órdenes de magnitud.

El amplio uso del pireno y sus derivados como marcador fluorescente para la caracterización de macromoléculas de diversos tamaños y arquitecturas se debe, principalmente, a su habilidad para formar excímeros.

2.6.2. Excímeros

Cuando un fluoróforo en estado excitado entra en contacto con un fluoróforo en estado fundamental (ambos de la misma naturaleza) el resultado es la formación de un complejo excitado llamado *excímero* (de la contracción de las palabras inglesas *excited dimer*).⁷⁶ Si los fluoróforos en contacto son diferentes entre ellos, entonces el complejo excitado generado se denomina *exciplejo* (de la contracción de las palabras inglesas *excited complex*). Muchas moléculas cíclicas conjugadas pueden presentar formación de excímeros. Sin embargo, de entre ellos el pireno es considerado uno de los más sobresalientes.

La formación de excímeros y exciplejos son procesos controlados por difusión. Por lo tanto, los efectos fotofísicos son detectados a concentraciones relativamente altas de las especies fluoróforas, tales que un número suficiente de colisiones puedan ocurrir durante el tiempo de vida del estado excitado (**Figura 2.17**).²⁸

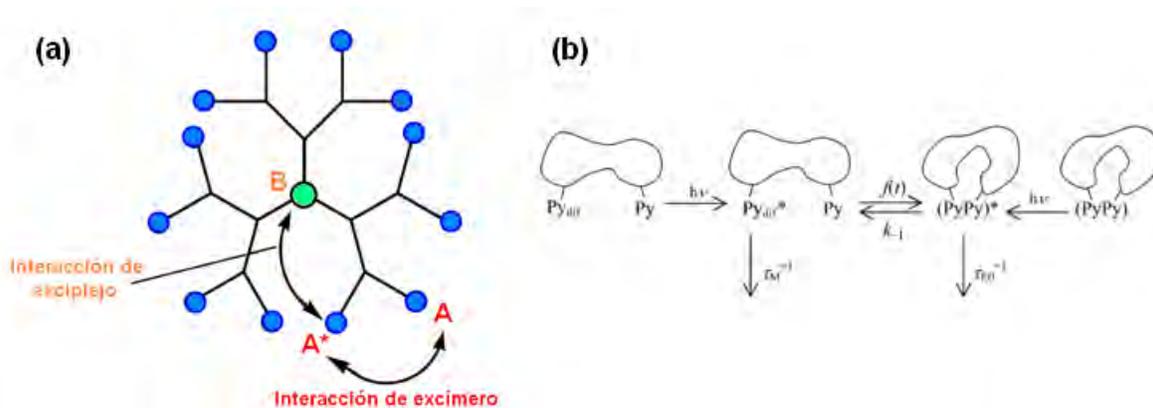


Figura 2.17 a) Diagrama esquemático de las interacciones de excímero y excíplejo en un dendrímero; b) formación de excímero entre grupos pireno unidos covalentemente a una macromolécula.¹⁶

Para que pueda llevarse a cabo la formación de un excímero, es necesario que los dos fluoróforos se encuentren distanciados lo suficiente en el momento en que la absorción de luz se lleve a cabo, así la energía de excitación se encontrará localizada en uno de ellos. Esta molécula excitada da lugar a una emisión de “monómero”. Si es observada una emisión de excímero, esto indica que se ha llevado a cabo un encuentro por difusión entre ambos fluoróforos y el dímero excitado es denominado “excímero dinámico”. Existen ocasiones en las que se observa una emisión similar a la emisión de excímero, pero no existe evidencia que los fluoróforos se encontraran separados cuando se llevó a cabo la absorción de luz. Esto es, dos fluoróforos se encontraban previamente asociados en el estado basal. Estas especies se conocen como “excímeros estáticos”. Ambas emisiones pueden parecer idénticas, no obstante, si se realiza un experimento de resolución temporal, se puede distinguir entre ambas emisiones, ya que se observa el crecimiento de la emisión correspondiente a los excímeros dinámicos, pero no hay aumento en la emisión de excímero estático.²⁸

Cuando dos monómeros se encuentran unidos por una cadena flexible, pueden formarse excímeros intramoleculares. Este proceso requiere de una aproximación estrecha entre las dos moléculas vía rotaciones internas durante el tiempo de vida del estado excitado.²⁸ Fue en 1954 que Förster y Kasper reportaron la primera observación de excímeros intramoleculares en una disolución de pireno.⁸⁹

Debido a que la formación de excímeros requiere que dos fluoróforos entren en contacto, la magnitud y velocidad de la formación de excímeros refleja la dinámica interna de la macromolécula a la que se encuentran unidos covalentemente los fluoróforos.

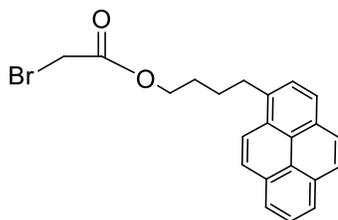
3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

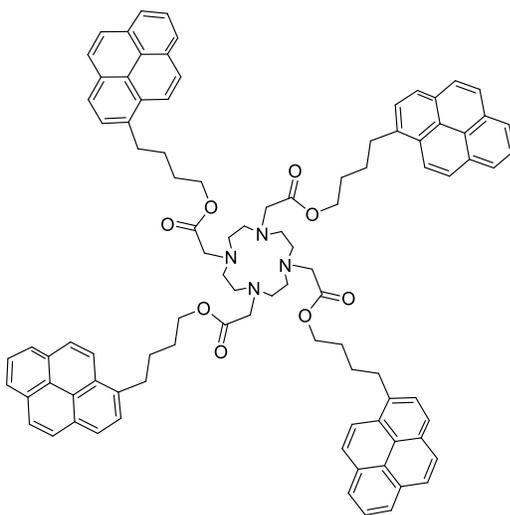
Sintetizar, caracterizar y estudiar las propiedades fotofísicas de nuevos dendrímeros con unidades periféricas pireno y núcleo de ciclen metalado.

3.2. Objetivos Particulares

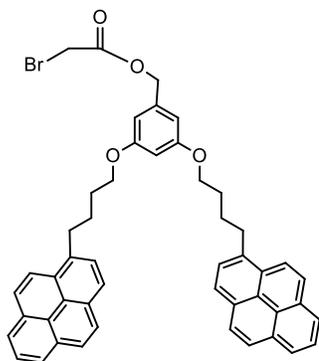
- Sintetizar el dendrón de generación cero $\text{Py}_1\text{G}_0\text{BrAc}$



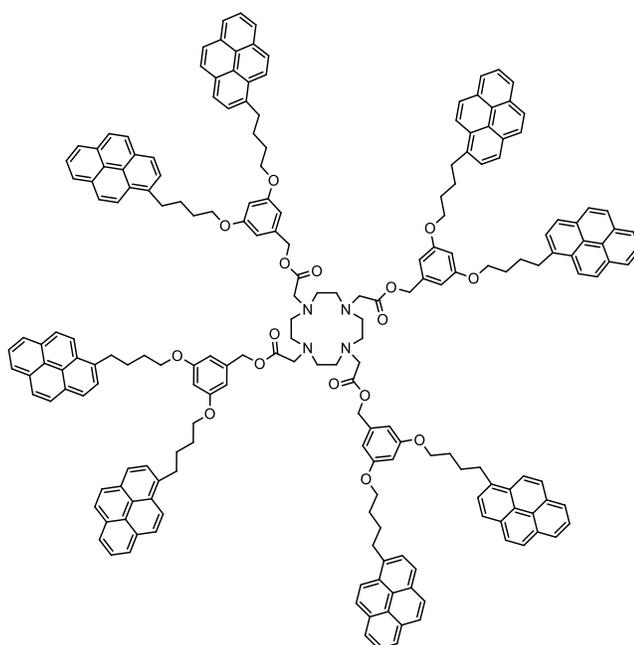
- Sintetizar el dendrímero de generación cero marcado con 4 unidades pireno y núcleo de ciclen $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$



- Sintetizar el dendrón de primera generación $\text{Py}_2\text{G}_1\text{BrAc}$



- Sintetizar el dendrímtero de primera generación marcado con 8 unidades pireno y núcleo de ciclen $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$



- Caracterizar los nuevos compuestos obtenidos (dendrones y dendrímteros) mediante FTIR, RMN- ^1H y ^{13}C
- Caracterizar los compuestos dendríticos $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ y $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ mediante espectrometría de masas
- Llevar a cabo los estudios correspondientes de absorción en el UV-vis a los compuestos dendríticos $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ y $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$

- Realizar estudios de emisión de fluorescencia a los compuestos dendríticos Py₄G₀DOTA y Py₈G₁DOTA
- Realizar titulaciones fluorimétricas utilizando diferentes iones lantánidos

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis

Se desarrolló la síntesis de una nueva serie de compuestos dendríticos tipo Fréchet (G_0 y G_1), que contienen unidades de pireno en la periferia y diferentes iones metálicos (lantánidos) coordinados al núcleo de ciclen. El diseño de este tipo de compuestos fue realizado con la finalidad de estudiar el proceso de transferencia de energía (FRET) desde los grupos donadores (pireno) hacia el grupo aceptor (ion metálico).

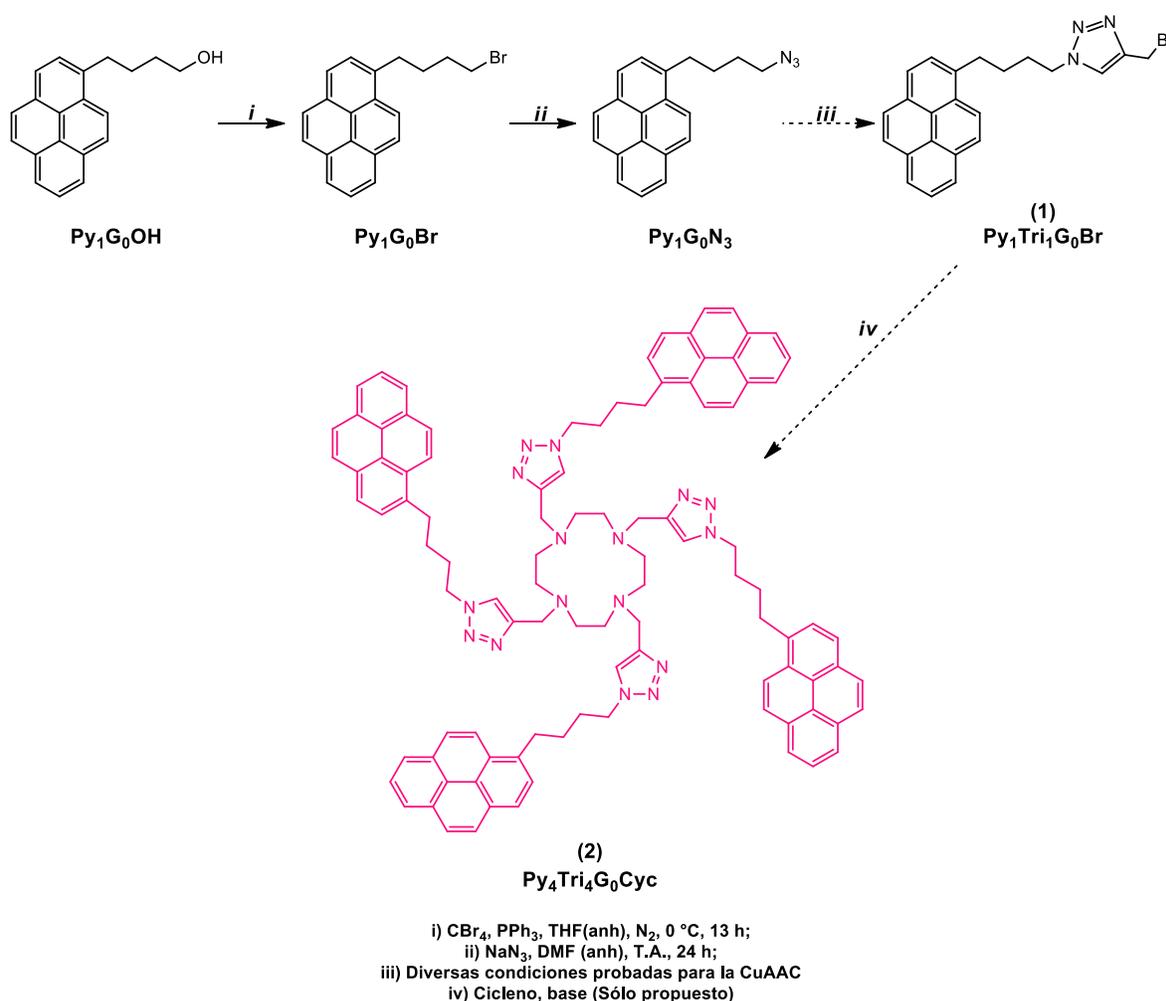
Considerando los elevados números de coordinación presentados por los iones lantánidos, que van desde 8 hasta 12, se propuso agregar diferentes funcionalidades a los dendrones durante su síntesis, para así obtener un dendrímero octadentado capaz de coordinar dichos iones. Así, fueron considerados dos diferentes grupos funcionales: los grupos triazol y éster.

Función triazol

Py₄Tri₄G₀Cyc (2)

La técnica utilizada para la obtención de dendrones funcionalizados con grupos triazol fue la reacción conocida como “Cicloaddición de Azida-Alquino Catalizada por Cobre” (CuAAC por sus siglas en inglés). Ésta pertenece al conjunto de reacciones que forman la llamada “Química Click”, las cuales siguen el concepto de ser reacciones que presentan rendimientos altos, con un amplio alcance, que crean sólo subproductos que pueden ser eliminados fácilmente sin la necesidad del uso de cromatografía. Estas reacciones son estereoespecíficas, sencillas de llevar a cabo y se pueden realizar en disolventes de fácil eliminación o benignos. Es por todo lo anterior que se seleccionó tanto el grupo funcional por obtener, como la técnica para lograrlo. De esta manera, se comenzó por intentar la funcionalización de los dendrones y posteriormente unirlos al núcleo de cicleno, para así formar el dendrímero de generación cero Py₄Tri₄G₀Cyc de acuerdo a la propuesta mostrada

en el **Esquema 7**. Es importante mencionar esta estrategia para la obtención del dendrón funcionalizado fue elegida sobre la funcionalización del núcleo, ya que todos los intermediarios precursores contendrían pireno, con lo cual el seguimiento de las reacciones mediante TLC sería mucho más sencillo al utilizarse luz ultravioleta como revelador. Para la estrategia de la funcionalización del núcleo no sería posible seguir la reacción por TLC debido a la ausencia de cromóforo, siendo necesario usar un agente revelador químico.



Esquema 7. Primera aproximación sintética propuesta para la obtención del dendrímico de generación cero $\text{Py}_4\text{Tri}_4\text{G}_0\text{Cyc}$ (2)

La síntesis del compuesto precursor $\text{Py}_1\text{G}_0\text{Br}$ se realizó siguiendo el procedimiento antes utilizado en nuestro grupo de investigación⁹⁰. Una vez purificado el compuesto precursor, se realizó una reacción de azidación entre un equivalente de éste y un equivalente de azida de sodio en DMF anhidra durante 24 horas a temperatura ambiente para obtener la azida orgánica correspondiente $\text{Py}_1\text{G}_0\text{N}_3$. La azida de sodio fue manipulada considerando los cuidados apropiados, debido a que es un potencial explosivo a altas temperaturas. Para la síntesis del dendrón de generación cero $\text{Py}_1\text{Tri}_1\text{G}_0\text{Br}$ (**1**), se intentó llevar a cabo la reacción de CuACC, probando con diversas condiciones listadas en la **Tabla 3**.

Tabla 3 Condiciones de reacción utilizadas en el intento de obtención de dendrones funcionalizados con grupos triazol vía reacciones “click”.

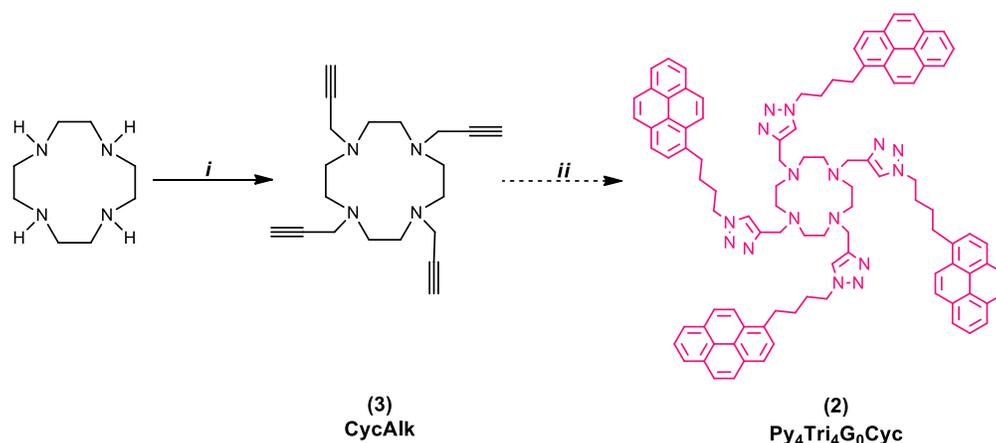
| Entrada | Alquino utilizado | Disolvente | Fuente de Cobre | Agente Reductor | Condiciones de reacción | Resultado de la reacción |
|---------|-----------------------|---------------------------------|-----------------|--------------------|---|--------------------------|
| 1 | Bromuro de propargilo | THF | CuSO_4 | Ascorbato de sodio | Atmósfera de aire. Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 2 | Bromuro de propargilo | THF | CuSO_4 | Ascorbato de sodio | Atmósfera inerte (N_2). Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 3 | Alcohol propargílico | THF/ H_2O (1:1) | CuSO_4 | Ascorbato de sodio | Atmósfera inerte (N_2). Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 4 | Bromuro de propargilo | DMF (anh) | CuI | | DBU. Atmósfera inerte (N_2). Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 5 | Bromuro de propargilo | DMF (anh) | CuI | | DBU. Atmósfera | No reaccionó |

| | | | | | | |
|-----------|-----------------------|------------------------------------|---|--------------------|---|--|
| | | | | | inerte (N ₂). 50 °C. 24 horas. | |
| 6 | Bromuro de propargilo | THF | [CuBr(PPh ₃) ₃] | | TEA. Atmósfera inerte (N ₂). 60 °C. 12 horas. | Se produjo la sal de amonio correspondiente a la reacción de sustitución entre bromuro de propargilo y TEA |
| 7 | Alcohol propargílico | Sin disolvente | [CuBr(PPh ₃) ₃] | | Atmósfera inerte (N ₂). Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 8 | Alcohol propargílico | DMF (anh) | [CuBr(PPh ₃) ₃] | | Atmósfera inerte (N ₂). Temperatura ambiente. 96 horas. | Reaccionó |
| 9 | Bromuro de propargilo | tBuOH/H ₂ O (1:1) | CuSO ₄ | Ascorbato de sodio | Atmósfera inerte (N ₂). Temperatura ambiente. 96 horas. | Reaccionó |
| 10 | Bromuro de propargilo | DMF (anh) | [CuBr(PPh ₃) ₃] | | Atmósfera inerte (N ₂). 50° C. 96 horas. | Reaccionó |
| 11 | Bromuro de propargilo | THF/H ₂ O/tBuOH (1:1:1) | CuSO ₄ | Ascorbato de sodio | Atmósfera inerte (N ₂). Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 12 | Bromuro de propargilo | THF/H ₂ O (1:1) | CuSO ₄ | Ascorbato de sodio | Atmósfera inerte (N ₂). Temperatura ambiente. 24 horas. | No reaccionó |
| 13 | Alcohol propargílico | THF/H ₂ O (1:1) | CuSO ₄ | Ascorbato de sodio | Atmósfera inerte (N ₂). Temperatura | No reaccionó |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|------------------------|--|
| | | | | | ambiente. 24 horas. | |
|--|--|--|--|--|------------------------|--|

La **entrada 6** de la **Tabla 3** muestra las condiciones en cuya reacción se observó la formación de un precipitado blanco, que después de la realización del análisis mediante ^1H RMN se pudo concluir que se trataba de la sal de amonio correspondiente a la reacción de sustitución entre bromuro de propargilo y la trietilamina, por lo que se decidió no utilizar esta base en futuras reacciones y optar por una amina estéricamente más impedida. En las **entradas 8, 9 y 10** se muestran los conjuntos de condiciones de reacción que llevaron a la obtención de productos. Mediante TLC se pudo observar la generación de productos, cuyo r_f no coincidía con el r_f perteneciente a la pirenbutaazida ($\text{Py}_1\text{G}_0\text{N}_3$), y comparando el producto generado en la **entrada 8** con aquél producido en la **entrada 9** se puede observar de igual manera un r_f distinto para ambos. Entre las **entradas 9 y 10**, el r_f fue el mismo. Esto se tomó como prueba de que los productos de reacción deseados fueron obtenidos. No obstante, el estudio de ^1H RMN no fue concluyente presentando la imposibilidad de asignación adecuada de las señales correspondientes al grupo triazol para los tres casos. La purificación de los productos también demostró ser relativamente complicada al necesitar de varios pasos para obtener un resultado satisfactorio. Las entradas restantes de la **Tabla 3** muestran las condiciones utilizadas en reacciones en las que no se observó reacción.

Considerando todas las dificultades, tanto de la síntesis como de la purificación, se optó por seguir una estrategia diferente: la completa funcionalización del núcleo de ciclen para obtener el producto tetraalquino y su subsecuente reacción de cicloadición de azida-alquino con $\text{Py}_1\text{G}_0\text{N}_3$ (**Esquema 8**).



- i) Bromuro de propargilo, DIPEA, DCM (anh), N₂, T.A.;
 ii) Diversas condiciones probadas para la CuAAC.

Esquema 8. Segunda aproximación sintética propuesta para la obtención del dendrímoro de generación cero Py₄Tri₄G₀Cyc (2)

En un primer paso, se inició por preparar una disolución de tetraclorhidrato de cicleno en DCM, utilizando DIPEA como base, a reflujo durante 5 horas. Esto para obtener el compuesto ciclen (núcleo del dendrímoro). Una vez realizado esto, se llevó a cabo una reacción entre un equivalente de ciclen y 4 equivalentes de bromuro de propargilo, utilizando DIPEA, a temperatura ambiente. Se determinó el fin de la reacción después de 2 horas mediante TLC. En este punto fue muy importante cuidar la temperatura de reacción, ya que a temperaturas mayores a la ambiente se encontró que no se genera ningún producto, debido a la volatilidad y alta reactividad del bromuro de propargilo, que a altas temperaturas escapa de la mezcla de reacción antes de reaccionar. El crudo de la reacción se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante columna cromatográfica empacada con alúmina neutra y eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (0.5%). Se obtuvo el producto **(3)** con un rendimiento del 33%. Este compuesto fue caracterizado mediante ¹H RMN. El siguiente paso consistió en realizar una reacción “click” entre el compuesto **(3)** y azida correspondiente para formar el dendrímoro de generación cero Py₄Tri₄G₀Cyc. En esta ocasión fueron probadas dos diferentes condiciones de reacción. La primera de ellas consistió en utilizar como fuente de Cu(I) catalizador el compuesto de coordinación

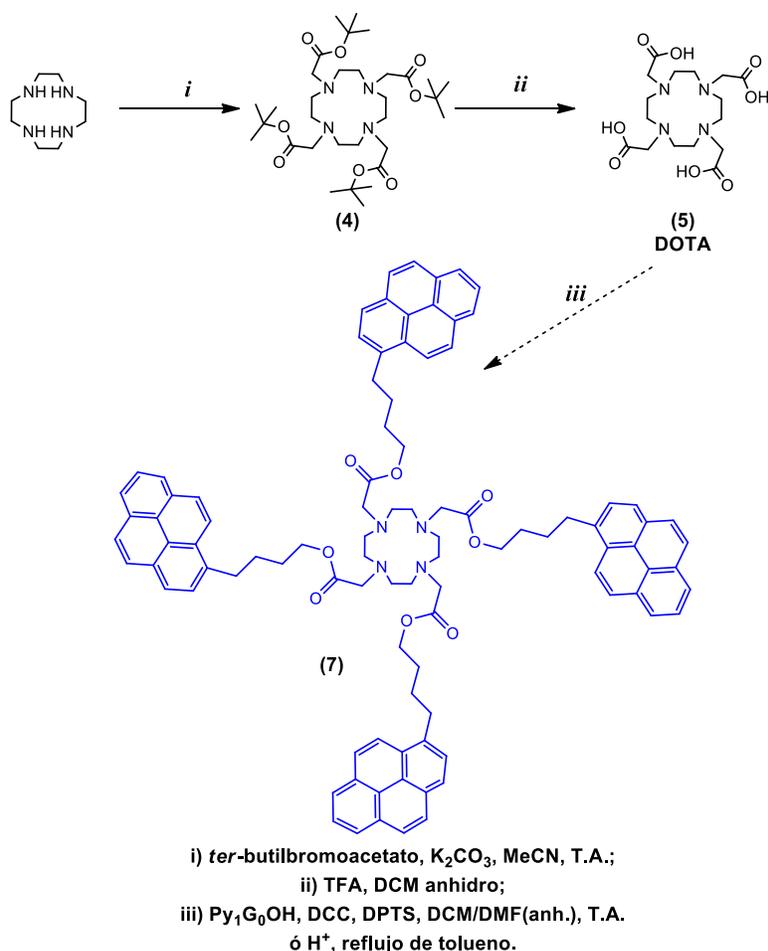
[CuBr(PPh₃)₃], como disolvente THF anhidro, y como base TEA. La mezcla de reacción se calentó a 60°C. La presencia de un precipitado verde dio indicios de un posible compuesto de coordinación entre el cicleno y el Cu(II), que puede formarse al oxidarse el Cu(I) proveniente de [CuBr(PPh₃)₃]. En TLC se pudo apreciar la presencia de varios compuestos, de los cuales uno de ellos, fue identificado como PPh₃, proveniente del catalizador de cobre. A su vez, después de realizar extracciones con DCM/H₂O y una posterior columna cromatográfica, los estudios de ¹H RMN no arrojaron evidencia de la presencia del producto deseado. Se cambiaron las condiciones de reacción, utilizando esta vez las condiciones típicas para este tipo de cicloadiciones, esto es, CuSO₄ como fuente de cobre, ascorbato de sodio como agente reductor, DMF anhidra como disolvente a temperatura ambiente por 72 horas. Mediante TLC se determinó la presencia de materia prima y de un producto, el cual fue aislado mediante columna cromatográfica, pero de igual manera que en los casos presentados en la **Tabla 3**, no fue posible obtener una caracterización clara y contundente de la naturaleza del producto obtenido.

Debido a todas las dificultades anteriormente expuestas, que imposibilitaron la obtención de un compuesto dendrítico con la función triazol en sus dendrones, se continuó con la investigación para obtener un dendrímero funcionalizado con grupos carbonilos de éster, para probar la coordinación correspondiente de iones lantánidos.

Función éster

Py₄G₀DOTA (7)

La primera aproximación sintética propuesta para la obtención del dendrímero (7) se muestra en el **Esquema 9**.

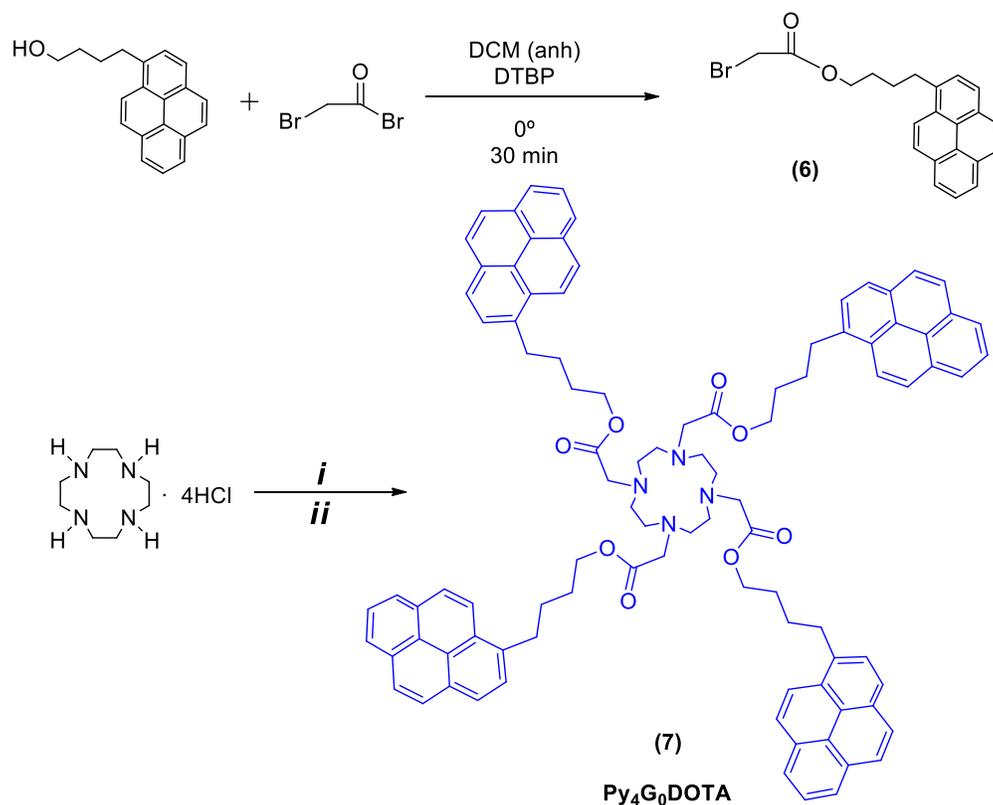


Esquema 9. Primera propuesta de síntesis para el dendrímico de generación cero Py_4G_0DOTA (4)

Se hizo reaccionar un equivalente de cicleno con cuatro equivalentes de *ter*-butilbromoacetato a temperatura ambiente, en acetonitrilo (MeCN) anhidro y utilizando K_2CO_3 como base. El reactivo *ter*-butilbromoacetato fue adicionado gota a gota durante 30 minutos. La reacción fue monitoreada mediante TLC y se determinó su finalización después de 90 minutos. El producto de la reacción DOTABoc (4) fue purificado mediante una columna flash empacada en sílica gel, utilizando como eluyente DCM/MeOH (2%). El uso de una columna flash para la purificación del producto se debió a que este tipo de compuestos puede presentar ciclizaciones si su tiempo en disolución, o en contacto con sílica, es prolongado. El compuesto (4) fue obtenido de manera cuantitativa. Se realizó una reacción de desprotección al compuesto (4), adicionando ácido trifluoroacético (TFA) en DCM

en una relación 1:1 a temperatura ambiente. La reacción finalizó después de 12 horas. Se evaporó el disolvente mediante presión reducida, para obtener un compuesto blanco y con una ligera tonalidad rosada. Éste se purificó mediante la adición y evaporación de 10 mL de éter etílico, tres veces, obteniéndose así el compuesto DOTA (**5**) como un sólido blanco y de manera cuantitativa. Una vez caracterizado mediante ^1H RMN, se intentó la esterificación entre el compuesto (**5**) y cuatro equivalentes de $\text{Py}_1\text{G}_0\text{OH}$. En un intento inicial se realizó la modificación de Moore y Stupp⁹¹ a la esterificación de Steglich, utilizando DCC y DPTS en DCM, monitoreándose mediante TLC y observándose su término 24 horas después. Se realizó una filtración mediante celita del crudo obtenido, se evaporó el disolvente a presión reducida y posteriormente se realizó una columna cromatográfica separando dos productos de la reacción, así como materia prima que no reaccionó. Se realizó un análisis mediante ^1H RMN a los dos productos diferentes, pero desafortunadamente no fue posible asignar ni integrar las señales correspondientes debido a que las mismas aparecían ensanchadas. En nuevos intentos para llevar a cabo esta esterificación siempre se llegó a los mismos resultados. Debido a lo anterior, se intentó la esterificación de Fischer-Speier. En esta reacción se encontró con el problema de la posible sulfonación del grupo pireno por parte del H_2SO_4 en las condiciones utilizadas, por lo cual no fue posible obtener el compuesto de esterificación deseado por ninguno de estos dos métodos; entonces se procedió a buscar una alternativa.

En el **Esquema 10** se describe el método convergente de síntesis empleado para la obtención del dendrímero $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ (**7**).



i) MeCN, K₂CO₃, N₂, Reflujo, 2h
 ii) 4 eq. de (6), T.A., 2h

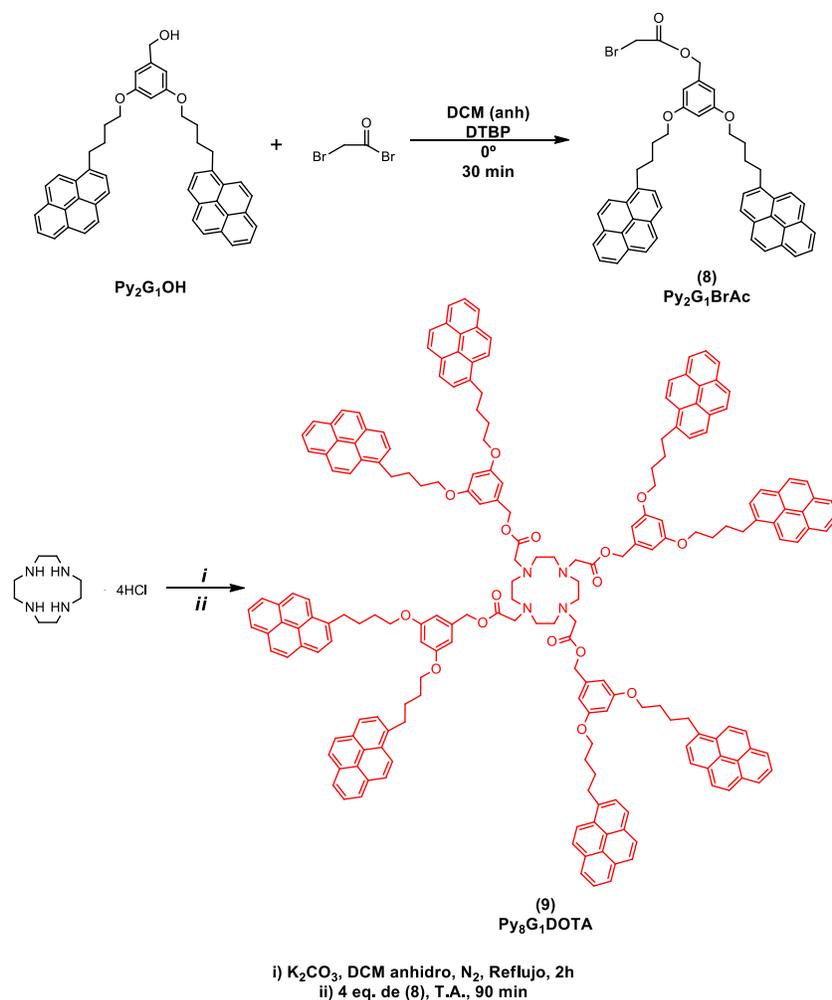
Esquema 10. Ruta general de síntesis del dendrímoro de generación cero Py₄G₀DOTA (7).

Para la síntesis de los dendrones, se llevó a cabo una reacción de sustitución entre el 1-pirenbutanol y el bromuro de bromoacetilo en diclorometano anhidro y utilizando 2,6,-diterbutilpiridina como base. La reacción se llevó a cabo a 0 °C por 30 min para obtener el dendrón de generación cero (6). La adición de bromuro de bromoacetilo se realizó gota a gota durante 30 minutos, aproximadamente. Esto, además de un correcto control de la temperatura, es indispensable para lograr obtener mejores rendimientos, debido a que el bromuro de bromoacetilo es altamente reactivo en ambas posiciones de los grupos bromuro. El compuesto (6) fue purificado mediante columna cromatográfica empacada con sílica gel, eluyendo con DCM, con un rendimiento del 65%. Su caracterización se llevó a cabo mediante FT-IR y ¹H RMN. Una vez obtenido el dendrón, la siguiente etapa fue su unión al núcleo del

dendrímtero. Para ello, se inició preparando una disolución de tetraclorhidrato de cicleno en acetonitrilo (MeCN), utilizando carbonato de potasio (K_2CO_3) como base. La finalidad de esta reacción fue “liberar” el grupo cicleno, el cual será el núcleo del dendrímtero. La reacción fue monitoreada mediante TLC y se determinó su finalización al cabo de 2 horas. Este núcleo se utilizó para ambas generaciones dendríticas, por lo que las condiciones de reacción son las mismas para ambos casos. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se adicionaron cuatro equivalentes del dendrón, previamente obtenido, por cada equivalente de cicleno libre. Se obtuvo así el compuesto dendrítico de generación cero (**7**). La purificación de éste se realizó mediante dos columnas cromatográficas, utilizando como eluyente una mezcla de DCM/MeOH (1%). El producto purificado se obtuvo con un rendimiento del 44%. El compuesto (**7**) fue caracterizado mediante 1H RMN, FT-IR y espectrometría de masas MALDI-TOF.

Py₈G₁DOTA (9)

La síntesis del dendrímtero de primera generación Py₈G₁DOTA (**9**) se llevó a cabo de manera análoga a su análogo de generación cero, siguiendo la ruta de síntesis descrita en el **Esquema 11**.



Esquema 11. Ruta general de síntesis del dendrímero de primera generación Py₈G₁DOTA (9).

Para obtener el dendrón de primera generación Py₂G₁BrAc (8), se llevó a cabo una reacción de sustitución entre Py₂G₁OH y de bromuro de bromoacetilo en DCM anhidro, utilizando DTBP como base a 0 °C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto crudo fue purificado mediante dos columnas cromatográficas, eluyendo primero con DCM y después con una mezcla de DCM/MeOH (1%). El dendrón (8) se obtuvo con un rendimiento del 54% y fue caracterizado mediante ¹H RMN, FT-IR y espectrometría de masas MALDI-TOF. Para obtener el núcleo dendrítico, al igual que en las síntesis anteriores de compuestos que contienen cicleno en su estructura, fue necesaria una

primera reacción ácido-base entre tetraclorhidrato de ciclen y K_2CO_3 en DCM a reflujo para obtener el núcleo. Posteriormente, se realizó una reacción de sustitución entre cuatro equivalentes del dendrón de primera generación (**8**) y un equivalente de cicleno en DCM anhidro, utilizando K_2CO_3 como base y en atmósfera inerte de N_2 a temperatura ambiente. El producto obtenido fue purificado mediante dos columnas cromatográficas, eluyendo en la primera mediante DCM y en la segunda con una mezcla de DCM/MeOH (1%). El compuesto dendrítico de primera generación Py_8G_1DOTA (**9**) se obtuvo con un rendimiento del 60%. Este fue caracterizado mediante 1H RMN, FT-IR y espectrometría de masas MALDI-TOF. En esta reacción, se observó que la adición gota a gota del dendrón a la disolución de cicleno aumenta el rendimiento de la misma.

4.2. Caracterización de los Compuestos Obtenidos

En esta sección se incluye la caracterización correspondiente a los nuevos precursores y compuestos dendríticos finales obtenidos en este trabajo de tesis. Algunos compuestos ya han sido reportados con anterioridad por nuestro grupo de investigación así como su completa caracterización por lo que la misma será omitida en las siguientes páginas.

4.2.1. Caracterización del dendrón de generación cero Py_1G_0BrAc (**6**)

El dendrón de generación cero Py_1G_0BrAc (**6**) se caracterizó mediante espectroscopias FT-IR, RMN- 1H y RMN- ^{13}C . El espectro de FT-IR del compuesto mostró una serie de bandas a 3035 (CH aromáticos), 2937 (CH_2), 2944 (CH_2), 1731 (C=O éster), 1471 (aromático C=C), 1428 (aromático C=C), 1162 (CO-O), 985 (C-O-C), 842 (=C-H fuera de plano), 545 cm^{-1} (C-Br) debidas a los diversos grupos funcionales presentes en la molécula (**Figura 4.1**).

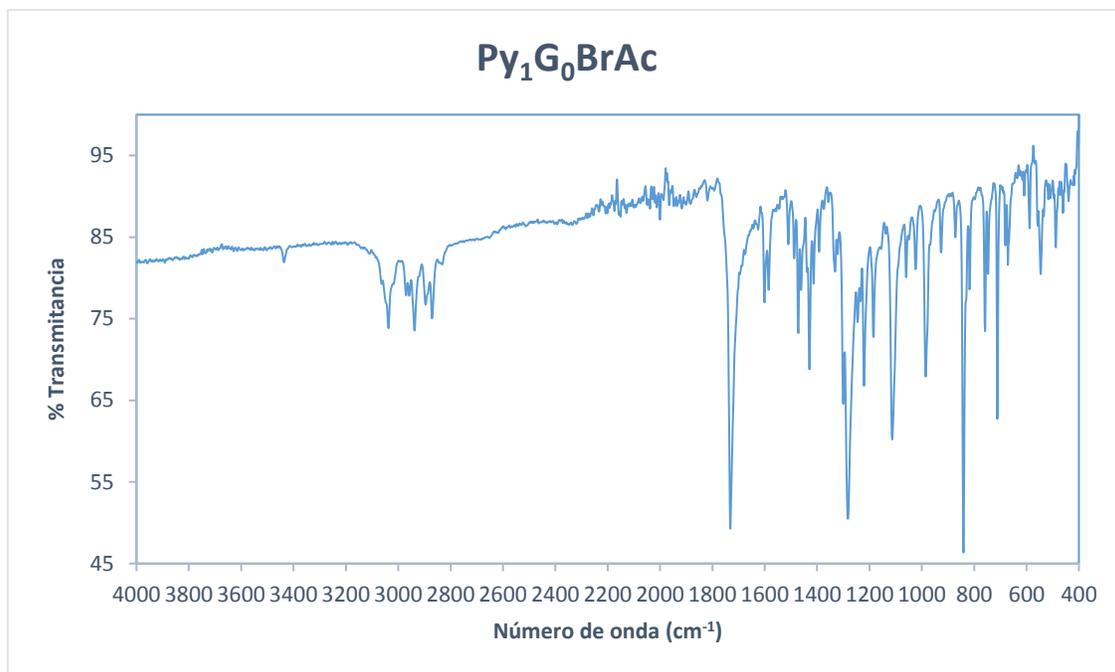


Figura 4.1 Espectro de FT-IR del compuesto *Py₁G₀BrAc* (6)

Este dendrón también fue caracterizado por espectroscopía de RMN-¹H (**Figura 4.2**). En la zona aromática este compuesto mostró las señales correspondientes a los protones pertenecientes al grupo pireno desde 8.30 ppm a 7.90 ppm. A continuación aparece una señal triplete a 4.28 ppm que corresponde al metileno base de oxígeno de la cadena alquílica. Posterior a éste, aparece un intenso singulete a 3.84 ppm es debido a los protones del metileno en posición alfa a los grupos carbonilo y bromuro. A continuación se tiene una señal triple en 3.39 ppm para el metileno enlazado al grupo pirenil y por último dos señales quintupletes en 1.96 y 1.85 ppm debidas a los metilenos interiores de la cadena alquílica; metilenos 2 y 1, respectivamente.

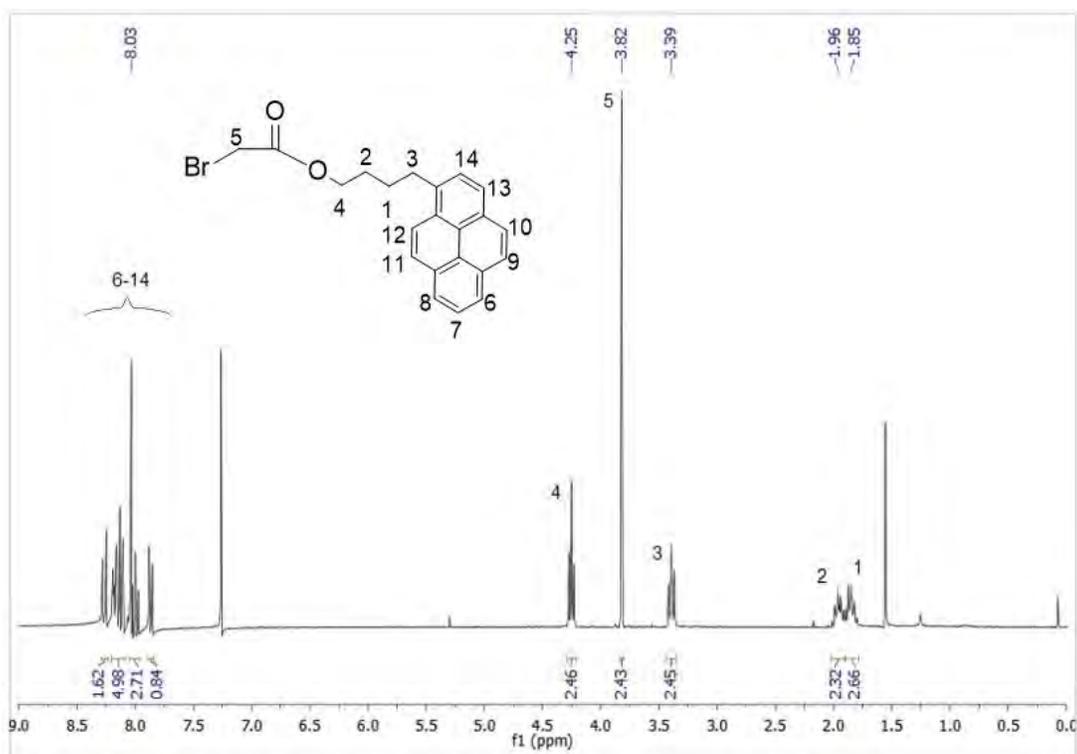


Figura 4.2 Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto (6)

El espectro de RMN- ^{13}C /APT del dendrón (6) se muestra en la **Figura 4.2**. En este se puede observar las bandas pertenecientes a los carbonos aromáticos del grupo pireno, desde 136.1 ppm hasta 123.2 ppm. Posterior a ellas, se encuentra una señal en 66.1 ppm correspondiente al metileno base de oxígeno. La señal en 32.9 ppm pertenece al metileno alfa a los grupos carbonilo y bromuro. En 28.4, 27.9 y 25.8 ppm aparecen las señales pertenecientes a los metilenos a un enlace de distancia al pireno, a dos enlaces de distancia del oxígeno y a dos enlaces de distancia del pireno, respectivamente.

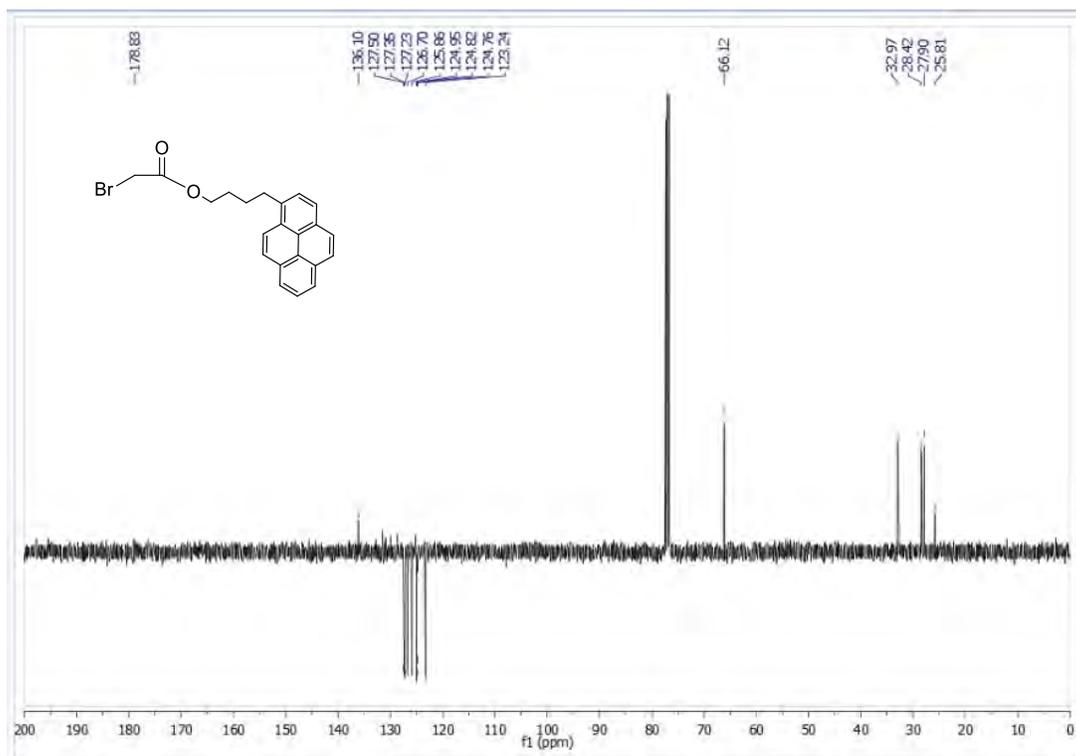


Figura 4.3 Espectro de RMN-¹³C APT (CDCl₃, 400 MHz) del compuesto (6)

4.2.2. Caracterización del dendrímero de generación cero Py₄G₀DOTA (7)

El espectro de FT-IR del compuesto mostró una serie de bandas a 3037 (CH aromáticos), 2919 (CH₂), 2850 (CH₂), 1725 (C=O éster), 1450 (aromático), 1209 (C-N), 1105 (CO-O), 1066 (C-O-C), 846 cm⁻¹ (=C-H fuera de plano), 723 ((CH₂)_n; n ≥ 4), debidas a los diversos grupos funcionales presentes en la molécula (Figura 4.4).

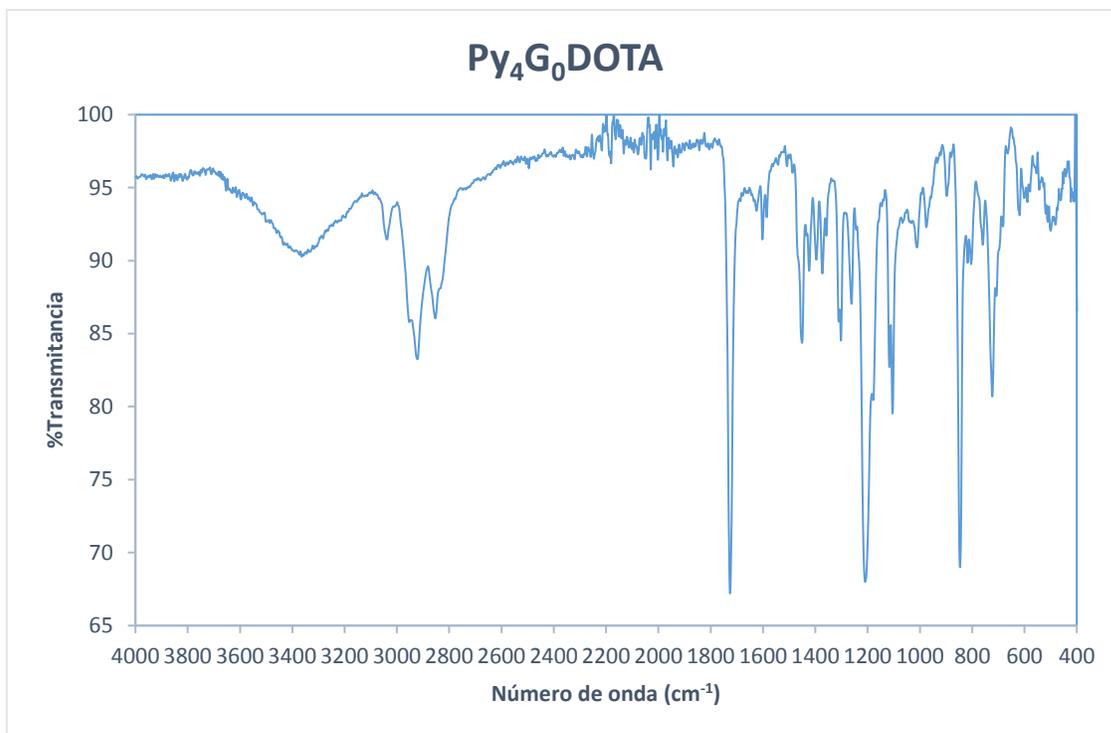


Figura 4.4 Espectro de FT-IR del compuesto (7)

Este compuesto fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN-¹H. En la zona aromática se aprecian diversas señales entre 8.11-7.56 ppm debido a los protones aromáticos del grupo pireno. Posteriormente, se encuentran dos señales triplete en 3.81 y 3.01 ppm pertenecientes a los metilenos base de oxígeno y enlazado a pireno, respectivamente. Como se ha visto, los espectros de resonancia de moléculas conteniendo ciclen muestran una banda ensanchada en una amplia zona del campo alto. Esta banda pertenece a los metilenos del macrociclo, sin embargo debido a su ensanchamiento muchas veces es difícil, por no decir imposible, detectar y/o integrar esta señal. En el caso de este compuesto, la banda mencionada aparece en la zona entre 2.95-1.49 ppm abarcando parte de las señales aledañas. Realizando una integración adecuada se puede determinar el número de protones responsables de la aparición de esta banda. Este efecto de ensanchamiento en las señales protónicas del macrociclo se debe, muy probablemente, a la presencia de un equilibrio conformacional del anillo, imposibilitando tener señales bien definidas. La señal correspondiente a los

protones del metileno alfa a carbonilo y bromuro se encuentra traslapada por la banda producida por los protones del ciclen. Por último, se observan dos señales quintuplete en 1.56 ppm y 1.37 ppm correspondiente a los protones de las metilenos internos de las cadenas alquílicas presentes en la molécula (**Figura 4.5**).

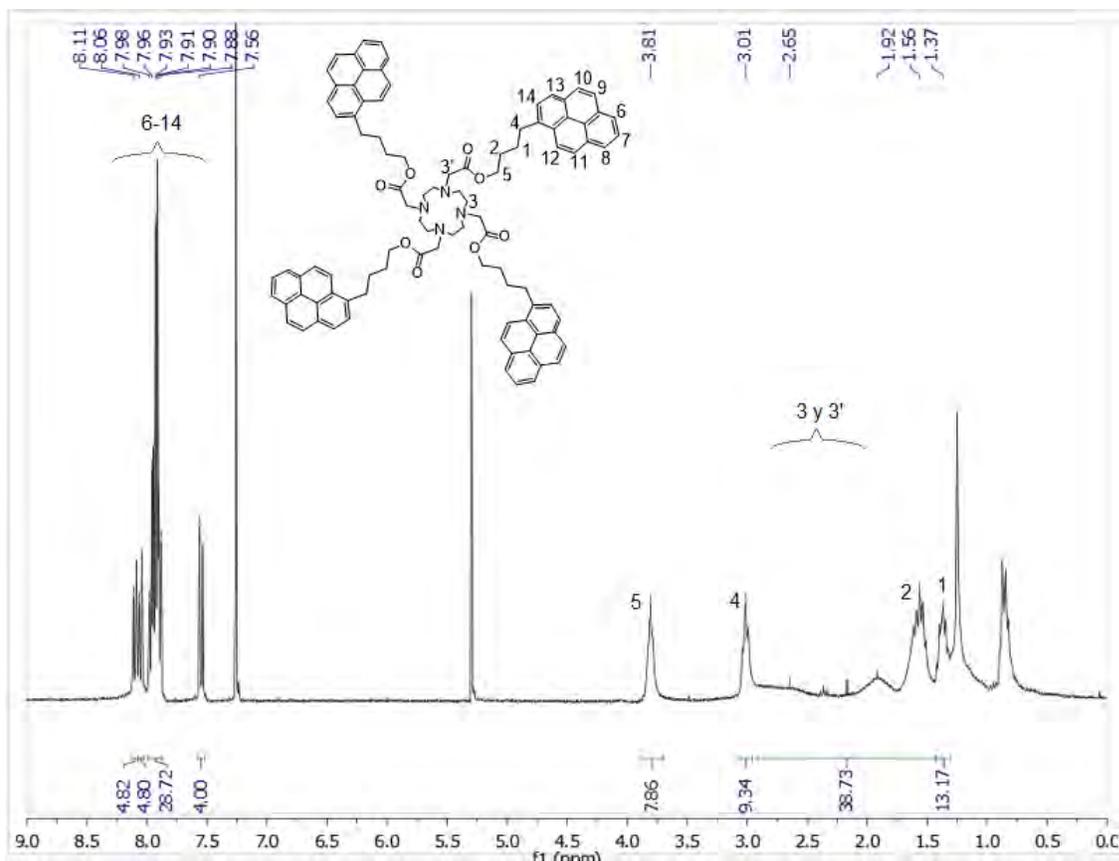


Figura 4.5 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del compuesto (7)

El compuesto (7) además fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN-¹³C, ¹³C/DEPTQ y HSQC los cuales se muestran en las **Figuras 4.6**, **4.7** y **4.8**. En los espectros de ¹³C y ¹³C/DEPTQ pueden observarse la señal correspondiente al carbono del carbonilo de éster en 173.7 ppm; a continuación las señales correspondientes a los carbonos aromáticos de los grupos pireno en la zona 135.9-123.1 ppm. Posteriormente, en 64.9 ppm aparece la señal correspondiente al carbono base de oxígeno de las cadenas alquílicas. Después, en 54.9 ppm se

observa la señal correspondiente al carbono alfa al carbonilo. Cabe señalar como un punto interesante que esta señal se desplaza hacia campo bajo, presentando un desplazamiento químico en el dendrón libre de 32.9 ppm. Lo anterior debido a la presencia del macrociclo en la molécula, intercambiando el grupo bromuro del precursor por el grupo amina. Por último, en 32.7, 28.2 y 27.7 ppm aparecen las señales pertenecientes a los metilenos a un enlace de distancia al pireno, a dos enlaces de distancia del oxígeno y a dos enlaces de distancia del pireno, respectivamente. El espectro HSQC del compuesto (7) nos muestra los acoplamientos entre los carbonos y los correspondientes protones. En éste, se puede apreciar un acoplamiento entre una señal a 2.9 ppm del espectro de ^1H y la señal en 51.2 ppm de los espectros correspondientes a ^{13}C , indicándonos la presencia de un grupo metileno. Posiblemente el alfa al carbonilo. En el espectro de ^1H la señal arriba mencionada en 2.9 ppm no se puede detectar. No se ha podido explicar esto, sin embargo, se presume que es debido a una interacción con las aminas terciarias del macrociclo del núcleo por lo que podría encontrarse dispersa de igual manera que sucede con la señal perteneciente a los protones propios del anillo. Sin embargo, gracias al espectro HSQC, podemos asegurar que dicho grupo metileno se encuentra presente en la molécula aunque su señal en RMN- ^1H no sea identificable, al menos con las técnicas utilizadas en este proyecto.

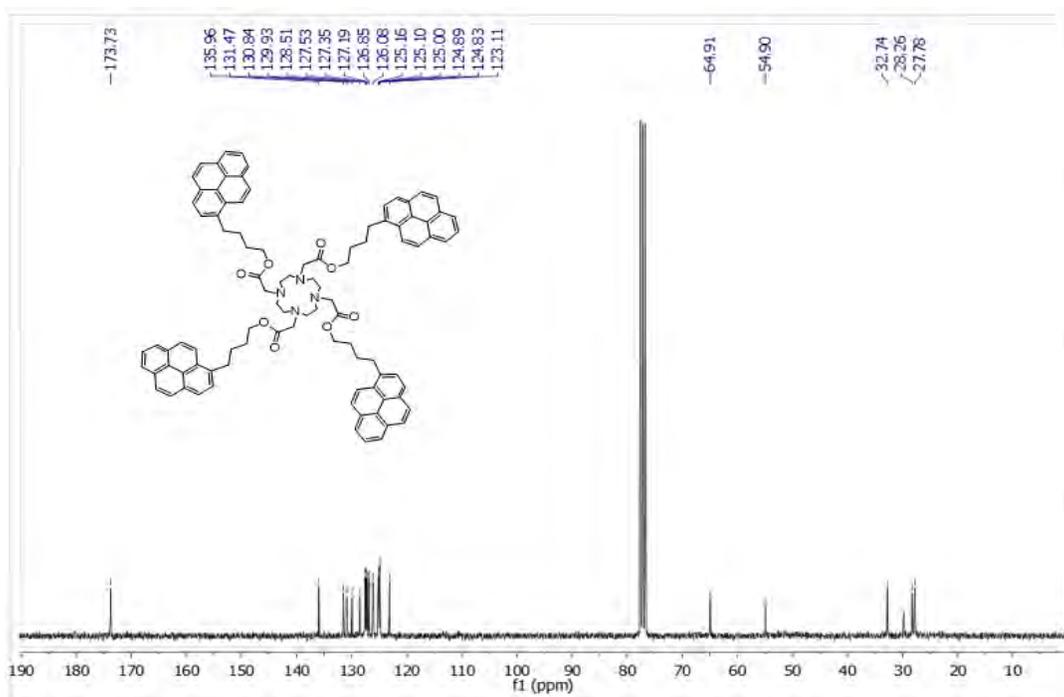


Figura 4.6 Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto (7)

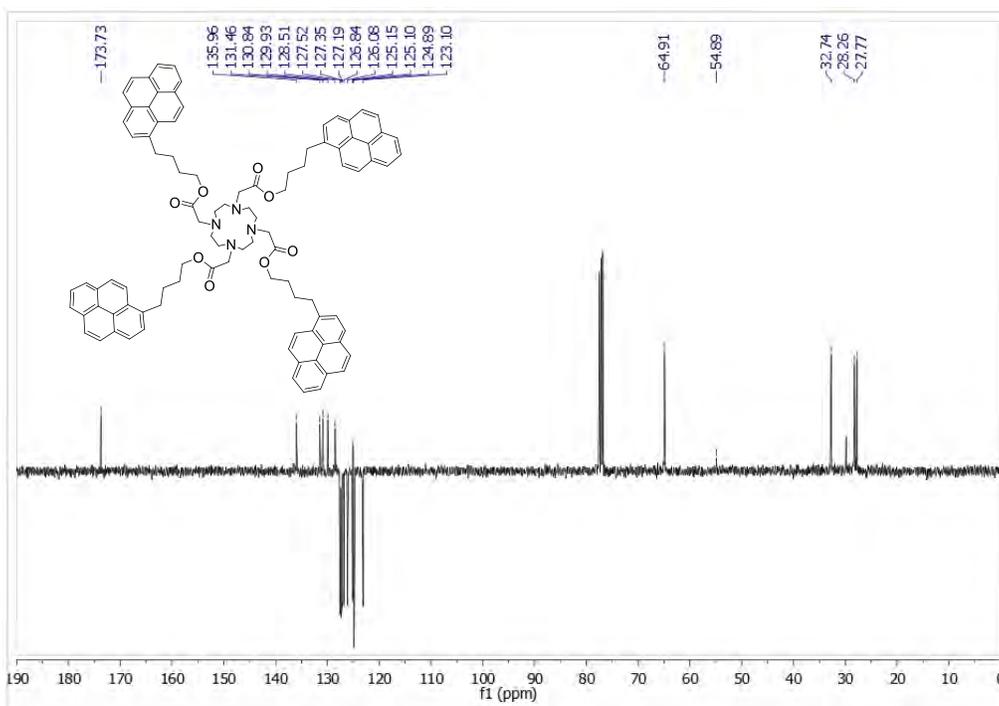


Figura 4.7 Espectro DEPTQ (fase positiva: C y CH_2 ; fase negativa: CH y CH_3 ; CDCl_3 , 400 MHz,) del compuesto (7)

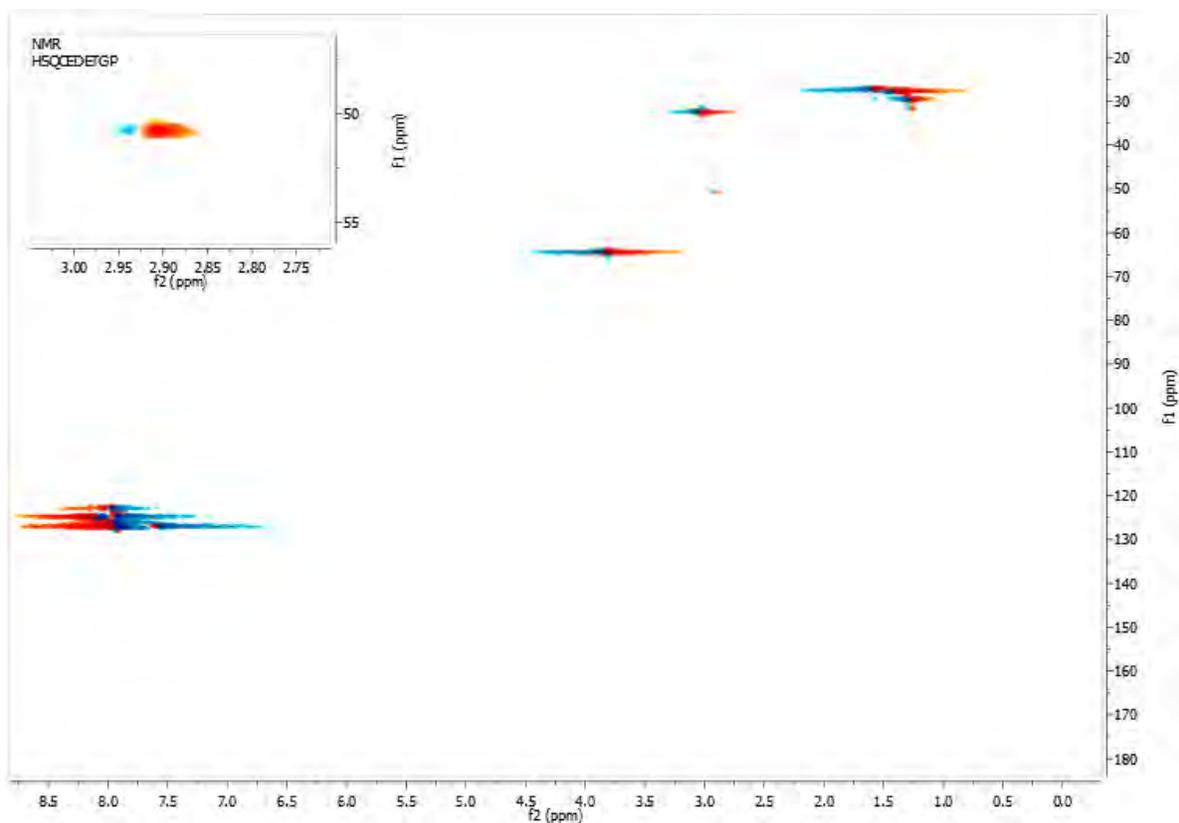


Figura 4.8 Espectro HSQC (CDCl_3 , 400 MHz,) del compuesto (7)

Finalmente, se verificó la estructura del compuesto dendrítico de generación cero conteniendo cuatro grupos pireno (**7**) mediante espectrometría de masas MALDI-TOF, observándose el pico del ión molecular con el peso molecular esperado que fue: $m/z = 1453.329$ ($1430.34 + \text{Na}^+$) (**Figura 4.9**).

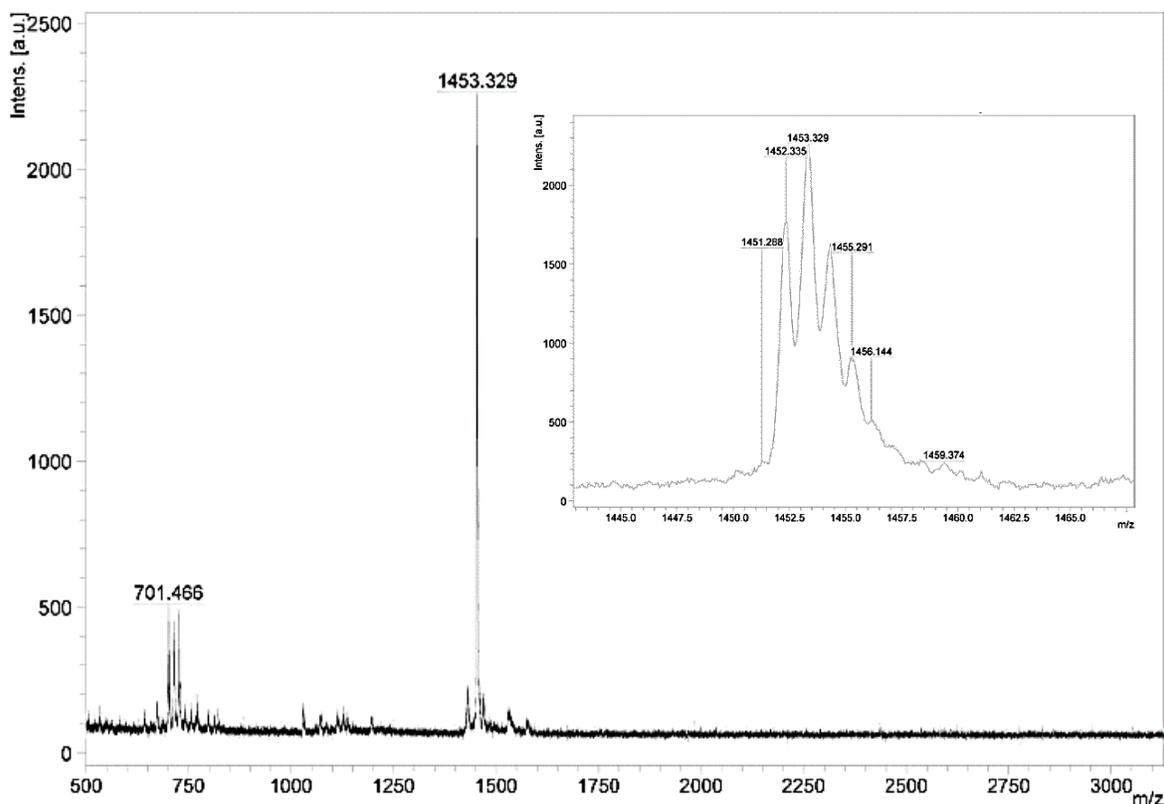


Figura 4.9 Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto (7) (Matriz utilizada: Dithranol)

4.2.3. Caracterización del dendrón de primera generación $\text{Py}_2\text{G}_1\text{BrAc}$ (8)

El dendrón de generación cero $\text{Py}_1\text{G}_0\text{BrAc}$ (8) se caracterizó mediante espectroscopias FT-IR, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . El espectro de FT-IR del compuesto mostró una serie de bandas a 3037 (CH aromáticos), 2929 (CH_2), 2863 (CH_2), 1735 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 1594 (aromático $\text{C}=\text{C}$), 1452 (aromático $\text{C}=\text{C}$), 1263 ($\text{CO}-\text{O}$), 1064 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 842 ($=\text{C}-\text{H}$ fuera de plano), 620 cm^{-1} ($\text{C}-\text{Br}$) debidas a los diversos grupos funcionales presentes en la molécula (**Figura 4.10**).

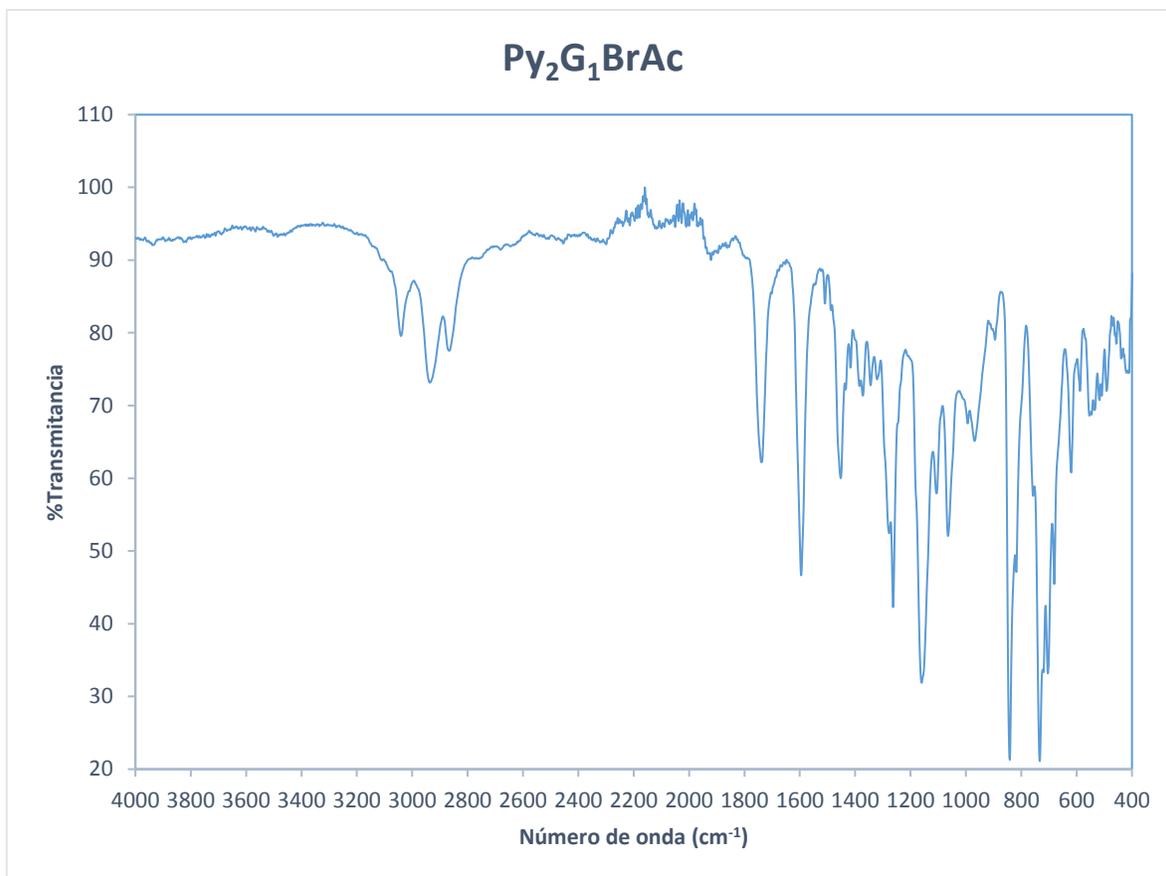


Figura 4.10 Espectro de FT-IR del compuesto (8)

El compuesto (**8**) fue caracterizado también mediante espectroscopía de RMN-¹H. Éste mostró en la zona aromática a 8.25-7.82 ppm las señales debidas a los protones aromáticos de las unidades pireno. También, se observan un doblete a 6.49 ppm y un triplete a 6.42 ppm debidos a los protones en posición *orto* y *para* al fenilo en los anillos aromáticos, respectivamente. Se puede observar un singulete a 5.17 ppm correspondiente a los protones en posición bencílica. A continuación, puede observarse un triplete a 4.00 ppm correspondiente a los protones base de oxígeno de los grupos éter. En 3.87 ppm aparece una señal singulete debida a los protones alfa a los grupos carbonilo y bromuro. Posteriormente, se observa un triplete a 3.44 ppm debido a los protones CH₂ vecinos a los grupos pireno. Por último, se observan las dos señales quintuplete en 2.07 y 1.98 ppm que se corresponden con los protones de los metilenos internos de las cadenas alquílicas.

Además, la integración de las señales muestra que se ha duplicado la cantidad de protones aromáticos, lo cual es congruente con la estructura del compuesto esperado (**Figura 4.11**).

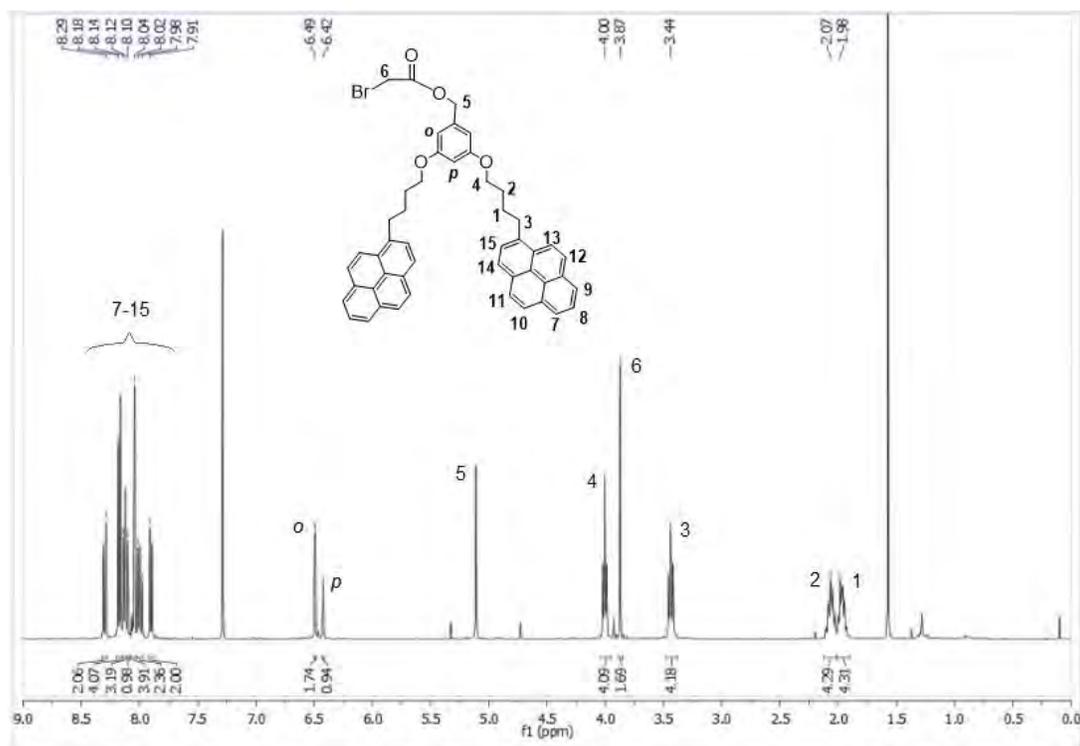


Figura 4.11 Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz) del compuesto (**8**)

La estructura del compuesto (**8**) se verificó mediante espectroscopia de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (**Figura 4.12**) donde se aprecia a 160.4 ppm la señal correspondiente al carbonilo de éster de la molécula. Entre 137.0 y 123.4 ppm se observan las señales debidas a los carbonos de los pirenos. Posterior a éstas, se aprecian las señales de los carbonos aromáticos en 106.6 y 101.4 ppm presentes en el grupo fenilo. Además a 67.8 se observa la señal debida al grupo metileno bencílico. Finalmente entre 33.2 y 25.8 ppm se presentan las señales debidas a los grupos CH_2 de las cadenas alifáticas butilo presentes en la molécula.

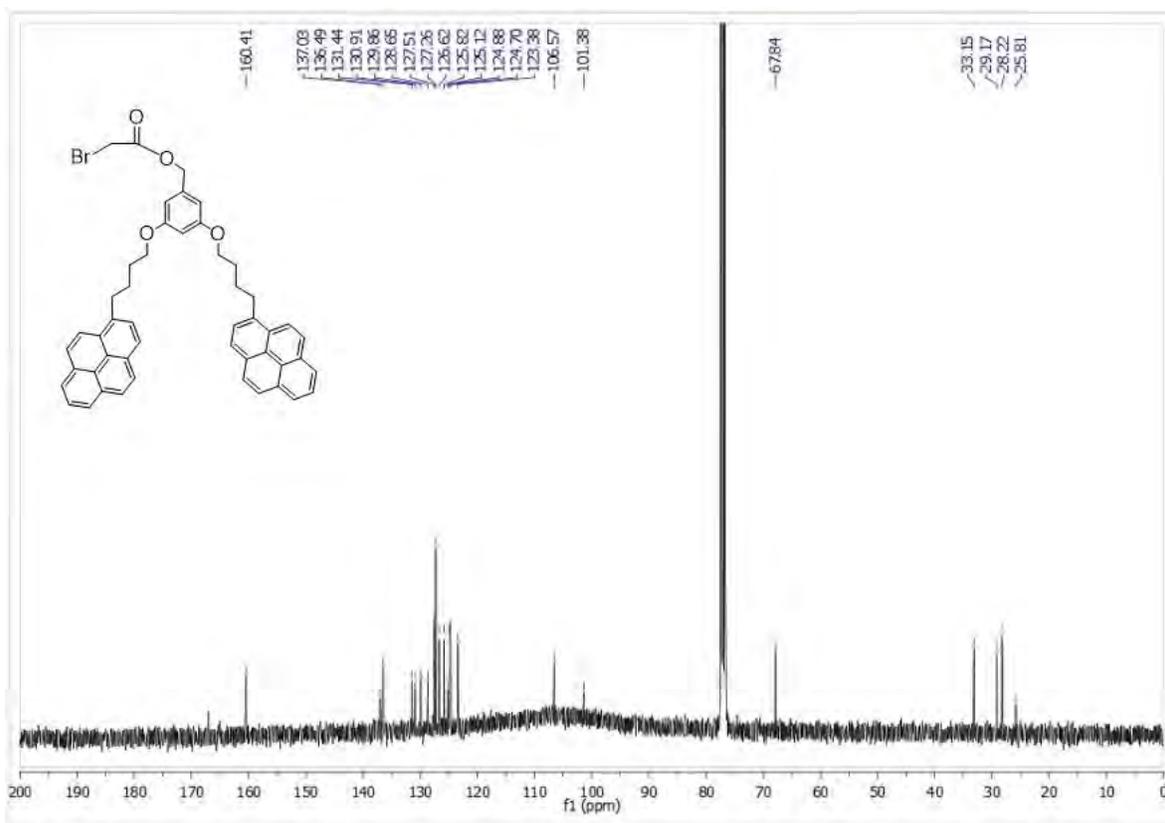


Figura 4.12 Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz) del compuesto (8)

La estructura del compuesto se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (**Figura 4.13**), observándose el pico del ión molecular en $m/z = 774.41$ que corresponde al peso molecular del compuesto esperado.

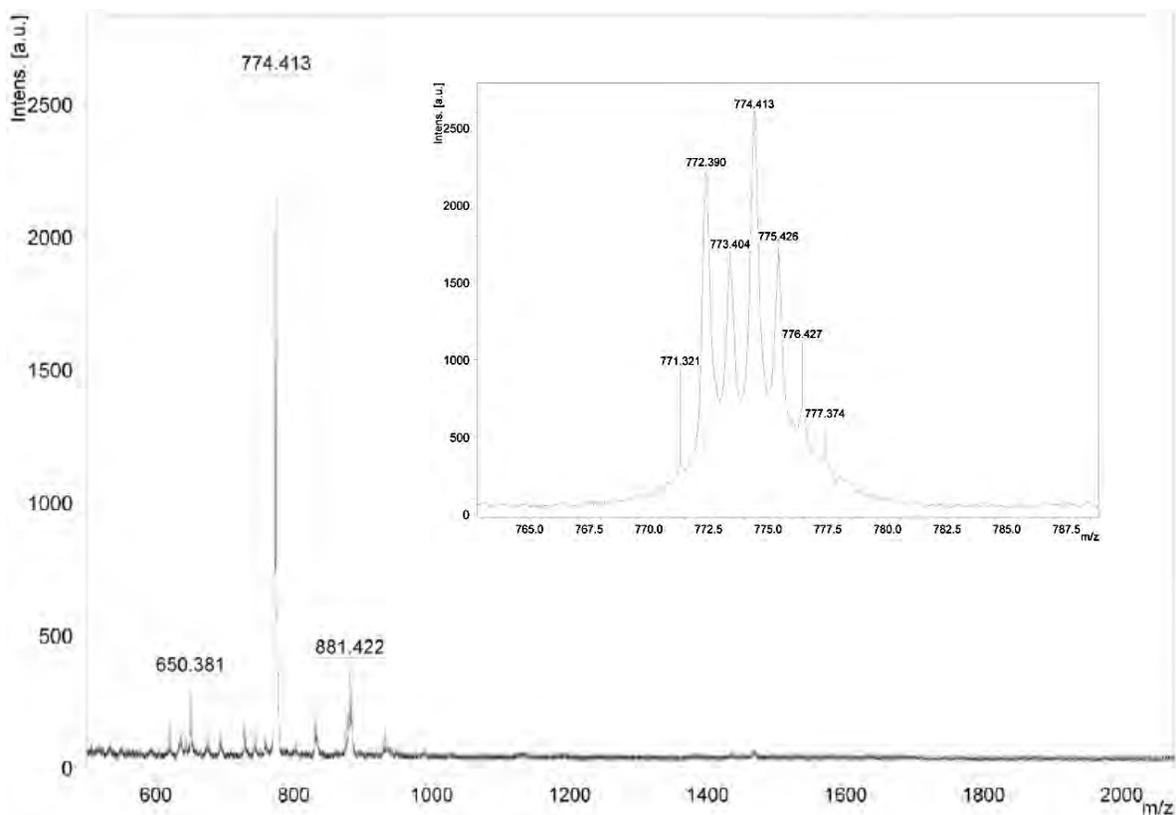


Figura 4.13 Espectro de MALDI-TOF del compuesto (8) (Matriz: Dithranol)

4.2.4. Caracterización del dendrímero de primera generación $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ (9)

El compuesto dendrítico tipo Fréchet de primera generación $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ (9) se caracterizó mediante espectroscopias FT-IR, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . El espectro de FT-IR del compuesto mostró una serie de bandas a 3039 (CH aromáticos), 2929 (CH_2), 2861 (CH_2), 1731 (C=O éster), 1594 (aromático C=C), 1454 (aromático C=C), 1263 (CO-O), 1184 (C-N), 1064 (C-O-C), 842 cm^{-1} (=C-H fuera de plano), debidas a los diversos grupos funcionales presentes en la molécula (**Figura 4.14**).

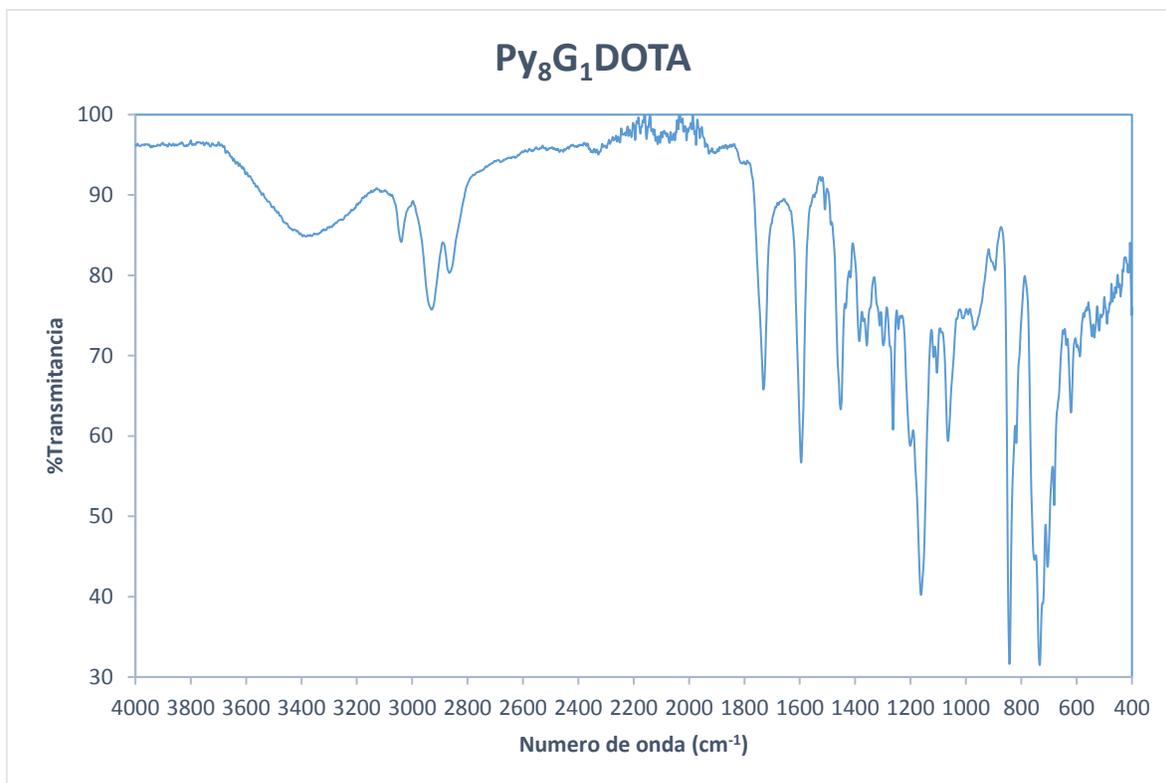


Figura 4.54 Espectro de FT-IR del compuesto (9)

A la caracterización de este compuesto se suma el análisis estructural mediante espectroscopía de RMN-¹H. En la zona aromática se pueden observar las señales pertenecientes a los protones aromáticos de los grupos pireno entre 8.08 y 7.67 ppm. Además, se observa un doblete a 6.33 ppm debido a los protones en posición *orto* así como un triplete a 6.27 ppm debido a los protones en posición *para* al fenilo en los anillos aromáticos. A 4.90 ppm se tiene un singulete correspondiente a los protones en posición bencílica. Ésta señal muestra una clara diferencia en el desplazamiento de la misma en comparación con la señal correspondiente a los protones bencílicos en el espectro del compuesto (8) generada por la presencia del macrociclo en la molécula. Posteriormente, se observa un triplete a 3.72 ppm correspondiente a los protones base de oxígeno de los grupos éter seguido de un singulete a 3.17 ppm debido a los protones en posición α a los grupos pirenil. Las señales correspondientes a los metilenos internos de las cadenas alifáticas aparecen en 1.82 y 1.71 ppm como dos quintupletes. Al igual que su análogo de

generación cero, este dendrímero presenta una banda muy ensanchada correspondiente a los protones del ciclen y los protones alfa a los carbonilos. Cabe recalcar que, en comparación con su análogo, esta señal se observa con menor intensidad. Esto es evidente tomando en consideración que al aumentar la generación del dendrímero, todas las señales relacionadas con los dendrones se duplican (para este caso) mientras las asociadas al núcleo quedan invariables, hablando de integración. (**Figura 4.15**).

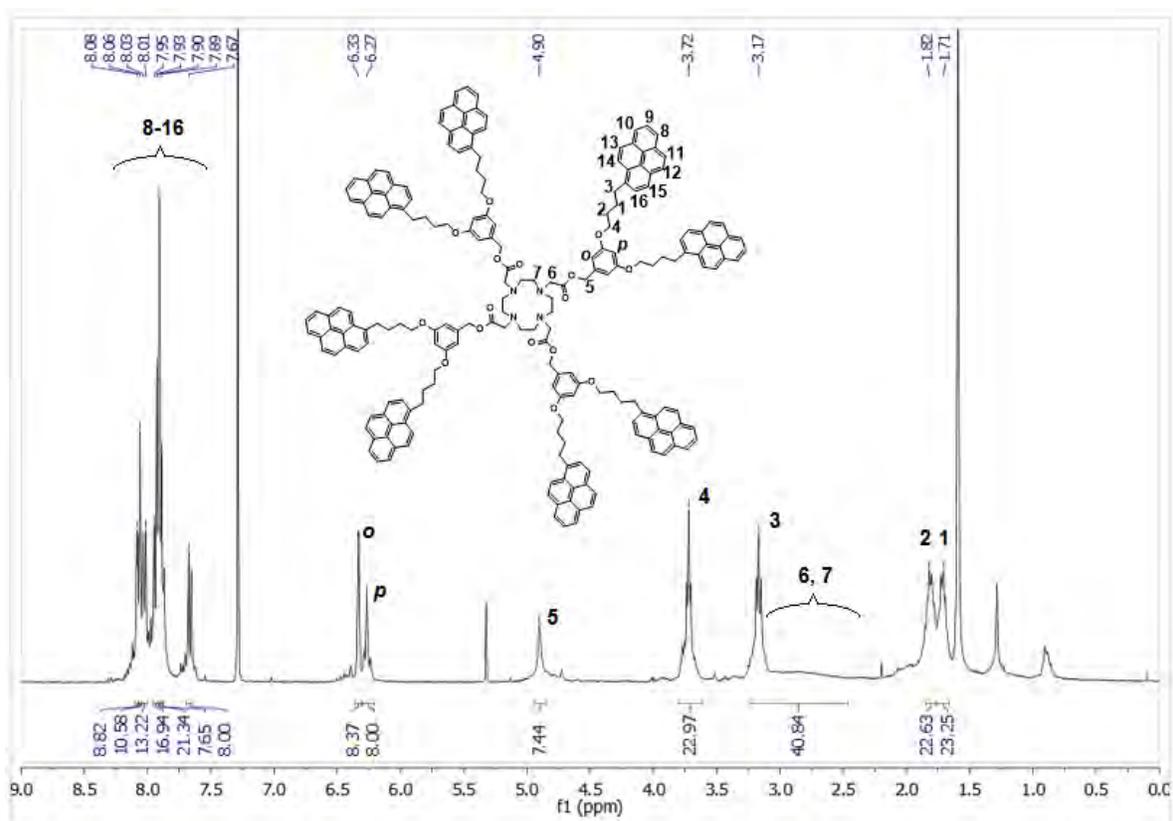


Figura 4.15 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del compuesto (9)

Para poder corroborar la obtención del compuesto dendrítico (9) se realizó espectrometría de masas MALDI-TOF. Este estudio arrojó como resultado un valor de $m/z = 2966.14$ coincidente con el valor calculado para esta molécula ($2943.63 + \text{Na}^+$) (**Figura 4.16**)

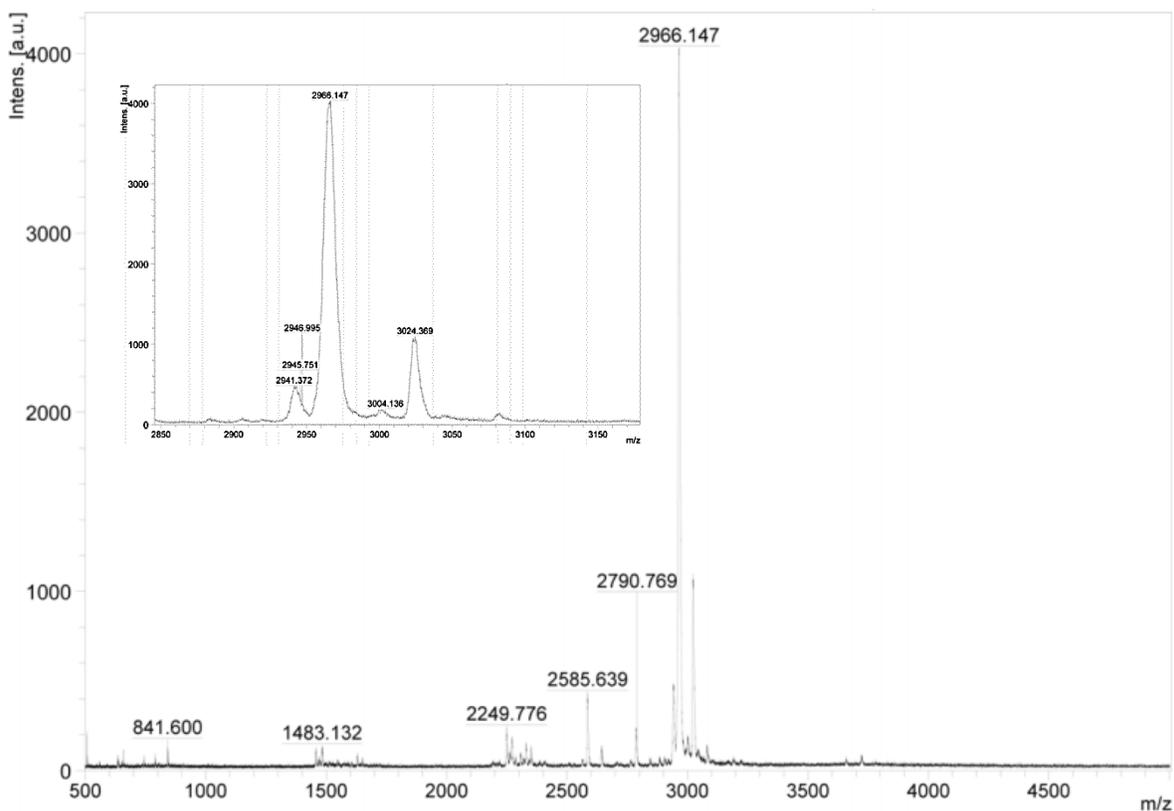


Figura 4.16 Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto (9) (Matriz utilizada: Dithranol)

4.3. Estudios Fotofísicos

Las propiedades fotofísicas de los compuestos dendríticos finales fueron estudiadas mediante espectroscopías de absorción y fluorescencia en el rango del UV-visible. Las disoluciones de los dendrímeros utilizadas fueron preparadas en cloroformo grado espectrofotométrico a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en esta sección.

4.3.1. Coeficientes de Absortividad Molar

Se determinaron los coeficientes de absorptividad molar para los dos nuevos compuestos dendríticos obtenidos (G_0 y G_1). Para ello, se realizaron sendas curvas

de calibración a partir de disoluciones de concentración conocida. Los valores obtenidos para cada generación se enlistan en la **Tabla 4**.

Tabla 4 Coeficientes de absorptividad molar de cada dendrímero sintetizado ($\lambda_{\max}=346$ nm).

| Generación | Compuesto Dendrítico | Coefficiente de Absortividad Molar ($M^{-1}cm^{-1}$) |
|------------|-------------------------------------|--|
| Cero | Py ₄ G ₀ DOTA | 138,500 |
| Primera | Py ₈ G ₁ DOTA | 287,500 |

En la **Figura 4.17** se muestran los espectros de absorción de los compuestos **(7)** y **(8)** en disolución de cloroformo. En ambos casos se puede observar la presencia de dos bandas de absorción a 279 y 346 nm que corresponden a las transiciones $S_0 \rightarrow S_3$ y $S_0 \rightarrow S_2$ del pireno, respectivamente. La banda de absorción correspondiente a la transición $S_0 \rightarrow S_1$ del pireno aparece a 370 nm, pero su intensidad es muy baja, debido a que dicha transición se encuentra prohibida por simetría, de manera que sólo puede apreciarse a concentraciones elevadas. Es por esto que para fines prácticos, cuando se realizan estudios de emisión, la excitación se realiza siempre a la longitud de onda de la transición $S_0 \rightarrow S_2$.

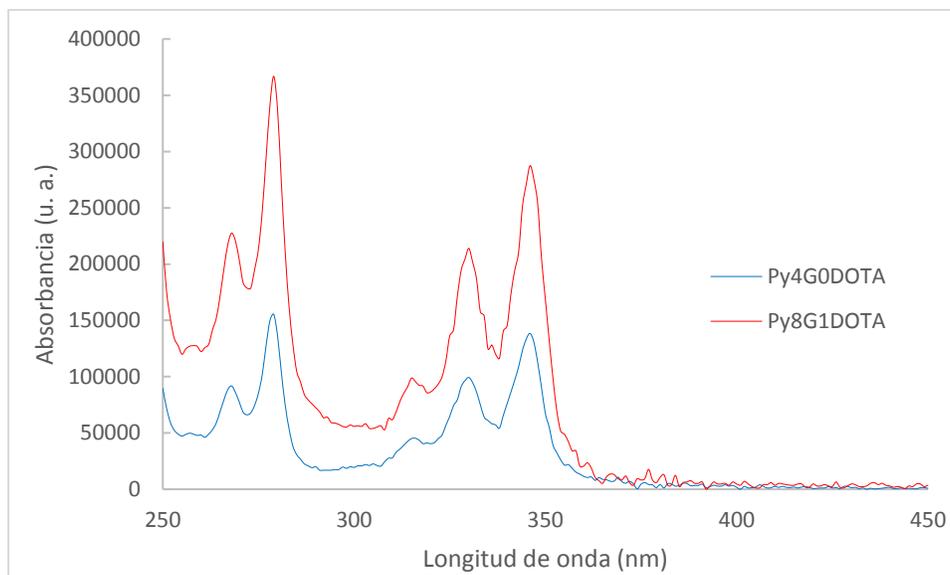


Figura 4.17 Espectros de absorción en CHCl_3 de los compuestos (7) ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 8.33 \times 10^{-6} \text{ M}$) y (9) ($[\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}] = 3.61 \times 10^{-6} \text{ M}$)

4.3.2. Relación $I_{\text{Ex}}/I_{\text{M}}$

Los espectros de emisión de los compuestos dendríticos (7) y (9) fueron adquiridos en disolución de cloroformo, realizando la excitación a $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$. La **Figura 4.18** muestra los espectros obtenidos donde se pueden apreciar dos bandas de emisión; la primera de ellas a 375-409 nm que corresponde a con la emisión de pireno en el estado no asociado, conocida como emisión de “monómero”; la segunda banda de emisión aparece a 474 nm y es debida a la presencia de excímeros pireno-pireno al interior de cada dendrón presente en la estructura de esta molécula.

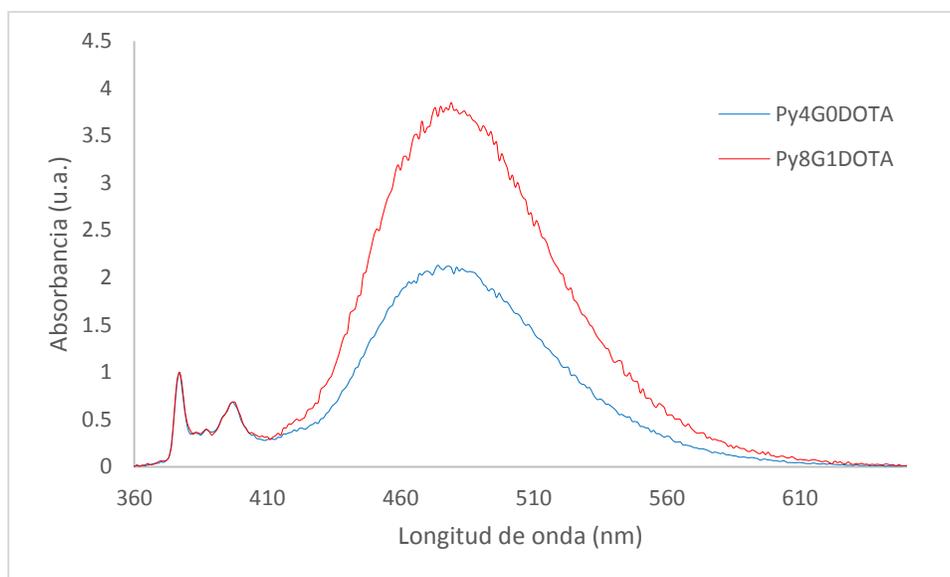


Figura 4.18 Espectros de emisión en CHCl_3 de los compuestos (7) ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 8.33 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) y (9) ($[\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}] = 3.61 \times 10^{-7} \text{ M}$) normalizados en 377 nm.

La intensidad relativa de las emisiones de excímero y monómero se obtuvo para ambas moléculas dendríticas como el valor $I_{\text{Ex}}/I_{\text{M}}$, donde I_{Ex} es la intensidad de emisión de excímero e I_{M} es la intensidad de emisión de monómero. Estos valores se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Intensidades relativas $I_{\text{Ex}}/I_{\text{M}}$ de los compuestos dendríticos sintetizados

| Compuesto Dendrítico | I_{Ex} | I_{M} | $I_{\text{Ex}}/I_{\text{M}}$ |
|------------------------------------|-----------------|----------------|------------------------------|
| $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ | 99,240 | 46,830 | 2.11 |
| $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ | 70,370 | 18,940 | 3.71 |

Con base en los valores obtenidos, es posible observar que la asociación intramolecular pireno-pireno es mayor dentro de la primera generación dendrítica

que en la generación cero. Lo anterior sucede, ya que mientras aumenta la generación en una serie de dendrímeros el número de sus puntos terminales o periféricos, en estos grupos pireno, se incrementa; aumentando así la concentración local de pireno, factor del que depende directamente la formación de excímeros.

4.3.3. Desplazamientos de Stokes

En la **Figura 4.19** se muestran graficados los espectros de absorción y de emisión del compuesto $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ (**7**), donde podemos apreciar un desplazamiento de Stokes de 31 nm. Éste indica que las geometrías moleculares en el estado basal y en el estado excitado difieren entre sí.

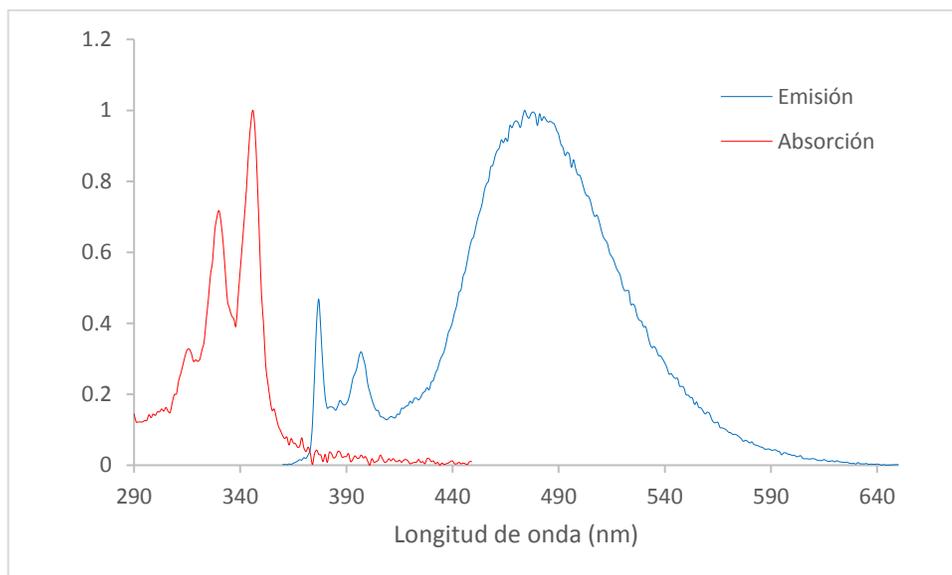


Figura 4.19 Desplazamiento de Stokes observado en el compuesto (**7**)

En la **Figura 4.20** se muestran los espectros normalizados de absorción y de emisión del compuesto $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ (**8**). De la misma manera que en el caso de su análogo de generación cero, es fácilmente observable la presencia de un

desplazamiento de Stokes de 31 nm, concluyendo así que existe un cambio en las geometrías del estado basal y del estado excitado de esta molécula.

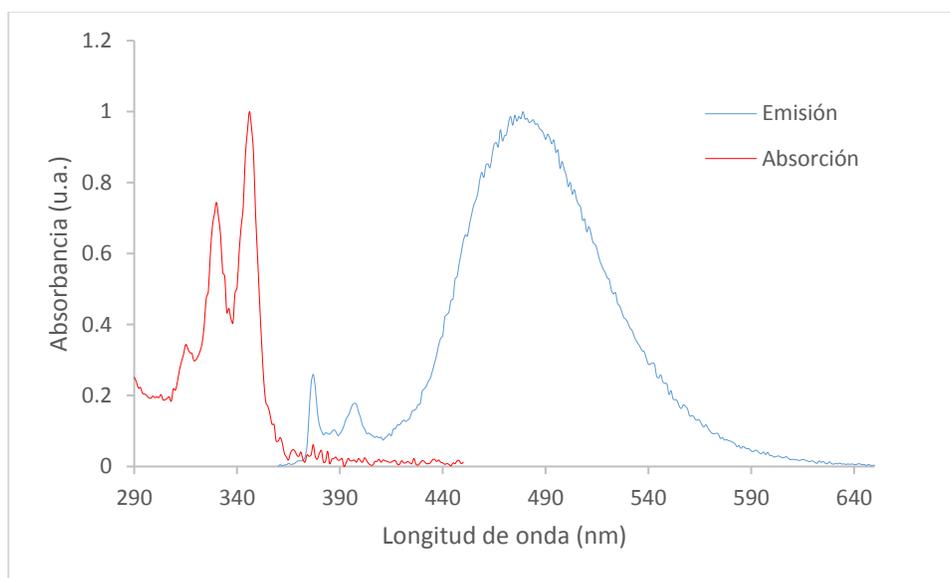


Figura 4.20 Desplazamiento de Stokes observado en el compuesto (9)

4.3.4. Determinación de Rendimientos Cuánticos (ϕ)

Se determinaron los rendimientos cuánticos correspondientes a los compuestos dendríticos de generación cero y primera generación. Para ello, se registraron sendos espectros de absorción y de emisión de cada compuesto, además de los correspondientes a un estándar. En el presente trabajo de tesis se empleó como estándar una disolución de quinina en H_2SO_4 (0.5 M) con una concentración de 8.77×10^{-5} M para los espectros de absorción y 8.77×10^{-6} para los espectros de emisión.

Antes de la realización de los estudios de emisión, hubo dos medidas precautorias importantes que tomar. La primera de ellas; para evitar una potencial contaminación residual de pireno, y/o derivados del mismo, en el material de trabajo, éste fue limpiado previamente utilizando una mezcla de persulfato de amonio y ácido

sulfúrico concentrado. Además, se utilizó disolvente fresco después de ser analizado y antes de la preparación de las muestras a analizar para descartar contaminación por pireno. Lo anterior debido a la alta sensibilidad del equipo de fluorescencia. La segunda medida tomada fue la eliminación de oxígeno presente en el disolvente que se emplearía para la preparación de muestras, ya que el oxígeno molecular es un agente de disminución de la emisión de fluorescencia (quencher) y este tipo de moléculas son muy sensibles al mismo. Por ello, se procedió a burbujear argón directamente en el disolvente durante 30 minutos previo a la medición de la emisión.

Una vez tomadas estas dos medidas, se prosiguió con la metodología descrita por Fery-Forgues y Lavabre⁹² para la obtención de los espectros de absorción y emisión, tanto del compuesto referencia (quinina) así como de los compuestos de estudio (7) y (9).

Para llevar a cabo el cálculo del rendimiento cuántico de fluorescencia de los compuestos (7) y (9), se utilizó la ecuación (5)⁹² y para ello, se tomó el rendimiento cuántico de fluorescencia de la quinina en disolución en H₂SO₄ reportado en la literatura cuyo valor es de 0.546.

$$\phi_{F(Dendr\acute{m}ero)} = \left(\frac{A_{Quinina}}{A_{Dendr\acute{m}ero}} \right) \left(\frac{F_{Dendr\acute{m}ero}}{F_{Quinina}} \right) \left(\frac{n_{CHCl_3}}{n_{H_2SO_4}} \right)^2 \phi_{Quinina} \quad (5)$$

Los rendimientos cuánticos obtenidos para ambos dendrímeros se presentan en la **Tabla 6**.

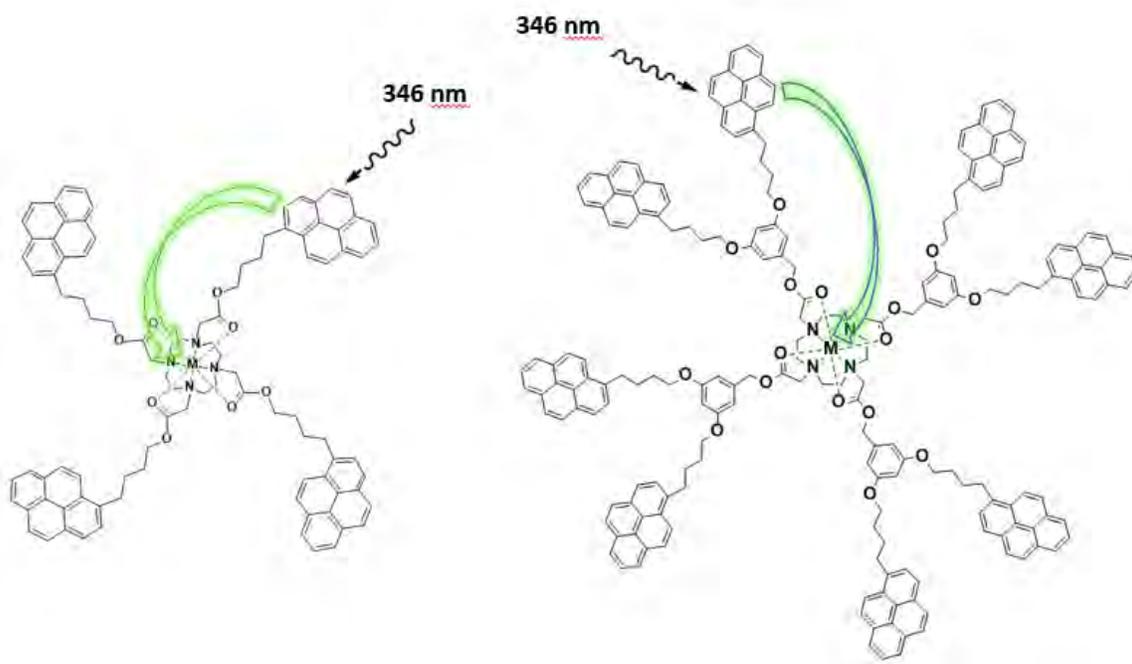
Tabla 6 Rendimientos cuánticos determinados para los compuestos (7) y (9).

| Compuesto Dendrítico | Rendimiento Cuántico Relativo ϕ |
|-------------------------------------|--|
| Py ₄ G ₀ DOTA | 0.17 |
| Py ₈ G ₁ DOTA | 0.19 |

Se puede observar un aumento en el rendimiento cuántico relativo correspondiente con el aumento en la generación del dendrímero.

4.3.5. Efecto de la Adición de Iones Metálicos en la Emisión de Fluorescencia

Uno de los objetivos principales de este trabajo de tesis fue el de estudiar la potencial presencia del proceso FRET dentro de las moléculas dendríticas sintetizadas conteniendo grupos pireno que hacen las veces de especie donadora. Estos dendrímeros fueron diseñados con la finalidad de adicionar un grupo aceptor de interés agregado en su arquitectura coordinando un ion lantánido trivalente al núcleo de ciclen. Así, teniendo la combinación donador-aceptor presente en la molécula, podría observarse una transferencia energética desde los grupos periféricos pireno hacia el ahora núcleo lantánido (**Esquema 12**).



Esquema 12. Proceso FRET esperado para los compuestos dendríticos con núcleo lantánido.

Para comprobar la existencia de dicha transferencia de energía en presencia de lantánidos, se realizaron titulaciones fluorimétricas utilizando una disolución del dendrímero de estudio (G_n) y adicionando cantidades conocidas de equivalentes de diferentes cationes lantánidos para posteriormente analizar los cambios producidos en el espectro de emisión del dendrímero correspondiente. Además se añadió el catión Zn^{2+} como marco de referencia, ya que la coordinación de este catión metálico no debería producir una disminución en la intensidad de la emisión de fluorescencia del dendrímero. En la **Tabla 7** se enlistan los iones lantánidos adicionados en cada titulación fluorimétrica.

Tabla 7 Iones lantánidos utilizados en las titulaciones fluorimétricas de los compuestos (7) y (9).

| Compuesto Dendrítico | Py ₄ G ₀ DOTA | | | | | Py ₈ G ₁ DOTA | | | | |
|----------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ion lantánido | Sm ³⁺ | Eu ³⁺ | Gd ³⁺ | Tb ³⁺ | Er ³⁺ | Sm ³⁺ | Eu ³⁺ | Gd ³⁺ | Tb ³⁺ | Er ³⁺ |

Las titulaciones fluorimétricas se realizaron adicionando 1, 10, 100 y 1000 equivalentes del ion correspondiente a una disolución de concentración conocida del dendrímero en estudio. La disolución utilizada de Py₄G₀DOTA se realizó en cloroformo con una concentración de 8.33×10^{-7} M, mientras que la disolución utilizada de Py₈G₁DOTA en cloroformo fue con una concentración de 3.61×10^{-7} M. La diluciones preparadas de Ln³⁺ se realizaron a partir de diferentes sales correspondientes a cada lantánido en cloroformo y adicionando una pequeña cantidad de metanol para lograr la adecuada solubilización de la misma. En las **Figuras 4.21 y 4.22** se muestran los espectros de emisión adquiridos tras las adiciones de diferentes equivalentes de ion Sm³⁺ a las disoluciones preparadas de ambos compuestos dendríticos.

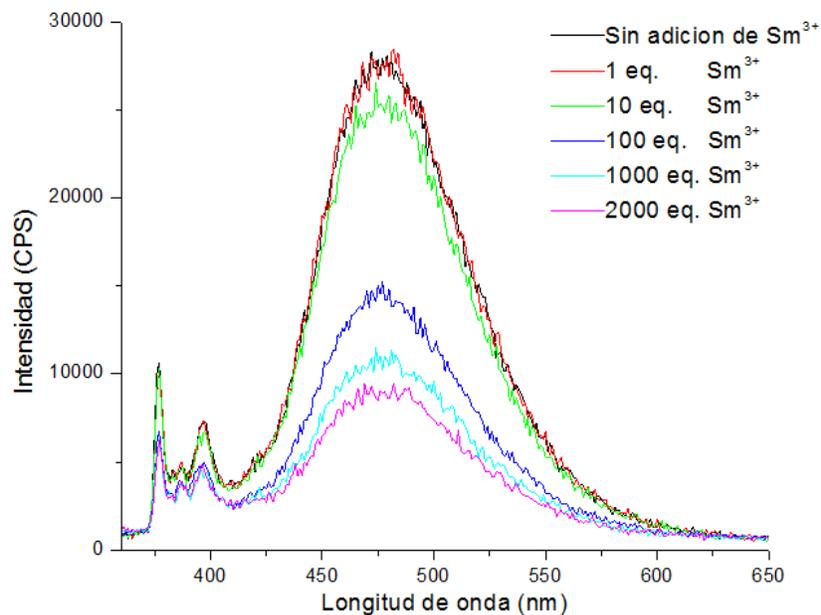


Figura 4.21 Titulación fluorimétrica del compuesto (7) ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 8.33 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Sm^{3+}

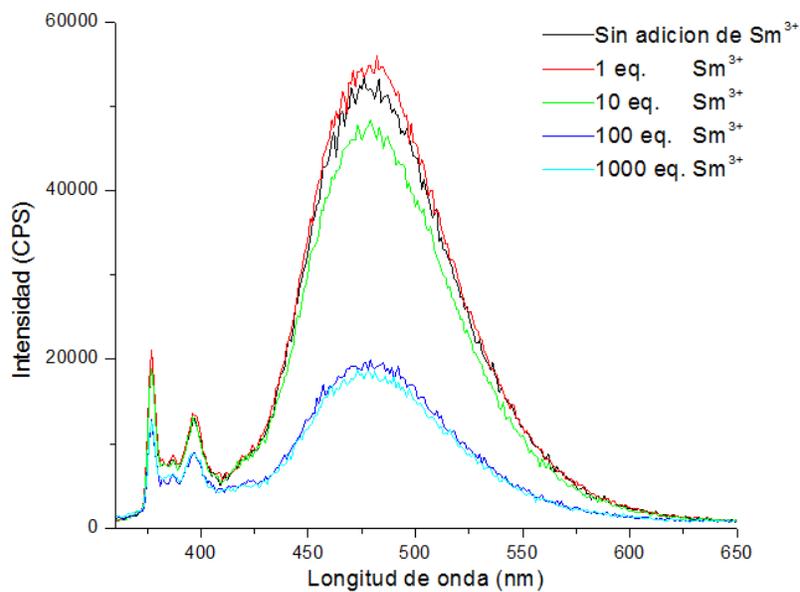


Figura 4.22 Titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}] = 3.61 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Sm^{3+}

Gracias a los espectros adquiridos con cada adición, es posible observar un claro efecto de *quenching* ocasionado por la presencia del Sm^{3+} debido al proceso de transferencia de energía esperado en ambas moléculas.

En estas titulaciones, además, se continuó con la adición de Sm^{3+} después de los 1000 equivalentes, adicionando cada vez 1000 equivalentes más (**Figura 4.23**) con lo que se comenzó a observar un comportamiento diferente a las primeras adiciones. En este caso apareció un incremento en la emisión de fluorescencia. Esto se debe a la adición indirecta y continua de metanol (utilizado para la solubilización de la sal de Sm^{3+}), pues la constante de asociación de los iones lantánidos disminuye en este disolvente. Así, la cantidad de iones Sm^{3+} asociados al núcleo dendrítico se ve reducida y por tanto se observa un nuevo incremento en la fluorescencia. Pudo determinarse que, en general, la adición de 1000 equivalentes de cada catión es el límite a partir del cual la cantidad de metanol comienza a jugar un papel importante de competencia, incrementando la emisión del compuesto dendrítico. Para corroborar este efecto, se adicionó metanol puro a la disolución del dendrímero de generación cero con 2000 equivalentes del ion Sm^{3+} . Se observó que la adición de una sola gota de metanol produjo un incremento considerable en la emisión de la fluorescencia de este compuesto comprobando así la hipótesis antes planteada.

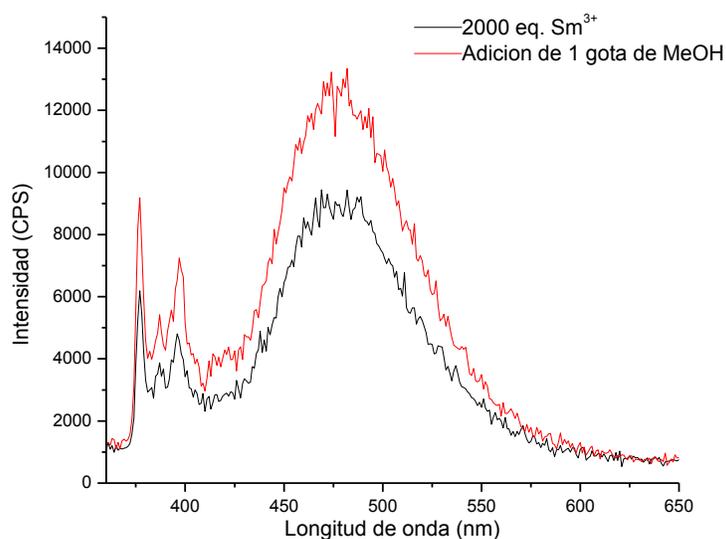
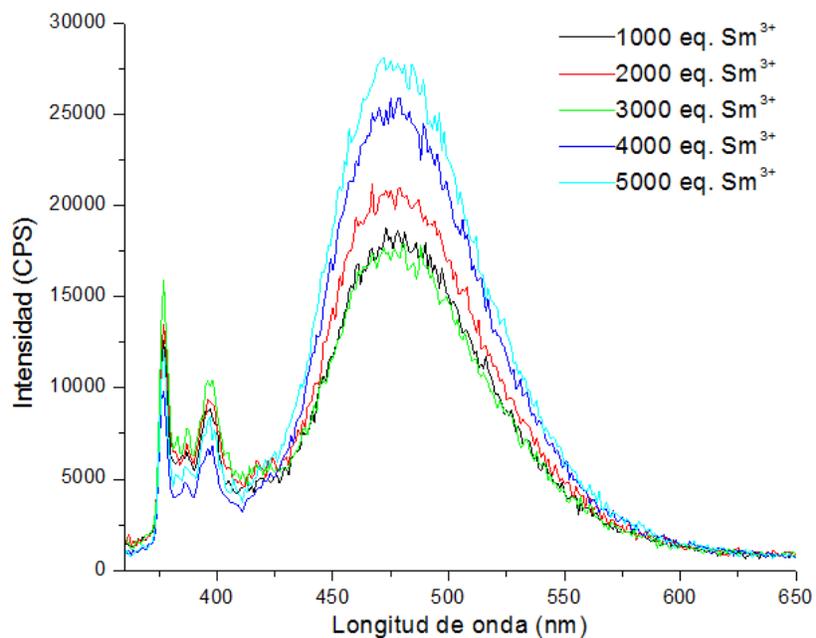


Figura 4.23 Efecto de la cantidad de metanol adicionada indirectamente en la titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}] = 3.61 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Sm^{3+} (arriba) y efecto de la adición de metanol puro a una disolución del compuesto (7) con presencia de 2000 equivalentes del ion Sm^{3+} ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 8.33 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) (abajo)

En las **Figuras 4.24** y **4.25** se muestran las titulaciones fluorimétricas realizadas para los compuestos dendríticos sintetizados adicionando Eu^{3+} en las cantidades anteriormente mencionadas.

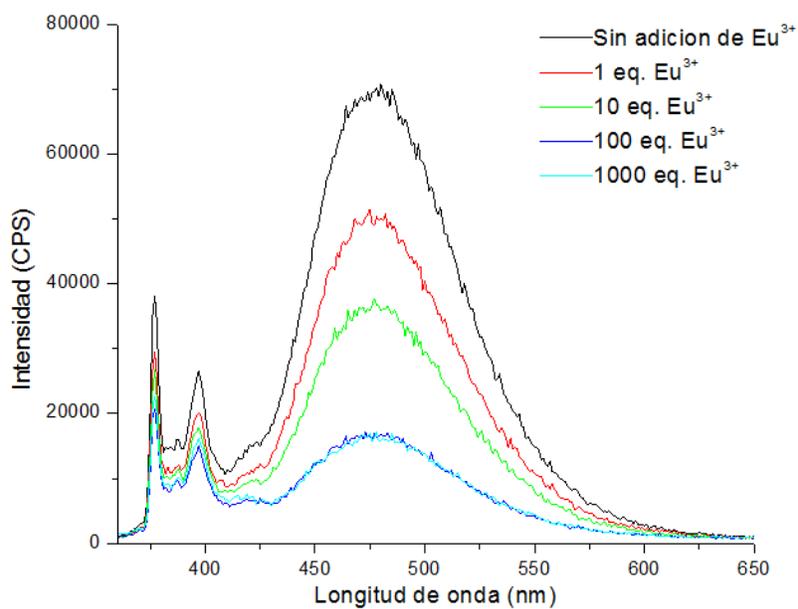


Figura 4.24 Titulación fluorimétrica del compuesto (7) ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 8.33 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Eu^{3+}

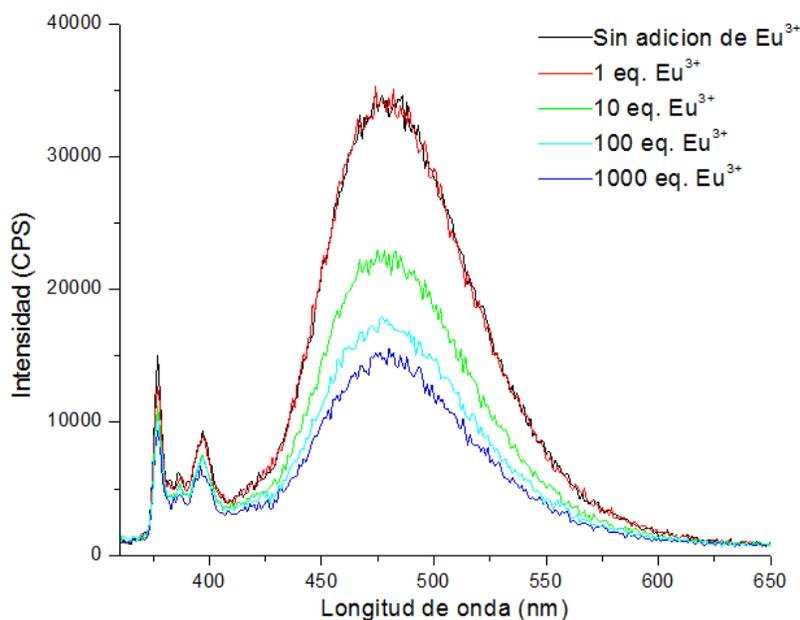


Figura 4.25 Titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[Py_8G_1DOTA]= 3.61 \times 10^{-7} M$; $\lambda_{ex}=346 nm$) con adiciones de Eu^{3+}

En el caso de la adición de iones Eu^{3+} pudo observarse el mismo comportamiento que en la adición de iones Sm^{3+} , esto es, el *quenching* de la fluorescencia es fácilmente visible. Además, pudo observarse una interesante diferencia entre las titulaciones con ambos metales. Se puede apreciar que en el caso de la adición de Eu^{3+} es necesaria una menor cantidad de este catión metálico para lograr una disminución considerable en comparación con la adición de Sm^{3+} . Esto nos indica que la constante de asociación del Eu^{3+} para los compuestos dendríticos es mayor que la presentada por el Sm^{3+} . Podemos, además, comparar entre las titulaciones con Eu^{3+} de ambas generaciones dendríticas y observar que en el caso de la generación cero basta con la adición de un equivalente del ion metálico para observar un *quenching* importante a diferencia de la primera generación, la cual requiere 10 equivalentes para conseguir una disminución de la emisión comparable. Este comportamiento corresponde con el impedimento estérico mayor presentado por los dendrímeros de generaciones superiores en comparación con aquellos de generaciones más bajas. Dicha característica dificulta el acercamiento del ion metálico hacia el núcleo del ciclen y por tanto su coordinación con el mismo.

La titulación fluorimétrica adicionando iones Gd^{3+} a sendas disoluciones de Py_4G_0DOTA y Py_8G_1DOTA se muestra en las **Figuras 4.26 y 4.27**, respectivamente.

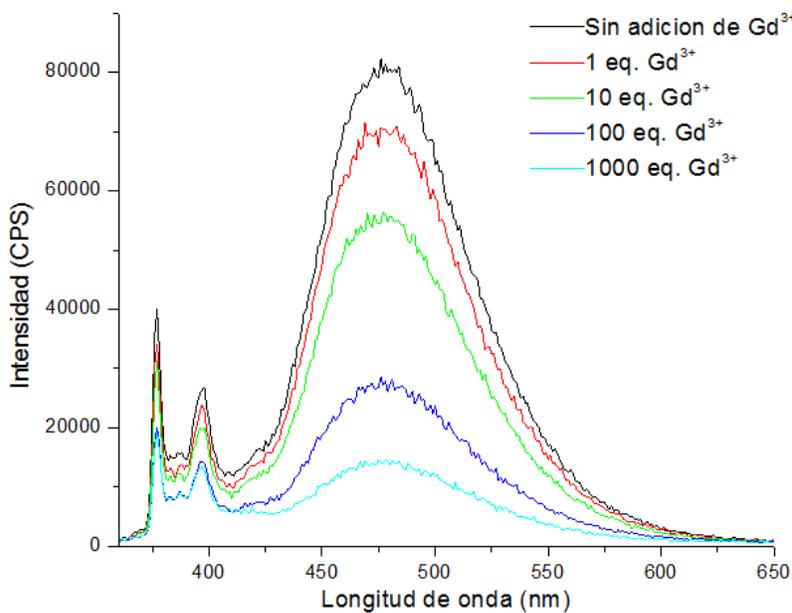


Figura 4.26 Titulación fluorimétrica del compuesto (7) ($[Py_4G_0DOTA]= 8.33 \times 10^{-7} M$; $\lambda_{ex}=346$ nm) con adiciones de Gd^{3+}

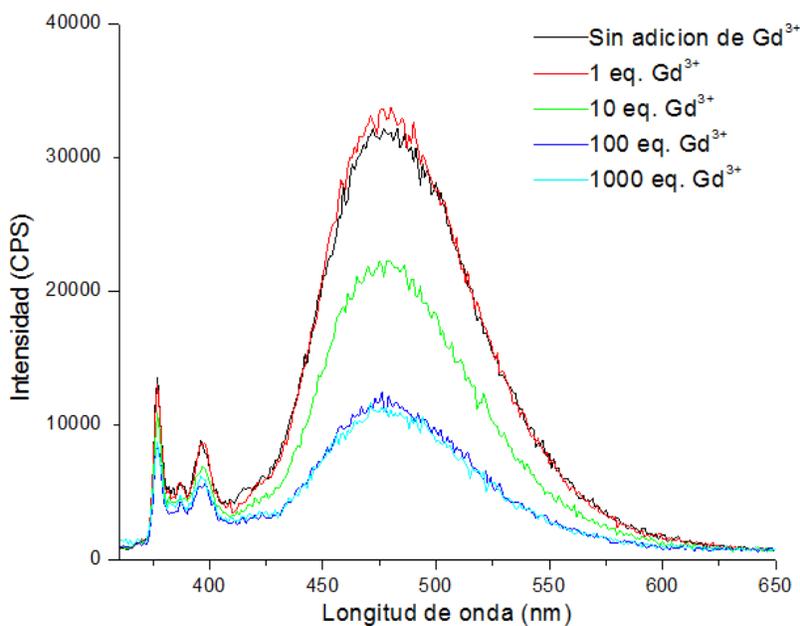


Figura 4.27 Titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[Py_8G_1DOTA]= 3.61 \times 10^{-7} M$; $\lambda_{ex}=346$ nm) con adiciones de Gd^{3+}

Con la adición de iones Gd^{3+} pudo observarse un comportamiento similar al presentado por la adición de iones Eu^{3+} ; existe una disminución de la emisión de fluorescencia apreciable con la adición de 1 equivalente del catión metálico en el caso del dendrímero de generación cero, no así para el caso del dendrímero de primera generación.

Se continuó con este estudio realizando la titulación fluorimétrica correspondiente a la adición de iones Tb^{3+} a las respectivas disoluciones de cada dendrímero sintetizado. Estas titulaciones se muestran en las **Figuras 4.28 y 4.29** Las adiciones de 1, 10 y 100 equivalentes no pudieron llevarse a cabo satisfactoriamente pues la solubilidad de la sal $Tb(CF_3SO_3)_3$ resultó ser muy baja en cloroformo, aún con la adición de metanol, por lo que las diluciones preparadas a las respectivas concentraciones mostraron presencia de precipitado. Sin embargo, la dilución cuya concentración se corresponde con la adición de 1000 equivalentes del catión Tb^{3+} , pudo ser utilizada sin ninguna contrariedad encontrándose así con una pequeña disminución de la fluorescencia, en contraste con las titulaciones anteriores en las que fue posible observar una evidente disminución de la fluorescencia con la adición de una menor cantidad de equivalentes del ion correspondiente. Este resultado es debido a que el primer estado excitado del ion Tb^{3+} es ligeramente mayor energéticamente que el estado S_1 del pireno. Es por ello que una transferencia de energía no se encuentra favorecida o, en caso de presentarse, se trata de un equilibrio, poblando y despoblando ambos estados excitados, mediado por los tiempos de vida de cada uno de ellos. En ambas moléculas dendríticas se observó este comportamiento.

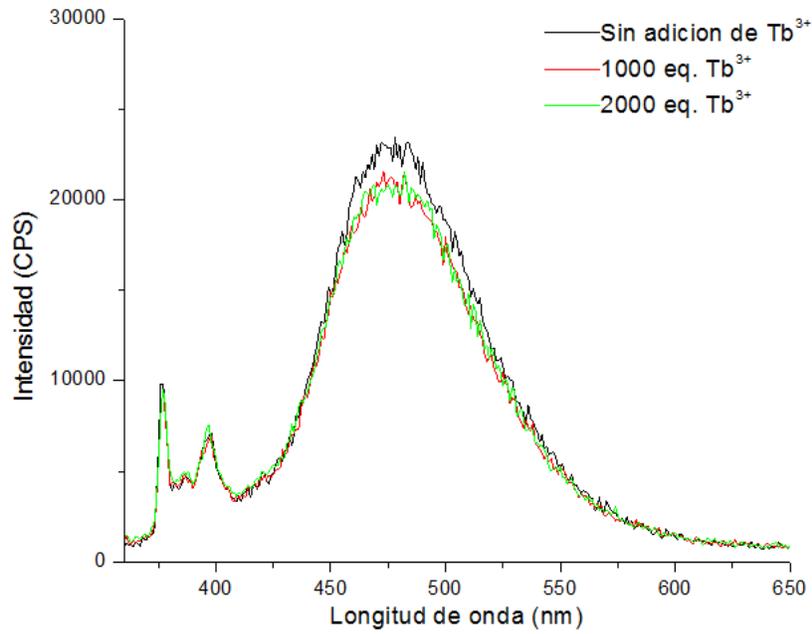


Figura 4.28 Titulación fluorimétrica del compuesto (7) ($[Py_4G_0DOTA]= 8.33 \times 10^{-7} M$; $\lambda_{ex}=346$ nm) con adiciones de Tb^{3+}

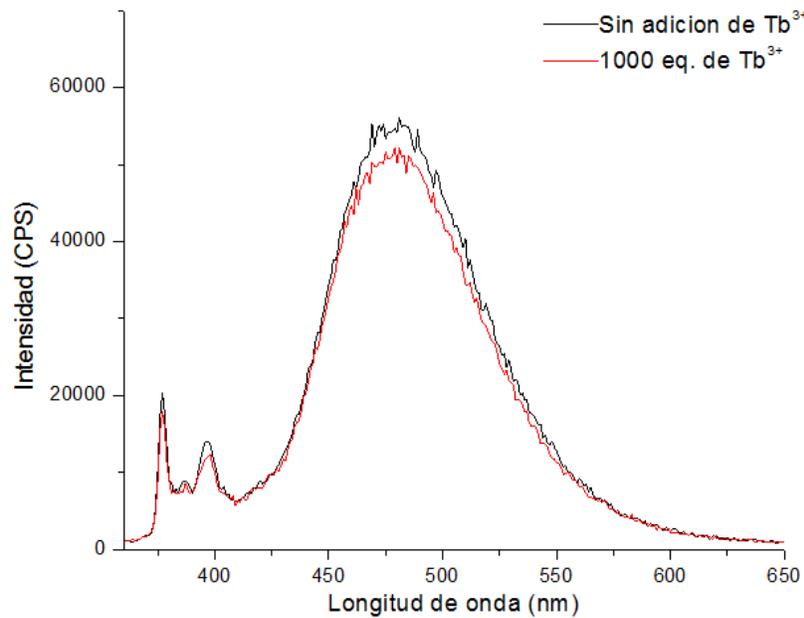


Figura 4.29 Titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[Py_8G_1DOTA]= 3.61 \times 10^{-7} M$; $\lambda_{ex}=346$ nm) con adiciones de Tb^{3+}

Se realizaron las titulaciones fluorimétricas adicionando diferente número de equivalentes de iones Er^{3+} a las respectivas disoluciones de $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ y $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ y los espectros de emisión adquiridos se muestran en las **Figuras 4.30** y **4.31**.

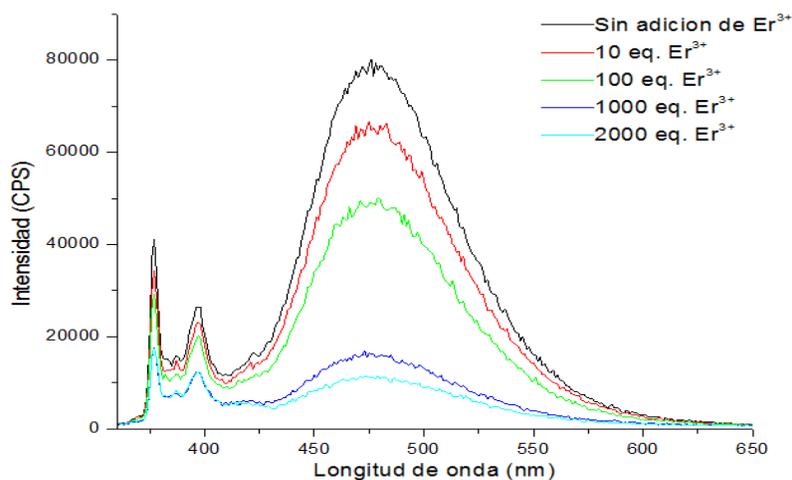


Figura 4.30 Titulación fluorimétrica del compuesto (7) ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 3.61 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Er^{3+}

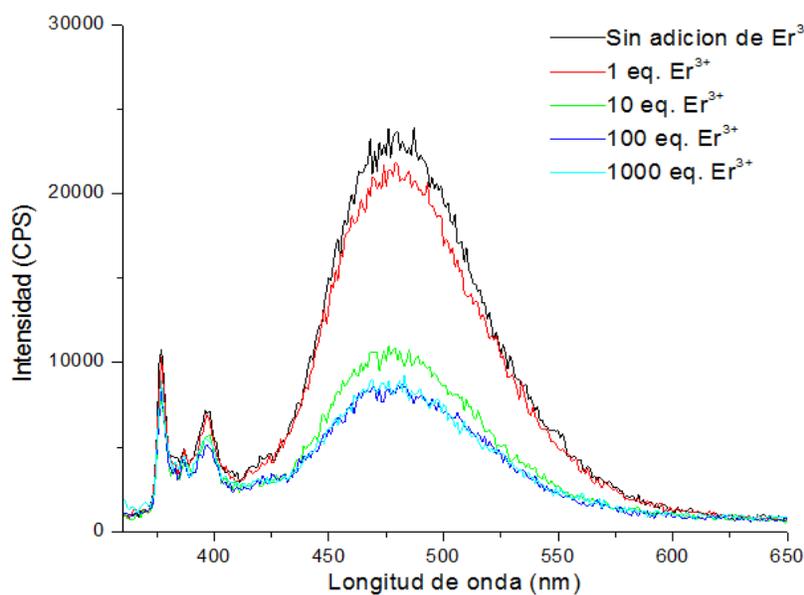


Figura 4.31 Titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}] = 3.61 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Er^{3+}

La adición de iones Er^{3+} produjo un cambio en la emisión de los dendrímeros estudiados de manera similar a las adiciones de los anteriores iones lantánido, con excepción del ion Tb^{3+} .

De manera análoga, se realizaron las titulaciones fluorimétricas para cada dendrímero obtenido esta vez añadiendo el catión Zn^{2+} , ya que éste no debería presentar un efecto de *quenching* en la emisión de fluorescencia de los dendrímeros. Por el contrario, se esperaba que su coordinación al núcleo de ciclen incrementara la emisión de fluorescencia de estos compuestos. En las **Figuras 4.32** y **4.33** se observan los espectros obtenidos a partir de la adición de iones Zn^{2+} a disoluciones correspondientes de $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ y $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$.

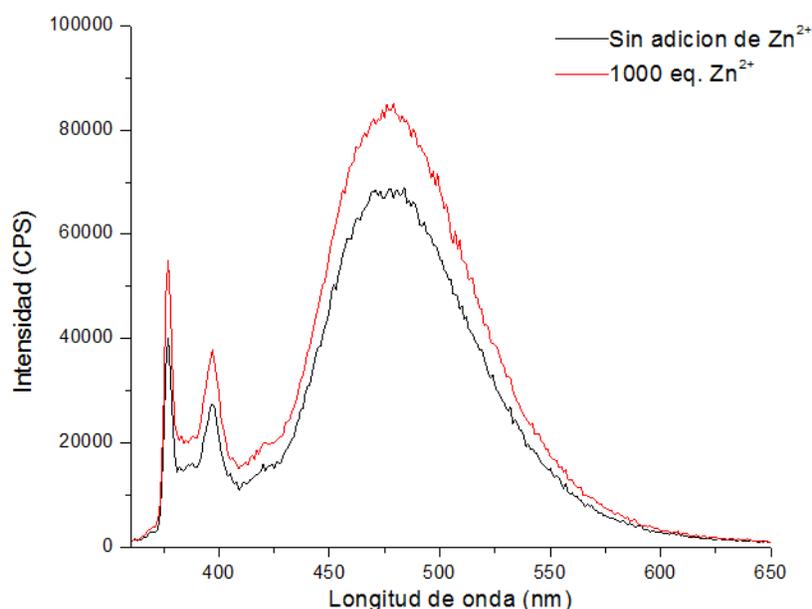


Figura 4.32 Titulación fluorimétrica del compuesto (7) ($[\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}] = 8.33 \times 10^{-7} \text{ M}$; $\lambda_{\text{ex}} = 346 \text{ nm}$) con adiciones de Zn^{2+}

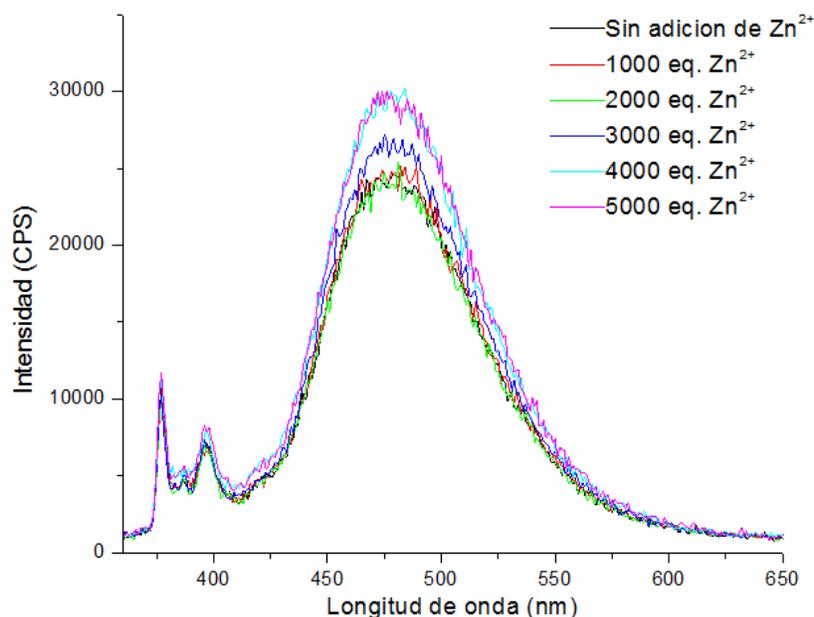


Figura 4.33 Titulación fluorimétrica del compuesto (9) ($[Py_8G_1DOTA]= 3.61 \times 10^{-7} M$; $\lambda_{ex}=346 \text{ nm}$) con adiciones de Zn^{2+}

En el caso de la titulación del ion Zn^{2+} para el dendrímero de generación cero, la adición de 1000 equivalentes de dicho ion se vio acompañada de un incremento de la emisión de fluorescencia del compuesto dendrítico. De manera comparativa se observa que para lograr un aumento de la fluorescencia del dendrímero de primera generación es necesario adicionar una cantidad mayor de equivalentes del ion Zn^{2+} . En la **Tabla 7** se muestra la comparación entre los datos obtenidos por la adición de cada catión metálico a la intensidad de la emisión de fluorescencia de ambas generaciones dendríticas. Los datos se expresan como un porcentaje de la medida obtenida por el dendrímero sin adición alguna de metales (I_{Total}). Además, se enlistan las relaciones I_{Ex}/I_M observadas tras la adición máxima de los iones metálicos, esto es, para la emisión con la mayor desactivación presentada.

Tabla 7 I_{Total} e I_{Ex}/I_M obtenidos en cada titulación para los compuestos (7) y (9).

| | I_{Total} (%) | | I_{Ex}/I_M | |
|-------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|------------------------|
| | G_0 | G_1 | G_0 | G_1 |
| Dendrímero Libre | 100.0 | 100.0 | 2.11 (100%) | 3.71 (100%) |
| Sm³⁺ | 39.8 | 40.0 | 1.53 (72.5%) | 1.49 (40.2%) |
| Eu³⁺ | 30.0 | 56.3 | 0.76 (36.0%) | 1.72 (46.4%) |
| Gd³⁺ | 22.5 | 40.3 | 0.84 (39.8%) | 1.30 (35.0%) |
| Tb³⁺ | 93.3 | 93.7 | 2.26 (107.1 %) | 2.89 (77.9%) |
| Er³⁺ | 19.8 | 44.9 | 0.66 (31.3%) | 1.06 (28.6%) |
| Zn²⁺ | 123.8 | 120.0 | 1.55 (73.5%) | 2.56 (69.0%) |

Como se puede apreciar, los resultados obtenidos son congruentes con lo esperado, esto es, la interacción de los compuestos dendríticos con iones lantánidos lleva a una desactivación de la fluorescencia de los mismos mediante el proceso de transferencia de energía desde el cromóforo hacia el núcleo lantánido. Entre los iones lantánido utilizados, la presencia de Er³⁺ fue la más desactivante para el dendrímero de generación cero Py₄G₀DOTA alcanzando una disminución del 80.2% de la intensidad total, mientras que el Sm³⁺ logró la mayor desactivación para el dendrímero de primera generación Py₈G₁DOTA con una disminución del 60% de su intensidad total de fluorescencia. Además, la adición del ion Zn²⁺ muestra dos puntos importantes pues además de reafirmar que el *quenching* de fluorescencia observado en las adiciones de los lantánidos se debe a una transferencia de energía y no sólo a la presencia de un catión coordinado a la estructura, también permitió observar un ligero incremento en la emisión de los dendrímeros fotoactivos. Este comportamiento es consistente con el “efecto de incremento en la fluorescencia mediante *quelación*”. Éste consiste en que al encontrarse enlazados los pares electrónicos libres de los átomos de nitrógeno, pertenecientes al núcleo de ciclen, a

un ion metálico (o inclusive a un protón), se reduce el efecto competitivo de la transferencia electrónica fotoinducida (PET) como vía de desactivación del estado singulete excitado del pireno (presente en ambas moléculas dendríticas antes de la coordinación de catión Zn^{2+}).

En todos los casos de coordinación de iones metálicos al núcleo dendrítico se observó una disminución en los valores de I_{Ex}/I_M de los compuestos **(7)** y **(9)**, en diferente medida, dependiendo del metal, siendo el ion Er^{3+} el que disminuyó de una manera más significativa dicho valor. Al analizarse todos los espectros de emisión obtenidos mediante las titulaciones fluorimétricas, se observa que la emisión de excímero muestra una dependencia más sensible a la presencia de agentes desactivantes. Por lo tanto, la coordinación de los iones metálicos utilizados presenta un mayor efecto de desactivación en la banda de emisión de excímero que en la correspondiente al monómero, reflejándose esto en la disminución del valor de I_{Ex}/I_M . Puede suponerse que este efecto es debido a la diferencia existente entre los tiempos de vida de excímero y monómero, siendo mayor en el caso del excímero.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1. Condiciones Generales

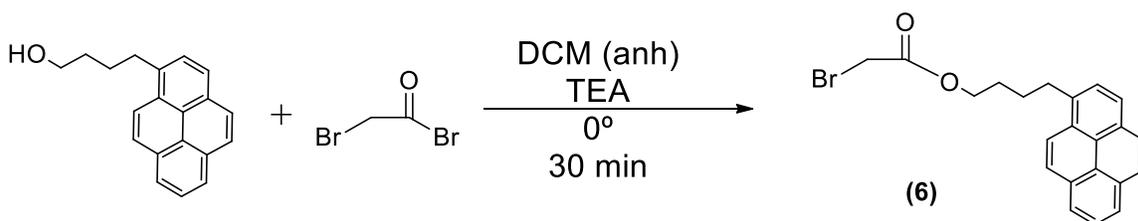
Todos los reactivos involucrados en la síntesis del presente trabajo de tesis fueron adquiridos de la compañía Aldrich y empleados como fueron recibidos sin tratamiento previo. Los disolventes utilizados en las reacciones fueron comprados a la empresa Tecsiquim y purificados de manera previa mediante destilación simple.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de todos los compuestos fueron obtenidos en disolución de CDCl_3 a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Bruker Avance operando a 400 MHz. Los espectros de FTIR fueron obtenidos en un espectrómetro Nicolet modelo 6700 con base de diamante y detector ATR Modelo Smart Orbit. Los estudios correspondientes a la espectroscopía UV-vis fueron registrados en un equipo espectrofotométrico UNICAM UV-300. Se registraron los espectros de absorción a temperatura ambiente, en celdas de cuarzo de 1 cm de espesor, utilizando cloroformo grado espectroscópico como disolvente. Se comprobó que las concentraciones de trabajo cumplieran con la ley de Lambert-Beer. Se utilizaron concentraciones desde 2.2×10^{-6} M hasta 3.6×10^{-6} M. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker-Microflex y fueron adquiridos utilizando dithranol como matriz. Para los estudios de fluorescencia se utilizaron cloroformo grado espectroscópico de Aldrich y una disolución 0.5 M de H_2SO_4 . Los espectros de emisión fueron registrados en un fluorímetro Horiba Fluorolog FL3C-11. El ancho de obturador utilizado para la adquisición de los espectros de emisión fue de 1 nm para la excitación y 1 nm para la emisión.

5.2. Síntesis de los Dendrones Marcados con Pireno

5.2.1. Síntesis de Py₁G₀BrAc (6)

Se preparó una disolución de 1-pirenbutanol (0.160 g, 0.58 mmol) en DCM anhidro (20 mL), en baño de hielo y bajo atmósfera de argón, a la cual se adicionó DTBP (0.131 mL, 0.58 mmol). A esta disolución se adicionó bromuro de bromoacetilo (0.101 mL, 1.16 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La temperatura de reacción debe de permanecer constante a 0 °C. Terminados los 30 minutos la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en sílica gel y utilizando DCM como eluyente. El producto puro se obtuvo como un sólido blanco ligeramente amarillo (6) (0.150 g, 0.38 mmol) con un rendimiento del 65%.

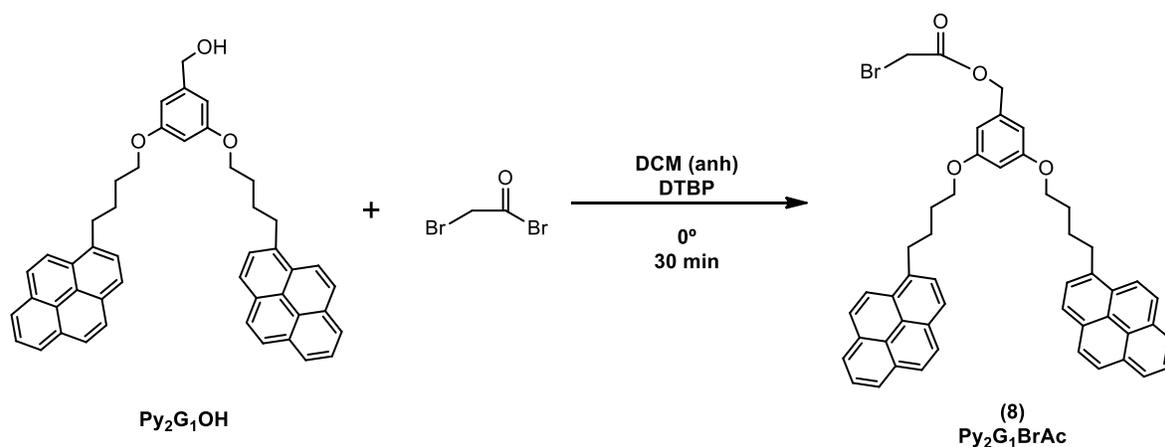


Esquema 13 Síntesis del compuesto (6)

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.30-7.90 ppm (Ar_{py}, m, 9H), 4.25 ppm (CH₂ base de oxígeno, t, 2H), 3.82 ppm (CH₂ alfa a carbonilo, s, 2H), 3.39 ppm (CH₂ alifático, t, 2H), 1.96 ppm (CH₂ alifático, q, 2H), 1.85 ppm (CH₂ alifático, q, 2H). RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): 178.8, 136.1, 127.5, 127.3, 127.2, 126.7, 125.9, 125.0, 124.8, 124.8, 123.2, 66.1, 33.0, 28.4, 27.9, 25.8 ppm. FT-IR: 3035 cm⁻¹ (CH aromáticos), 2937 cm⁻¹ (CH₂), 2944 cm⁻¹ (CH₂), 1731 cm⁻¹ (C=O), 1471 cm⁻¹ (núcleo fenilo), 1162 cm⁻¹ (CO-O), 985 cm⁻¹ (C-O-C), 842 cm⁻¹ (=C-H fuera de plano), 545 cm⁻¹ (C-Br).

5.2.2. Síntesis de Py₂G₁BrAc (8)

A una disolución de Py₂G₁OH (0.3 g, 0.46 mmol) en DMC anhidro (20 mL), en baño de hielo y bajo atmósfera de argón, se adicionó DTBP (0.103 mL, 0.46 mmol). A esta disolución se adicionó bromuro de bromoacetilo (0.08 mL, 0.92 mmol) gota a gota durante 30 minutos de la misma manera que para su análogo de generación cero. La temperatura de reacción debe de permanecer constante a 0 °C. Terminados los 30 minutos la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna en sílica gel y utilizando DCM como eluyente. El producto puro se obtuvo como un sólido blanco, ligeramente amarillo (8) (0.192 g, 0.25 mmol) con un rendimiento del 54%.



Esquema 14 Síntesis del compuesto (8)

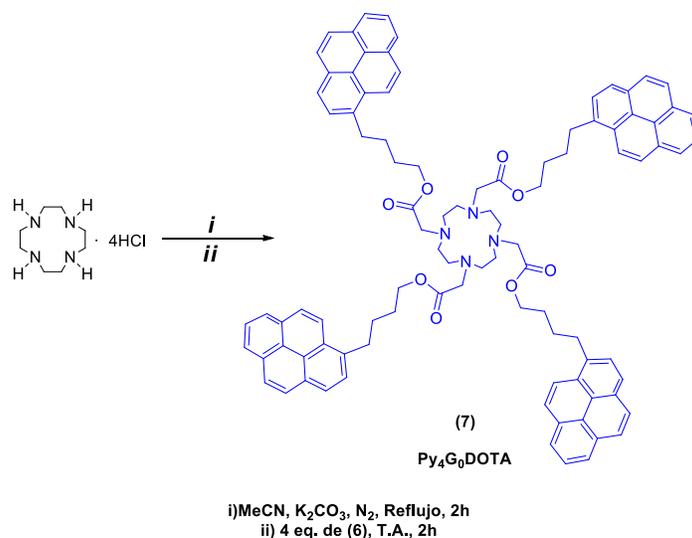
RMN- ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.25-7.82 ppm (Ar_{py}, m, 18H), 6.49 ppm (H_o, d, 2H), 6.42 ppm (H_p, t, 1H), 5.17 ppm (CH₂ bencílico, s, 2H), 4.00 ppm (CH₂ base de oxígeno, t, 4H), 3.87 ppm (CH₂ alfa a carbonilo, s, 2H), 3.44 ppm (CH₂ alifáticos, t, 4H), 2.07 ppm (CH₂ alifáticos, q, 8H), 1.98 ppm (CH₂ alifáticos, q, 8H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 160.4, 137.0, 136.5, 131.4, 130.9, 129.9, 128.6, 127.5, 127.3,

126.6, 125.8, 125.1, 124.9, 124.7, 123.4, 106.6, 101.4, 67.8, 33.2, 29.2, 28.2, 25.8 ppm. FT-IR: 3037 cm^{-1} (CH aromáticos), 2929 cm^{-1} (CH_2), 2863 cm^{-1} (CH_2), 1735 cm^{-1} (C=O éster), 1594 cm^{-1} (aromático C=C), 1452 cm^{-1} (aromático C=C), 1263 cm^{-1} (CO-O), 1064 cm^{-1} (C-O-C), 842 cm^{-1} (=C-H fuera de plano), 620 cm^{-1} (C-Br). EM MALDI-TOF: $[\text{M}]^+$ $m/z = 774.41$.

5.3. Síntesis de los Compuestos Dendríticos (G_0 y G_1)

5.3.1. Síntesis de $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ (7**)**

Se pesó tetraclorhidrato de ciclen (0.013 g, 0.041 mmol) en un matraz bola de 50 mL, con atmósfera de Ar, se adicionó MeCN (15 mL) anhidro y se puso en agitación. Se adicionó a esta mezcla K_2CO_3 (0.056g, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó por 2 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente tras lo cual se adicionó el dendrón (**6**) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se dejó por 2 horas, tiempo en que finalizó. La mezcla de reacción se filtró a través de celita para retirar las sales presentes y posteriormente fue purificada mediante dos columnas cromatográficas en sílica gel y eluyendo con una mezcla DCM/MeOH(1%) en ambas columnas. El producto puro se obtuvo como un sólido blanco con una ligera coloración amarillenta (**7**) (0.026 g, 0.018 mmol) con un rendimiento del 44%.



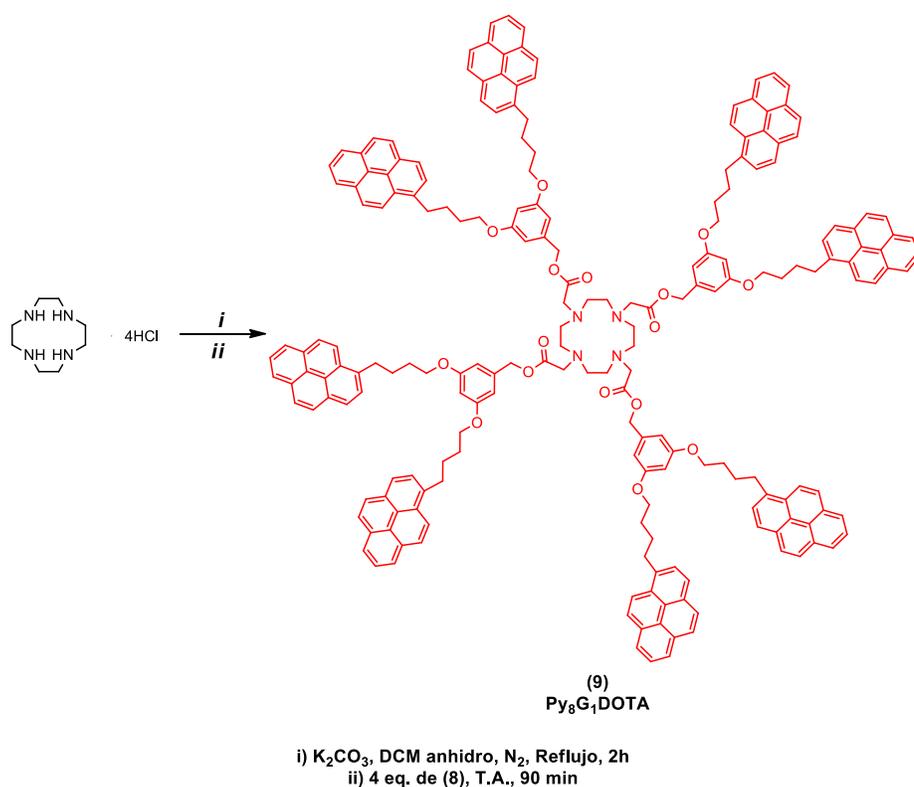
Esquema 15 Síntesis del compuesto (7)

RMN- ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.11-7.56 ppm (Ar_{py}, m, 36H), 3.81 ppm (CH₂ base de oxígeno, t, 8H), 3.01 (CH₂ alifático, t, 8H), 2.95-1.49 ppm (CH₂ alfa a carbonilo y CH₂ macrociclo, m, 24H), 1.56 ppm (CH₂ alifáticos, t, 8H), 1.37 ppm (CH₂ alifáticos, t, 8H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 173.7, 136.0, 131.5, 130.8, 129.9, 128.5, 127.5, 127.4, 127.2, 126.8, 126.1, 125.2, 125.1, 125.0, 124.9, 124.8, 123.1, 64.9, 54.9, 32.7, 28.3, 27.8 ppm. FT-IR: 3037 cm⁻¹ (CH aromáticos), 2919 cm⁻¹ (CH₂), 2850 cm⁻¹ (CH₂), 1725 cm⁻¹ (C=O éster), 1450 cm⁻¹ (aromático), 1209 cm⁻¹ (C-N), 1105 cm⁻¹ (CO-O), 1066 cm⁻¹ (C-O-C), 846 cm⁻¹ (=C-H fuera de plano), 723 cm⁻¹ ((CH₂)_n; n ≥ 4). EM MALDI-TOF: [M]⁺ m/z = 1453.33 (1430.34 + Na⁺).

5.3.2. Síntesis de Py₈G₁DOTA (9)

Se pesó tetraclorhidrato de ciclen (0.006 g, 0.018 mmol) en un matraz bola de 50 mL, con atmósfera de Ar, se adicionó DCM (15 mL) anhidro y se puso en agitación. Se adicionó a esta mezcla K₂CO₃ (0.025 g, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó por 2 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente tras lo cual se

adicionó el dendrón (8) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se dejó por 90 minutos, tiempo en que finalizó. La mezcla de reacción se filtró a través de celita para retirar las sales presentes y posteriormente fue purificada mediante dos columnas cromatográficas en sílica gel y eluyendo con una mezcla DCM/MeOH(1%) en ambas columnas. El producto puro se obtuvo como un sólido blanco ligeramente amarillo (9) (0.029 g, 0.01 mmol) con un rendimiento del 54%.



Esquema 16 Síntesis del compuesto (9)

RMN- ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.08-7.67 ppm (Ar_{py}, m, 72H), 6.33 ppm (H_o, d, 8H), 6.27 ppm (H_p, t, 4H), 4.90 ppm (CH₂ bencílico, s, 8H), 3.72 ppm (CH₂ base de oxígeno, t, 16H), 3.17 (CH₂ alifáticos, t, 16H), 3.16-2.32 ppm (CH₂ alfa a carbonilo y CH₂ macrociclo, m, 24H), 1.82 ppm (CH₂ alifático, t, 16H), 1.71 ppm (CH₂ alifático,

t, 16H). FT-IR: 3039 (CH aromáticos), 2929 (CH₂), 2861 (CH₂), 1731 (C=O éster), 1594 (aromático C=C), 1454 (aromático C=C), 1263 (CO-O), 1184 (C-N), 1064 (C-O-C), 842 cm⁻¹ (=C-H fuera de plano). EM MALDI-TOF: [M]⁺ m/z = 2966.14.

5.4. Estudios de Absorción y de Emisión

5.4.1. Coeficiente de Absortividad Molar y Rendimiento Cuántico

Para llevarse a cabo el cálculo del coeficiente de absorptividad molar del compuesto (7) se midieron 3.1 mg (2.07×10^{-6} mol) del mismo y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL para posteriormente llevar a la marca de aforo utilizando cloroformo grado espectroscópico. La concentración de esta disolución fue de 2×10^{-4} M. De esta disolución se tomaron 4 mL y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL para aforarse a dicho volumen con cloroformo y tener así una concentración de 8.33×10^{-5} M. De esta disolución se tomaron 1, 0.8, 0.7, 0.6 y 0.5 mL y se llevaron a un aforo de 10 mL en respectivos matraces volumétricos. Estas disoluciones se colocaron en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho para realizarse las correspondientes lecturas de absorción de las mismas y tener así una curva de calibración a partir de la cual, mediante una regresión lineal de la misma, fue posible determinar el coeficiente de absorptividad molar.



Figura 4.19 Disoluciones de Py₄G₀DOTA para la obtención de su coeficiente de absorptividad molar y rendimiento cuántico. Concentraciones: 8.7×10^{-6} M, 6.9×10^{-6} M, 6.1×10^{-6} M, 5.2×10^{-6} M, 4.3×10^{-6} M y 8.7×10^{-7} M (de izquierda a derecha).

Para el cálculo del rendimiento cuántico se prepararon diluciones de quinina en H_2SO_4 0.5 M. La quinina fue el estándar utilizado. Se inició midiendo una masa de 2.84 mg y llevando a un aforo de 10 mL. Se tomó 1 mL de esta disolución y se llevó a un aforo de 10 mL para tener una concentración de quinina de 8.77×10^{-5} M. Esta dilución se colocó en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y se obtuvo su espectro de absorbancia. La masa a determinar fue calculada para tener una absorción máxima de 0.5. Una vez adquirido el espectro de emisión, se diluyó 10 veces más esta disolución tomando 0.5 mL y aforando a 5 mL para tener una concentración de 8.77×10^{-6} M la cual fue colocada en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y se procedió a adquirir su espectro de emisión. Una vez obtenidos los datos correspondientes se continuó con las adquisiciones de la muestra a estudiar (7). Se pesaron 0.9 mg de (7) y se llevaron a un aforo de 5 mL. Posteriormente se tomaron 4 mL de esta dilución y se llevaron a un aforo de 5 mL. De esta dilución se tomaron 0.25 mL y se aforaron a 5 mL. Esta dilución se colocó en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y se procedió a adquirir su espectro de absorción. Nuevamente el cálculo de la masa a utilizar fue considerando una absorción máxima de 0.5. Una vez obtenido el espectro de absorción correspondiente, se procedió a preparar una disolución diluida 10 veces para registrarse su espectro de emisión. Para ello, se tomó 1 mL de la disolución anterior y se llevó al aforo con cloroformo en un matraz volumétrico de 10 mL para tener una concentración de 8.33×10^{-6} M. Posteriormente, se burbujeó argón durante 1 hora a la disolución para eliminar el oxígeno presente en la misma. Después del tiempo de burbujeo, se colocó dicha disolución en una celda de 1 cm de espesor y se registró el espectro de emisión de la muestra. Una vez obtenidos los datos de emisión y absorción, se calculó el rendimiento cuántico de la molécula mediante la Ecuación 5⁹².

Los mismos procedimientos fueron empleados en el cálculo tanto del coeficiente de absorptividad molar como de rendimiento cuántico del dendrímero de primera generación (9).

5.4.2. Titulaciones Fluorimétricas

Para llevar a cabo las titulaciones fluorimétricas con los distintos iones metálicos utilizados, se prepararon las correspondientes diluciones para los compuestos $\text{Py}_4\text{G}_0\text{DOTA}$ y $\text{Py}_8\text{G}_1\text{DOTA}$ (**7**) y (**9**), respectivamente, tal que su absorbancia máxima fuera 0.5 como fue explicado en el desarrollo experimental de los estudios anteriores. Una vez que se tuvieron estas diluciones, se continuó a preparar disoluciones de concentraciones conocidas de cada ion metálico a utilizar. Se realizaron los cálculos para poder medir una masa tal que la adición final a las disoluciones de cada dendrímero correspondiera con una relación de 1, 10, 100 y 1000 equivalentes del metal a utilizar. Las masas utilizadas para cada ion metálico se resumen en la **Tabla 8**. Para este estudio no se degasificó el disolvente empleado para ninguna de las muestras. Así se tuvo un efecto de *quenching* por parte del oxígeno molecular disuelto en él pero constante para todas las muestras, por lo que ninguna variación pequeña afectaría las lecturas (a diferencia de degasificar los disolventes y tener variaciones con la mínima cantidad de oxígeno presente o entrante). Una vez listas todas las disoluciones a emplear, y después de corroborar una absorción máxima de 0.5 por parte de las disoluciones de los dendrímeros (**7**) y (**9**), se llenó una celda de cuarzo de 1 cm de ancho con 3 mL de la correspondiente disolución de dendrímero y se adquirió su espectro de emisión sin adición alguna de metales. Después, se adicionaron 30 μL de la dilución más diluida del metal a estudiar. Se adquirió el espectro de emisión post adición. Esta vez se adicionaron 30 μL de la dilución que sigue en orden ascendente de concentración. Se adquirió el espectro respectivo. Posteriormente, se adicionaron 30 μL de la siguiente disolución en orden ascendente de concentración. Se adquirió el espectro de emisión correspondiente. Por último, se adicionaron 30 μL de la disolución más concentrada. Se adquirió el espectro de emisión de esta disolución y se colectaron los datos correspondientes.

Tabla 8 Masas utilizadas de los nitratos de los iones utilizados en las titulaciones fluorimétricas realizadas.

| Ion metálico | Sm^{3+} | Eu^{3+} | Gd^{3+} | Tb^{3+} | Er^{3+} | Zn^{2+} |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Masa medida (g) | 0.048 | 0.035 | 0.049 | 0.067 | 0.049 | 0.024 |

6. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron exitosamente dos nuevos compuestos dendríticos tipo Fréchet con unidades periféricas de pireno y núcleo de ciclen. Las estructuras de los dendrones así como de los compuestos dendríticos fueron caracterizadas por FT-IR, RMN-¹H y RMN-¹³C. A su vez, la masa molecular de los dendrímeros obtenidos se determinó por espectrometría de masas MALDI-TOF.
- La formación de excímero en las moléculas sintetizadas es de naturaleza intramolecular de acuerdo a la presencia de emisión de excímero a las concentraciones (10^{-7} M) utilizadas para su determinación.
- La interacción con iones lantánido trivalentes demostró ocasionar una disminución en la intensidad de la emisión de fluorescencia el grupo pireno. Esta disminución se debe a la existencia de transferencia de energía desde el estado excitado S₁ del cromóforo hacia el estado excitado del metal.
- La emisión de excímero demostró una mayor sensibilidad frente a agentes desactivantes de la intensidad de fluorescencia que la mostrada por la emisión del monómero.
- La coordinación de iones (no desactivantes) al núcleo de ciclen incrementa la intensidad de la emisión de fluorescencia de los compuestos dendríticos debido a un efecto desfavorable sobre la transferencia electrónica fotoinducida producida por los pares electrónicos libres de las aminas terciarias del ciclen.

7. REFERENCIAS

1. Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J. R.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polym. J.* 1985, 17, 117–132.
2. Newkome, G. R.; Yao, Z.-Q.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. Cascade molecules: a new approach to micelles. A [27]-arborol. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2003–2017.
3. Ceroni, P.; Venturi, M.; Photo- and electro-active dendrimers: future trends and applications. *Aust. J. Chem.* 2011, 64, 131-146.
4. Balzani V.; Campagna S.; Denti G.; Juris A.; Serroni S.; Venturi M. Designing dendrimers based on transition-metal complexes. Light-harvesting properties and predetermined redox patterns. *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 26.
5. Balzani, V.; Ceroni, P.; Gestermann, S.; Kauffmann, C.; Gorka M.; Vögtle, F. Dendrimers as fluorescent sensors with signal amplification. *Chem. Commun.* 2000, 853.
6. Vögtle, F.; Gestermann, S.; Kauffmann, C.; Ceroni, P.; Vicinelli, V.; Balzani, V. Coordination of Co^{2+} in the interior of poly(propylene amine) dendrimers containing fluorescent dansyl units in the periphery. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10398.
7. Ceroni, P.; Bergamini, G.; Marchioni, F.; Balzani, V. Luminescence as a tool to investigate dendrimer properties. *Prog. Polym. Sci.* 2005, 30, 453-473.
8. Adronov, A.; Fréchet, J. M. J. Light-harvesting dendrimers. *Chem. Commun.* 2000, 1701–1710.
9. Balzani, V.; Ceroni, P.; Maestri, M.; Vicinelli, V. Light-harvesting dendrimers. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003, 7, 657–665.

10. Fréchet, M. J. Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2003, 41, 3713–3725.
11. Winnik, F. M. Photophysics of preassociated pyrenes in aqueous polymer solutions and in other organized media. *Chem. Rev.* 1993, 93, 587–614.
12. Winnik, M. A. End-to-end cyclization of polymer chains. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 73–79.
13. Duhamel, J. Polymer chain dynamics in solution probed with a fluorescence blob model. *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 953–960.
14. Duhamel, J. *Molecular Interfacial Phenomena of Polymers and Biopolymers*; Chen, P., Ed.; Woodhead Publishing Company: Cambridge, U.K., 2005; pp 214–248.
15. Duhamel, J. Internal dynamics of dendritic molecules probed by pyrene excimer formation. *Polymers* 2012, 4, 211–239.
16. Duhamel, J. New insights in the study of pyrene excimer fluorescence to characterize macromolecules and their supramolecular assemblies in solution. *Langmuir* 2012, 28, 6527–6538.
17. Yip, J.; Duhamel, J.; Bahun, G. J.; Adronov, A. A study of the dynamics of the branch ends of a series of pyrene-labeled dendrimers based on pyrene excimer formation. *J. Phys. Chem. B* 2010, 114, 10254–10265.
18. Ogawa, M.; Momotake, A.; Arai, T. Water-soluble dendrimers as a potential fluorescence detergent to form novel micelles at very low CMC. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8515–8518.
19. Keyes-Baig, C.; Duhamel, J.; Wettig, S. Characterization of the behavior of a pyrene substituted gemini surfactant in water by fluorescence. *Langmuir* 2011, 27, 3361–3371.

20. Figueira-Duarte, T.M.; Müllen, K. Pyrene-based materials for organic electronics. *Chem. Rev.* 2011, 111, 7260–7314.
21. Illescas, J.; Caicedo, C.; Zaragoza-Galán, G.; Ramírez-Fuentes, Y.S.; Gelover-Santiago, A.; Rivera, E. Synthesis, characterization, optical and photophysical properties of novel well defined Di(1-ethynylpyrenes)s. *Synth. Met.* 2011, 161, 775–782.
22. Rivera, E.; Belletete, M.; Zhu, X.X.; Durocher, G.; Giasson, R. Novel polyacetylenes containing pendant 1-pyrenyl groups: Synthesis, characterization, and thermal and optical properties. *Polymer* 2002, 43, 5059–5068.
23. Rivera, E.; Aguilar-Martínez, M.; Terán, G.; Flores, R.F.; Bautista-Martínez, J.A. Thermal, optical and electrochemical properties of trans and the cis-poly(1-ethynylpyrene). *Polymer* 2005, 46, 4789–4798.
24. Zaragoza-Galán, G.; Fowler, M.A.; Duhamel, J.; Rein, R.; Solladié, N.; Rivera, E. Synthesis and characterization of novel pyrene-dendronized porphyrins exhibiting efficient fluorescence resonance energy transfer: Optical and photophysical properties. *Langmuir* 2012, 28, 11195–11205.
25. Weissman, S. I. Intramolecular Energy Transfer. The Fluorescence of Complexes of Europium. *J. Chem. Phys.* 1942, 10, 214.
26. A) Faulkner, S.; Carrié, M-C; Pope, S. J. A.; Squire, J.; Beeby, A.; Sammes, P. G. Pyrene-sensitised near-IR luminescence from ytterbium and neodymium complexes. *Dalton Trans.* 2014, 1405.; B) Pope, S. J. A. Dual-emissive complexes: Visible and near-infrared luminescence from bis-pyrenyl lanthanide(III) complexes. *Polyhedron* 2007, 26, 4818.; C) Ferreira, M. F.; Pereira, G.; Martins, A. F.; Martins, C. I. O.; Prata, M. I. M.; Petoud, S.; Toth E.; Ferreira, P. M. T.; Martins, J. A.; Geraldés, C. F. G. C. Ln[DO3A-N- α -(pyrenebutanamido)propionate] complexes: optimized relaxivity and NIR optical properties. *Dalton Trans.*, 2014, 43, 3162.

27. Lakowicz, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy 3rd Ed.*; Springer, New York, 2006.
28. Valeur, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
29. Kasha, M. Discuss. Faraday Soc. 1950, 9, 14-19.
30. Vögtle, F.; Richardt, G.; Werner, N. *Dendrimer Chemistry: Concepts, Synthesis, Properties, Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
31. Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. Cascade and non-chain-like synthesis of molecular cavity topologies. *Synthesis* 1978, 155-158.
32. Hawker, C. J.; Lee, R.; Fréchet, M. J. One-step synthesis of hyperbranched dendritic polyesters. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4583-4588.
33. Hawker, C. J.; Fréchet, M. J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7638-7647.
34. Newkome, G. R., Moorefield, C. N., Vögtle, F. *Dendritic Molecules: Concepts, Synthesis, Perspectives*. VCH, Weinheim, 1996.
35. A. E. Martell and R. D. Hancock, *Metal Complexes in Aqueous Solutions*, Plenum Press, New York 1996.
36. Aoki, S.; Zulkefeli, M.; Shiro, M.; Kimura, E. A cuboctahedral supramolecular capsule by 4:4 self-assembly of Tris(Zn(II)-cyclen) and trianionic trithiocyanurate in aqueous solution at neutral pH (cyclen=1,4,7,10-tetraazacyclododecane). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, 99, 4894.
37. Stetter, H.; Meyer, K.-H. Macrocyclic ring systems. VII. Macrocyclic tetramines. *Chem. Ber* 1961, 94, 1410-1416.
38. Richman, J. E.; Atkins, T. J. Nitrogen analogs of crown ethers. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2268.

39. Weisman, G. R.; Reed, D. P. A New Synthesis of Cyclen (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane). *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5186.
40. Athey, P. S.; Kiefer, G. E. A New, Facile Synthesis of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane: Cyclen. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4081.
41. Sherry, A. D.; Caravan, P.; Lenkinski, R. E. J. Primer on gadolinium chemistry. *J. Magn. Reson. Imaging* 2009, 30, 1240.
42. Hervé, G.; Bernard, H.; Bris, N. L.; Yaouanc, J. J.; Handel, H.; Toupet, L. A new route to cyclen, cyclam and homocyclen. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6861.
43. Merbach, A. E.; Helm, L.; Tóth, E. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, 2013.
44. Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium, and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chem. Rev.* 2010, 110, 2858.
45. Bünzli, J.-C. G. Lanthanide luminescence for biomedical analyses and imaging. *Chem. Rev.* 2010, 110, 2729.
46. Viola-Villegas, N.; Doyle, R. P. The coordination chemistry of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (H4DOTA): Structural overview and analyses on structure–stability relationships. *Coord. Chem. Rev.* 2009, 253, 1906.
47. Stetter, H.; Wolfram, F. Complex Formation with Tetraazacycloalkane-N,N',N'',N'''-tetraacetic Acids as a Function of Ring Size. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 686.
48. R. D. Shannon, Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides. *Acta Crystallogr.* 1976, 32, 751.

49. P. Caravan, Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents. *Chem. Soc. Rev.* 2006, 35, 512.
50. Woods, M.; Woessner, D. E.; Sherry, A. D. Paramagnetic lanthanide complexes as PARACEST agents for medical imaging. *Chem. Soc. Rev.* 2006, 35, 500.
51. Mewis, R. E., Archibald, S. J. Coord. Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes. *Chem. Rev.* 2010, 254, 1686.
52. Dickins, R. S.; Aime, S.; Batsanov, A. S.; Beeby, A.; Botta, M.; Bruce, J.; Howard, J. A. K.; Love, C. S.; Parker, D.; Peacock, R. D.; Puschmann, H. Structural, Luminescence, and NMR Studies of the Reversible Binding of Acetate, Lactate, Citrate, and Selected Amino Acids to Chiral Diaqua Ytterbium, Gadolinium, and Europium Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12697.
53. Dickins, R. S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Parker, D.; Puschmann, H.; Salamano, S. Structural and NMR investigations of the ternary adducts of twenty α -amino acids and selected dipeptides with a chiral, diaqua-ytterbium complex. *Dalton Trans.* 2004, 70.
54. Dickins, R. S.; Gaillard, S.; Hughes, S. P.; Badari, A. Asymmetric catalysis by chiral lanthanide complexes in water. *Chirality* 2005, 17, 357.
55. Parker, D.; Dickins, R. S.; Puschmann, H.; Crossland, C.; Howard, J. A. K. Being excited by lanthanide coordination complexes: aqua species, chirality, excited-state chemistry, and exchange dynamics. *Chem. Rev.* 2002, 102, 1977.
56. Wu, S. L.; DeW. Horrocks, W. Direct determination of stability constants of lanthanide ion chelates by laser-excited europium(III) luminescence spectroscopy: application to cyclic and acyclic aminocarboxylate complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1997, 1497.
57. Parker, D. Luminescent lanthanide sensors for pH, pO₂ and selected anions. *Coord. Chem. Rev.*, 205, 109 (2000).

58. Eliseevaab, S. V.; Bünzli, J. G. Rare earths: jewels for functional materials of the future. *New J. Chem.* 2011, 35, 1165–1176.
59. Weissman, S. I. Intramolecular Energy Transfer. The Fluorescence of Complexes of Europium. *J. Chem. Phys.* 1942, 10, 214.
60. Chunhui, H. *Rare Earth Coordination Chemistry. Fundamentals and Applications*. JohnWiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2010.
61. O’Laughlin, J.W. *Chemical spectrophotometric and polarographic methods, in Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Vol. 4, Ch 37 (eds K.A. Gschneidner and L. Eyring), North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1979.
62. Pearson, R. G.; Songstad, J. Application of the principle of hard and soft acids and bases to organic chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1827.
63. Lin, S.; Feuerstein, R. J.; Mickelson, A. R. A study of neodymium-chelate-doped optical polymer waveguides. *J. Appl. Phys.* 1996, 79, 2868.
64. Mears, R. J.; Reekie, L.; Jauncy, I. M.; Payne, D. N. Low-noise erbium-doped fibre amplifier operating at 1.54 μm . *Electron. Lett.* 1987, 23, 1026.
65. De Silva, C.R. Optimization of time-resolved fluorescence assay for detection of europium-tetraazacyclododecyltetraacetic acid-labeled ligand-receptor interactions. *Anal. Biochem.* 2010, 398, 15.
66. Roger, M.; Regueiro-Figueroa, M.; Azzeddine, C.; Patinec, V.; Bonnet, C. S.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. Lanthanide Complexes with Heteroditopic Ligands as Fluorescent Zinc Sensors. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014, 1072.
67. Gschneider Jr., K.A.; Eyring, L. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1979.
68. Sabbatini, N.; Guardigli, M.; Lehn, J.-M. Luminescent lanthanide complexes as photochemical supramolecular devices. *Coord. Chem. Rev.* 1993, 123, 201.

69. Parker, D.; Williams, J. A. G. J. Chem. Soc., Getting excited about lanthanide complexation chemistry. Dalton Trans. 1996, 3613.
70. Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L. *Handbook of Photochemistry*, 2nd Ed., Marcel Dekker, New York, 1993.
71. Buono-core, G.E.; Li, H.; Marciniak, B. Quenching of excited states by lanthanide ions and chelates in solution. Coord. Chem. Rev. 1990, 99, 55.
72. Dexter, D. L. A theory of sensitized luminescence in solids. J. Chem. Phys. 1953, 21, 836.
73. Sato, S.; Wada, M. Bull. Relations between intramolecular energy transfer efficiencies and triplet state energies in rare earth β -diketone chelates. Chem. Soc. Jpn. 1970, 43, 1955.
74. Crosby, G. A.; Whan, R. E.; Aire, R. M. Intramolecular energy transfer in rare earth chelates. Role of the triplet state. J. Chem. Phys. 1961, 34, 743.
75. Tanaka, M.; Yamaguchi, G.; Shiokawa, J.; Yamanaka, C. Bull. Mechanism and rate of the intramolecular energy transfer in rare earth chelates. Chem. Soc. Jpn. 1970, 43, 549.
76. Birks, J. B. *Photophysics of Aromatic Molecules*. Wiley-Interscience. London, 1970.
77. Kalyanasundaram, K.; Thomas, J. K. Environmental effects on vibronic band intensities in pyrene monomer fluorescence and their application in studies of micellar systems. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 2039.
78. Keyes-Baig, C.; Duhamel, J.; Wettig, S. Characterization of the behavior of a pyrene substituted gemini surfactant in water by fluorescence. Langmuir 2011, 24, 3361-3371.

79. Sahoo, D.; Weers, P. M. M.; Ryan, R. O.; Narayanaswami, V. J. Lipid-triggered Conformational Switch of Apolipoprotein III Helix Bundle to an Extended Helix Organization. *Mol. Biol.* 2002, 321, 201.
80. Goedeweck, M.; Vanderauweraer, M.; Deschryver, F. C. Molecular dynamics of a peptide chain, studied by intramolecular excimer formation. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2334.
81. Tong, G.; Lawlor, J. M.; Tregear, G. W.; Haralambidis, J. Oligonucleotide-Polyamide Hybrid Molecules Containing Multiple Pyrene Residues Exhibit Significant Excimer Fluorescence. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12151.
82. Lewis, F. D.; Zhang, Y. F.; Letsinger, R. L. Bispyrenyl Excimer Fluorescence: A Sensitive Oligonucleotide Probe. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 5451.
83. Yamana, K.; Takei, M.; Nakano, H. Synthesis of oligodeoxyribonucleotide derivatives containing pyrene labeled glycerol linkers: enhanced excimer fluorescence on binding to a complementary DNA sequence. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6051.
84. Somerharju, P. Pyrene-labeled lipids as tools in membrane biophysics and cell biology. *Chem. Phys. Lipids* 2002, 116, 57.
85. Fujiwara, Y.; Amao, Y. Optical oxygen sensor based on controlling the excimer formation of pyrene-1-butyloligoamine layer onto nano-porous anodic oxidized aluminium plate by myristic acid. *Sens. Actuators B: Chem.* 2003, 89, 58.
86. Ueno, A.; Suzuki, I.; Osa, T. Host-guest sensory systems for detecting organic compounds by pyrene excimer fluorescence. *Anal. Chem.* 1990, 62, 2461.
87. Suzuki, Y.; Morozumi, T.; Nakamura, H., Shimomura, M., Hayashita, T. Bartsh, R. A. New Fluorimetric Alkali and Alkaline Earth Metal Cation Sensors Based on Noncyclic Crown Ethers by Means of Intramolecular Excimer Formation of Pyrene *J. Phys. Chem. B* 1998, 102, 7910.

88. Monahan, C.; Bien, J. T.; Smith, B. D. Fluorescence sensing due to allosteric switching of pyrene functionalized cis-cyclohexene-1,3-dicarboxylate. *Chem. Commun.* 1998, 431.
89. Förster, T., Kasper, K. Z. Concentration reversal of the fluorescence of pyrene. *Z. Elektrochem.* 1955, 59, 976.
90. González-Ortega, J. C. (2014). *“Síntesis y caracterización de nuevos compuestos dendriméricos con grupos pireno y fullereno C₆₀”* (Tesis de Licenciatura).
91. Moore, J. S.; Stupp, S. I.; Room Temperature Polyesterification. *Macromolecules* 1990, 23, 65.
92. Fery-Forgues, S.; Lavabre, D. Are fluorescence quantum yields so tricky to measure? A demonstration using familiar stationary products. *J. Chem. Educ.* 1999, 76(9), 1260–1264.