



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Obtención de polímeros estrella asimétricos multifuncionales "miktoarm" variando la unidad cromófora, como posibles sistemas nano-acarreadores

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Bernardo Mendoza Pérez

Dra. María del Rocío Redón de la Fuente
Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2018



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Obtención de polímeros estrella asimétricos multifuncionales “miktoarm” variando la unidad cromófora, como posibles sistemas nano-acarreadores

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Bernardo Mendoza Pérez

Dra. María del Rocío Redón de la Fuente
Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico



Ciudad de México, 2018

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Marcos Martínez García	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. Elizabeth Chavira Martínez	Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM
Vocal	Dra. María del Pilar Carreón Castro	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM
Vocal	Dr. Emilio Bucio Carrillo	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM
Secretario	Dra. Patricia Guadarrama Acosta	Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM

Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Materiales y Nanotecnología, del Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico (CCADET) de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. María del Rocío Redón de la Fuente, con el apoyo económico otorgado por CONACyT No. de Proyecto 167356 y No. de Becario 577220. A DGAPA-PAPPIT, proyectos: IN114217 y IN117514, por el financiamiento económico otorgado.

Parte de los resultados de este trabajo se presentaron en el XV Simposio Latinoamericano de Polímero, XIII Congreso Iberoamericano de Polímeros, SLAP MEX 2016, realizado del 23 al 27 de octubre de 2016, en Cancún-Riviera Maya, México, en la modalidad de cartel bajo el título "Synthesis of miktoarm star polymer for supramolecular assemblies for drug delivery" **Bernardo Mendoza-Pérez**, María del Rocío Redón de la Fuente, Ashok Kakkar.

Dra. María del Rocío Redón de la Fuente
Asesor del Tema

Q. Bernardo Mendoza Pérez
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, al Posgrado en Ciencias Químicas, al Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico por haber proporcionado los medios para hacer posible la realización de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para realizar mis estudios de posgrado, número de becario: **577220**.

A la Dra. María del Rocío Redón de la Fuente por haberme dado la oportunidad, una vez más de pertenecer a su grupo de trabajo, por su apoyo, amistad, guía y compromiso, ya que sin ella, tal vez este momento no llegaría, una vez más gracias.

A los miembros del jurado, Dr. Marcos Martínez García, Dra. Elizabeth Chavira Martínez, Dra. María del Pilar Carreón Castro, Dr. Emilio Bucio Carrillo y a la Dra. Patricia Guadarrama Acosta, por su valioso tiempo para la revisión de este trabajo, así como por las correcciones y observaciones sobre el mismo, además quiero expresar mi más grande agradecimiento por facilitar este proceso y por su apoyo.

A la Q.F.B. Josefina Tenopala García, por todo el apoyo y atención brindada durante la realización de mis estudios.

Se agradece el apoyo financiero al CONACyT, a través del proyecto 167356, para la adquisición de los reactivos y materiales utilizados en este trabajo.

A DGAPA PAPPIT, proyectos: IN114217 y IN117514, por el financiamiento económico otorgado.

A todos mis Químicos, gracias por estar.

INDÍCE

○ Introducción	1
○ Antecedentes	1
○ Hipótesis	10
○ Objetivos	11
○ Parte Experimental	13
○ Resultados	25
○ Conclusiones	26
○ Perspectivas	26

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es considerada como la próxima "gran revolución". El salto tecnológico en el control de materiales en la nanoescala ha impulsado diversos desarrollos, permitiendo el uso de nanodispositivos, tales como nanopartículas, que han encontrado aplicaciones en campos que van desde la electrónica y las comunicaciones hasta la óptica, la química, la energía y la biología. La denominada nanomedicina, es la aplicación de la nanotecnología a la salud y presenta la gran promesa de revolucionar los tratamientos médicos y terapias en áreas tales como la imagenología, el rápido diagnóstico; fármacos de liberación controlada y, la regeneración de tejidos, así como el desarrollo de otros productos médicos. Por otro lado, algunos materiales y dispositivos de dimensiones nanométricas (1-100 nm) han sido aprobados para uso clínico y numerosos productos están siendo evaluados en ensayos clínicos.¹

El revestimiento con colorantes fluorescentes y otras moléculas orgánicas en los sistemas de nanopartículas, es de gran importancia en el ámbito de la administración de fármacos y obtención de imágenes biológicas. Los colorantes fluorescentes se pueden utilizar como un dispositivo de seguimiento del estado de la partícula y dar una indicación observable de entrega de la "carga", mientras que la matriz puede servir para proteger la "carga" in vivo, hasta que se haya alcanzado el destino programado. Es de gran importancia entonces elegir un buen cromóforo que sea de bajo costo y compatible con el biosistema.

En este trabajo se presenta la construcción de una estructura de núcleo versátil con tres funciones ortogonales que facilitan la realización de dos reacciones tipo "click", seguido de una reacción de polimerización por apertura de anillo. Esto nos llevó a la construcción de un polímero estrella tipo ABC que contiene una combinación de metil-polietilenglicol (*m*PEG), poli (ϵ -caprolactona) (PCL) y una cadena alquílica para funcionalizar y unir de manera covalente diferentes cromóforos.

ANTECEDENTES

1. Polímeros estrella

Los polímeros estrella son una amplia clase de arquitecturas macromoleculares con tres o más ramificaciones, "brazos" lineales que crecen a partir de un punto o centro, llamado típicamente "core". Éstos pueden ser clasificados de acuerdo a la composición en cuanto al tipo o tipos de monómero utilizados para su construcción, la distribución y la secuencia de las ramificaciones del polímero, así como por la estructura química o naturaleza molecular del "core" (**Figura 1**).² Dicho "core" puede ser un átomo, una molécula pequeña, nanopartícula, etc.³

¹ Sanvicens N., Marco M. P. *Trends in Biotechnology* **2008**, 26, 8, 425.

² Ren, J. M.; McKenzie, T. G.; Fu, Q.; Wong, E. H. H.; Xu, J.; An, Z.; Shanmugam, S.; Davis, T. P.; Boyer, C.; Qiao, G. G. *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 6743-6836.

³ Lapienis, G. *Prog. Polym. Sci.*, **2009**, 34, 852-892.

Los polímeros estrella representan una de las desviaciones más simples de los polímeros lineales, éstos han sido objeto de inmenso interés para aquellos que buscan arquitecturas de orden superior con propiedades únicas, debido a su estructura espacialmente definida (estructura tridimensional). Se pueden diseñar y obtener una amplia gama de estructuras poliméricas tipo estrella, mediante técnicas de polimerización controlada; éstos pueden ser polímeros estrella tipo Miktoarm, copolímeros en bloque, con núcleo de red, polímeros estrella funcionalizados en el extremo, etc. como se ilustra en la **Figura 1**.

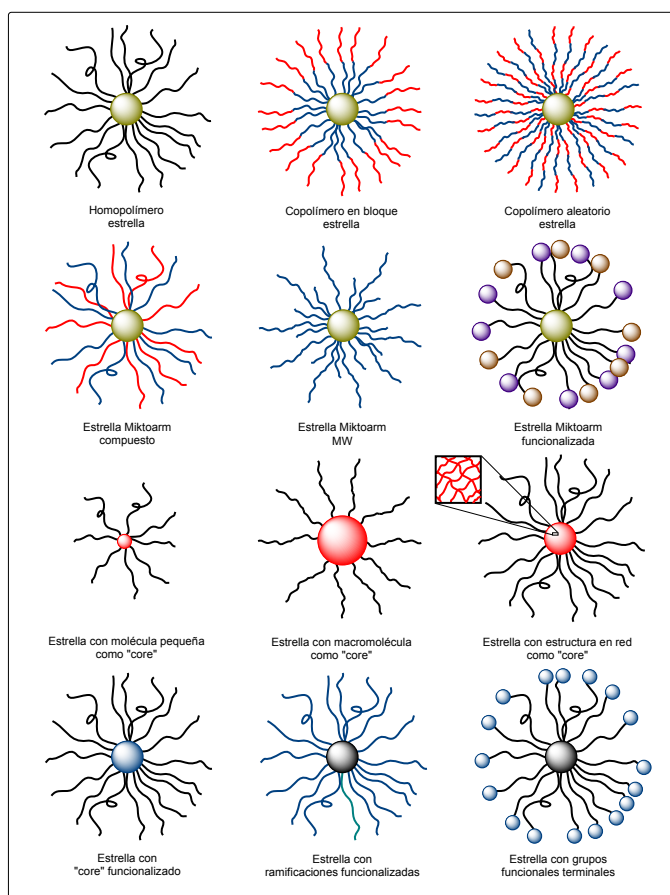


Figura 1. Tipos de polímeros estrella clasificados por a) composición y distribución de los brazos, b) diferencias en los brazos, c) estructura del "core", y d) tipo de funcionalización (Tomado de Ren 2016).

Dichas macromoléculas, han sido objeto de un amplio interés debido, principalmente, a sus propiedades estructurales, y fisicoquímicas, además han mostrado propiedades de volumen hidrodinámico y capacidad de encapsulación únicas, debido a sus estructuras globulares tridimensionales. Los polímeros estrella, en comparación con sus análogos lineales, con el mismo peso molecular, presentan una menor viscosidad en soluciones diluidas, debido a una menor interacción (enredo) entre los brazos.⁴

⁴ Roovers, J. *Macromolecules*, **1994**, *27*, 5359-5364.

Los polímeros estrella, tienen cadenas lineales, lo cual reduce la densidad del “shell”, incrementando la longitud de los brazos, resultando en un cambio en las diferentes propiedades del polímero estrella, como viscosidad y flexibilidad.⁵ Debido a estas características, varios grupos de investigación se han enfocado en los polímeros estrella para el diseño de materiales avanzados con aplicaciones biomédicas, tales como: liberación de fármacos, diagnóstico médico, recubrimientos antibacteriales y dispositivos para implantes médicos.⁶

Los polímeros estrella se encuentran clasificados de manera general en dos tipos: polímeros estrella regulares y polímeros estrella “miktoarm” (multifuncionales). Los polímeros estrella regulares presentan los mismos segmentos en cada una de las cadenas unidas al núcleo, las cuales pueden ser cadenas de homopolímero, o bien copolímeros en bloque; mientras que los polímeros estrella miktoarm pueden subdividirse en varios tipos dependiendo de su tipo de arquitectura asimétrica, la cual implica diferentes estructuras químicas, topologías, pesos moleculares y grupos funcionales (véase **Figura 2**). Esto ha permitido que este tipo de polímeros estrella (miktoarm), abran la puerta hacia la fabricación de nuevas y novedosas morfologías nanoestructuradas y ensamblajes supramoleculares para aplicaciones biomédicas.⁷

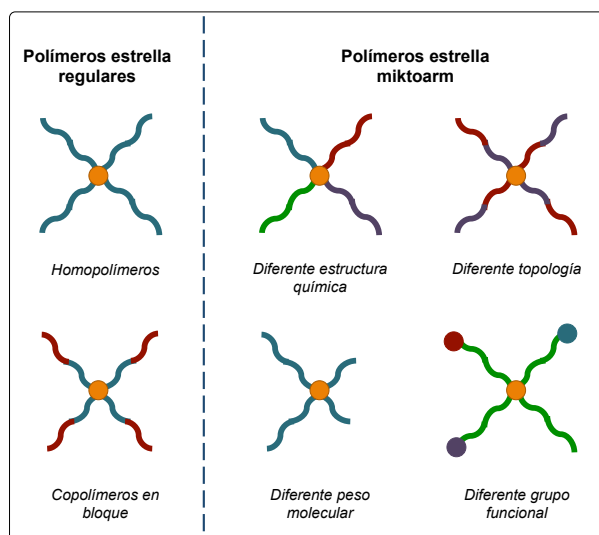


Figura 2. Clasificación general de los polímeros estrella, subtipos de polímeros estrella regulares (izquierda) y subtipos de polímeros estrella miktoarm (derecha). (Tomado de Higashihara 2011).

⁵ Inoue, K. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 453-571.

⁶ a) Deng, Y; Zhang, S.; Lu, G. L.; Huang, X. Y. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 1289-1299. b) Mei, L.; Jiang, Y. Y.; Feng, S. S. *Nanomedicine*, **2014**, *9*, 9-12.

⁷ a) Higashihara, T.; Hayashi, M.; Hirao, A. *Prog. Polym. Sci.*, **2011**, *36*, 323-375. b) Khanna, K.; Varshney, S.; Kakkar, A. *Polym. Chem.*, **2010**, *1*, 1171-1185.

2. Síntesis de Polímeros Estrella

Los polímeros estrella miktoarm (algunas veces llamados polímeros estrella asimétricos) presentan forma de estrella, como su nombre lo indica, donde algunos o varios tipos de brazos poliméricos emanan desde un centro. Estos brazos poliméricos presentan variaciones que van desde la composición química y/o peso molecular (**Figura 3**). Esta clase específica de polímeros no debe confundirse con otra clase de polímeros como los copolímeros de injerto, etc., los cuales carecen de una arquitectura en forma de estrella, con polímeros como ramificaciones o brazos que emanan de un punto focal y no de una unidad polimérica.

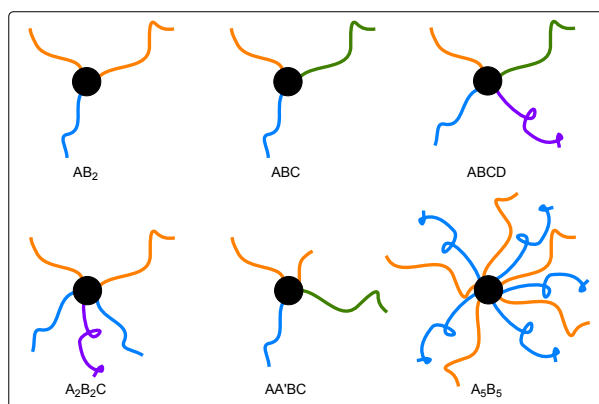


Figura 3. Algunos tipos de polímeros miktoarm, cuyos brazos poliméricos varían en composición y tamaño. (Tomado de Khanna 2010).

Los polímeros estrella Miktoarm son una clase de polímeros sintéticamente desafiantes. Típicamente son necesarias múltiples estrategias de protección-desprotección, ortogonalidad y combinación de diferentes métodos de polimerización para su síntesis. Independientemente del tipo específico de polímero deseado de estrella de miktoarm (AB_2 , ABC , AB_2C_2 , etc.).

Recientemente se han producido avances considerables en estrategias sintéticas, auto-ensamblaje y aplicaciones de estas macromoléculas, haciendo que la comunidad científica se vuelva cada vez más consciente de su potencial.

2.1 Enfoques sintéticos.

La síntesis de polímeros estrella puede realizarse vía polimerización viviente, seguida de una o varias estrategias, ya bien establecidas, las cuales incluyen: core-first, arm-first, y coupling-onto.

2.1.1 Aproximación “Core-first” (Primero el núcleo).

El primer paso en esta metodología requiere de la síntesis de un iniciador multifuncional, también llamado “núcleo multifuncional” o simplemente núcleo o core, el cual presenta en su estructura sitios iniciadores ortogonales. A partir del core, cada una de las cadenas es

adicionada y alargada a través de una combinación de diferentes técnicas de polimerización, como lo son: la polimerización aniónica viviente, polimerización por apertura de anillo (ROP)⁸ o alguna variedad controlada de polimerización radicalaria viviente, tales como polimerización radicalaria por transferencia de átomo (ATRP)⁹, polimerización mediada por nitróxidos (NMP)¹⁰ polimerización por adición, fragmentación o transferencia de cadena (RAFT),¹¹ entre otras.

La combinación de los diferentes métodos de polimerización facilita la introducción de una amplia variedad de monómeros en la estructura del polímero estrella. Además, la ortogonalidad, mencionada previamente, juega un papel importante en el diseño del iniciador multifuncional, ya que una síntesis exitosa de polímeros estrella miktoarm requiere un solo sitio para iniciar una polimerización sobre el núcleo, dejando intactos los otros sitios presentes, asegurando así que las otras polimerizaciones que se tienen planeadas sobre el núcleo se produzcan.

Como ya se ha mencionado previamente, la síntesis por esta vía emplea un iniciador multifuncional previamente sintetizado (core), que permita la formación del polímero estrella a través del crecimiento divergente de polímeros lineales (brazos), ver **Figura 4**.

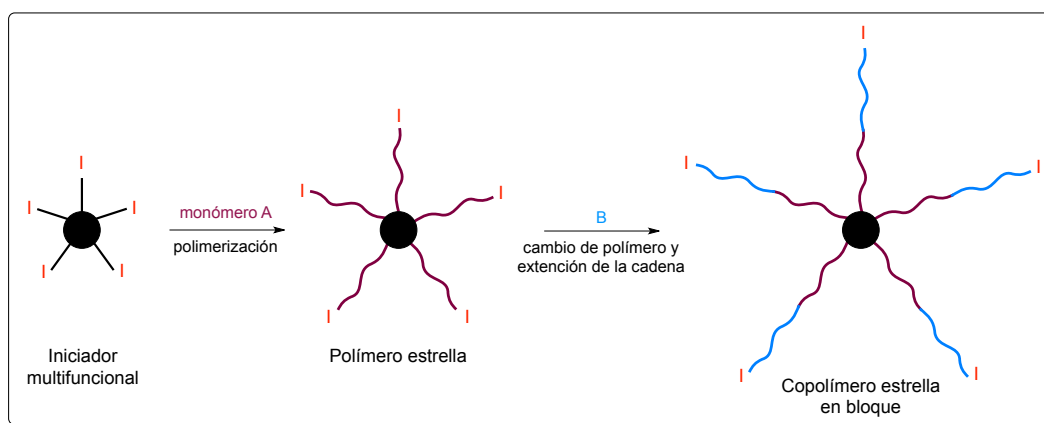


Figura 4. Esquema de la síntesis de polímeros estrella vía core-first. (Tomado de Ren 2016).

Para una obtención de polímeros estrella que presenten una estructura bien definida (mismo número y tamaño de las ramificaciones), a través de esta metodología, es necesario que los sitios de iniciación de la polimerización sobre el núcleo, presenten una reactividad igual y un iniciación eficiente al 100 %.

Utilizando este método “core-first”, Tunca *et. al.*¹² llevaron a cabo la construcción de un polímero estrella miktoarm AB₂ (**Figura 5**), como primer paso de dicha construcción, diseñaron un iniciador multifuncional que les permitió llevar a cabo de

⁸ Krischeldorf, H. R.; Kreiser-Saunders, I.; Stricker, A. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 702-709.

⁹ Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2921-2990.

¹⁰ Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3661-3688.

¹¹ Rizzardo, E.; Chieffari, J.; Mayadunne, R.; Moad, G.; Thang, S. *Macromol. Symp.*, **2001**, *174*, 209-212.

¹² Erdogan, T.; Ozyurek, Z; Hizal, G; Tunca, U. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2004**, *42*, 2313-2320.

manera secuencial polimerizaciones de tipo ROP y ATRP. El iniciador multifuncional permitió llevar a cabo una reacción ROP utilizando ϵ -caprolactona y la funcionalidad alcohol dentro de dicho núcleo, generando así un polímero funcionalizado con dos grupos terminales bromo, dichos sitios fueron polimerizados vía ATRP usando acrilato de *tert*-butilo, de acuerdo a su reporte, el índice de polidispersidad del polímero obtenido resultó relativamente bajo < 1.23 .

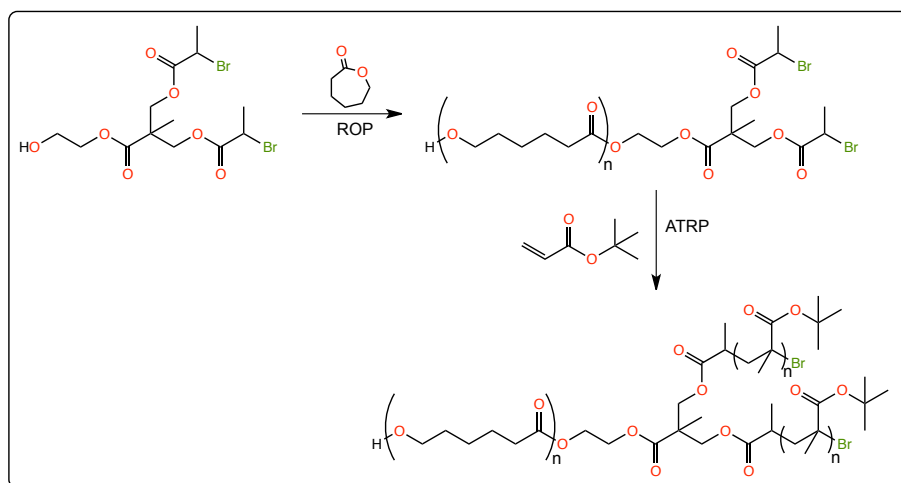


Figura 5. Polímero estrella miktoarm tipo AB_2 obtenido a través del método “core-first” por polimerización secuencial ROP y ATRP. (Tomado de Tunca 2004).

2.1.2. Aproximación “arm-first” (primero el brazo)

Este método de síntesis es utilizado típicamente para la obtención de homopolímeros estrella, sin embargo, en 2007 Gao y Matyjaszewski¹³ lo utilizaron por vez primera, convirtiéndose en los pioneros en la síntesis de polímeros estrella miktoarm a través de esta metodología. En esta metodología, las cadenas terminales de muchos de los macroiniciadores lineales, los cuales son formados a través de varios métodos de polimerización radicalaria controlada (CPR), son usados para polimerizar compuestos divinilos, típicamente el divinilbenceno (DVB). Gao y Matyjaszewski utilizaron varios polímeros como macroiniciadores en una síntesis “one-pot” obteniendo polímeros estrella miktoarm en altos rendimientos. El polímero miktoarm final consistió en un microgel reticulado con un núcleo compuesto por DVB, el cual une los diferentes brazos de polímero que fueron utilizados como iniciadores de la polimerización de DVB (**Figura 6**).

¹³ Gao, H.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11828-11834.

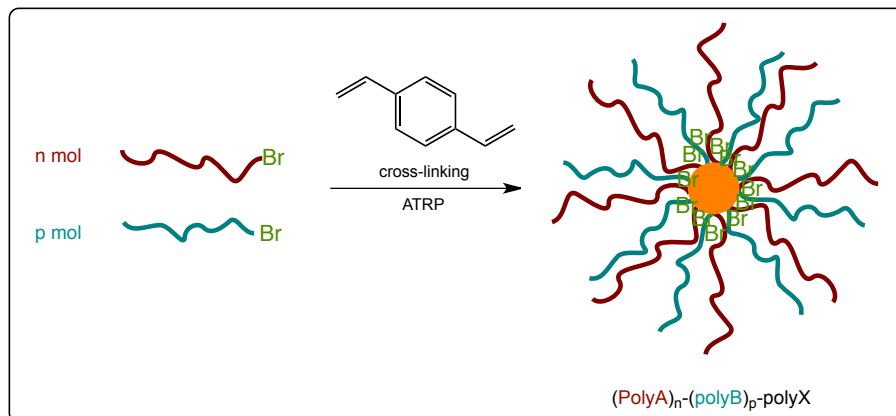


Figura 6. Síntesis general de polímeros estrella “miktoarm” obtenidos por Gao y Matyjaszewski a través de una metodología “arm-first”. (Tomado de Gao 2007).

2.1.3. Aproximación “coupling-onto” (de acoplamiento)

Los métodos de acoplamiento, se han vuelto metodologías ampliamente utilizadas para la síntesis de polímeros estrella miktoarm, esto principalmente porque resultan ser metodologías sintéticas fáciles, las que, además permiten asegurar la integridad general de la estructura final.¹⁴ Este método se basa en el acoplamiento entre el extremo reactivo de al menos un brazo de polímero con un núcleo multifuncional a través de reacciones altamente eficientes y ortogonales. Los brazos enlazados al núcleo multifuncional generalmente son unidos a éste vía métodos tales como: CPR, ROP, polimerización aniónica viviente, etc.

La popularidad en los métodos de acoplamiento para la síntesis de polímeros estrella miktoarm puede atribuirse a la creciente popularidad de la química “click” en la síntesis macromolecular.¹⁵ Las principales características de las reacciones “click” que las hacen atractivas para la síntesis macromolecular son: condiciones de reacción simples, ortogonalidad, variedad de grupos funcionales, fácil aislamiento y purificación, variedad de disolventes y altos rendimientos.

Una gran variedad de reacciones tipo “click” han sido utilizadas en la síntesis macromolecular, un ejemplo de éstas es la reacción de Diels-Alder.¹⁶ Sin embargo, la reacción más popular es, sin duda, la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, la cual es catalizada por Cu(I) y se produce entre una azida y un alquino produciendo un anillo 1,2,3-triazol (**Figura 7**).¹⁷ Esta reacción “click” ha encontrado un uso generalizado en la síntesis, a través de una estrategia de acoplamiento, de polímeros miktoarm.¹⁸

¹⁴ a) Vora, A; Singh, K; Webster, D. C. *Polymer*, **2009**, *50*, 2768-2774. b) Altintas, O.; Hizal, G.; Tunca, U. *Des. Monomers Polym.*, **2009**, *12*, 83-98.

¹⁵ a) Franc, G.; Kakkar, A. K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1536-1544. b) Sumerlin, S.; Vogt, A. P. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 1-13.

¹⁶ Franc, G.; Kakkar, A. K. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 5630-5639.

¹⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.

¹⁸ Ladmiral, V.; Legge, T. M.; Zhao, Y.; Perrier, S. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 6728-6732.

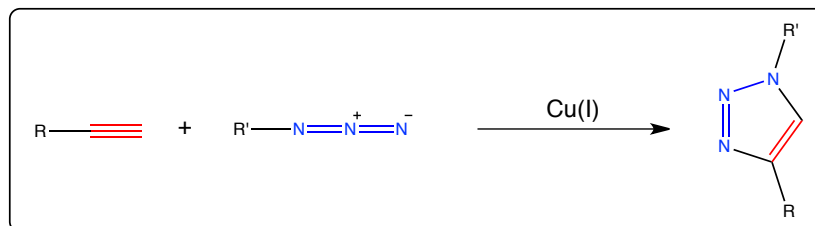


Figura 7. Esquema general de la cicloadición azida-alquino de Huisgen, una cicloadición 1,3-dipolar para la obtención de un anillo 1,2,3-triazol. (Tomado de Sharpless 2002).

Esta metodología ha permitido la obtención de polímeros estrella miktoarm ABCD, los cuales son complicados de obtener, debido principalmente a las condiciones severas de reacción que se requieren, estos se sintetizaron a través del acoplamiento entre dos copolímeros en bloque a través de una reacción tipo “click” azida-alquino. (**Figura 8**).¹⁹

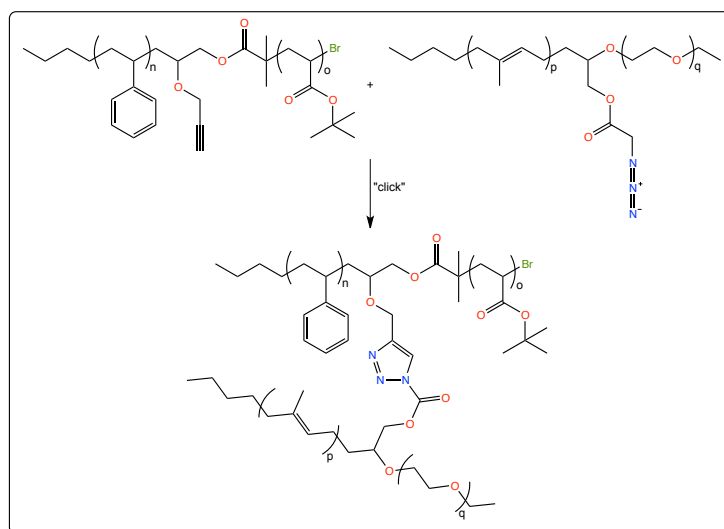


Figura 8. Síntesis de un polímero estrella ABCD vía acoplamiento “click” entre dos copolímeros en bloque.

Como se había mencionado previamente, los polímeros estrella han llamado la atención de diversos grupos de investigación para aplicaciones biomédicas debido a sus propiedades, estructurales, físicas y químicas. Los criterios generales que se toman en cuenta al momento de diseñar un polímero estrella para aplicaciones biomédicas son: una estructura bien definida, funcionalidades múltiples, estímulo-respuesta, biocompatibilidad, bioestabilidad, biodegradabilidad.

Los polímeros estrella han sido aplicados ampliamente en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos, debido a su buen desempeño como encapsuladores y en el control y liberación dirigida de los mismos.²⁰

¹⁹ Wang, G; Luo, X.; Liu, C.; Huang, J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2008**, *46*, 2154-2166.

²⁰ a) Mei, K.; Jiang, Y. Y.; Feng, S. S.; *Nanomedicine*, **2014**, *9*, 9-12. b) Wang, L.; Yang, Y. W.; Zhu, M.; Qiu, G.; Wu, G.; Gao, H. *RSC. Adv.*, **2014**, *4*, 6478-6485. c) Gu, W.; Ma, Y.; Zhu, C.; Chen, B.; Ma, J.; Gao, H. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2012**, *47*, 556-563.

Kakkar *et. al.*²¹ prepararon una serie de nanoacarreadores, polímeros estrella tipo miktoarm A₂B (A: PEG; B: PCL) con diferentes longitudes de cadena para la liberación de nimodipina, un bloqueador de canales de calcio, desarrollado inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial (**Figura 9**). Observaron que los polímeros estrella obtenidos, se podían auto-ensamblar en nanomicelas en solución acuosa, a través de las propiedades hidrofílicas de cada una de las cadenas presentes en el polímero estrella miktoarm. Las nanomicelas obtenidas mostraron una incorporación eficiente del fármaco de hasta un 78 % en peso.

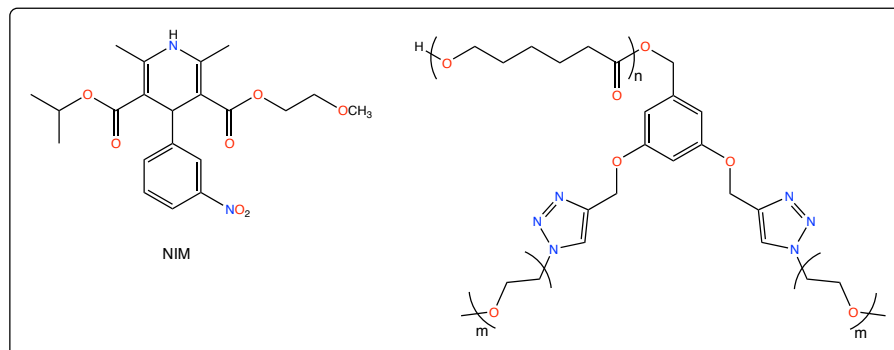


Figura 9. Polímero estrella AB₂ (A: PEG; B: PCL) obtenido por Kakkar *et. al.* utilizado para el encapsulamiento y liberación de nimodipina (NIM).

3.1 Dendrímeros

Los dendrímeros, son una categoría de materiales con estructuras hiperramificadas. Uno de los primeros acercamientos en la construcción de polímeros altamente ramificados se encuentra en los estudios realizados por Flory en 1952, quien se enfocó en la construcción tridimensional de polímeros a partir de monómeros.²²

Los dendrímeros presentan una configuración globular. A medida que incrementa su tamaño, se presentan distintas características en cada una de las partes de la estructura dendrítica. Un dendrímero puede ser dividido en tres partes fundamentales:²³

1. Un punto focal o núcleo multifuncional, es el lugar del cual emergen las unidades monoméricas. A medida que incrementa el tamaño del dendrímero, éste obtiene una mayor protección. En el interior del dendrímero pueden crearse microambientes, que pueden presentar propiedades diferentes comparadas con las unidades que los rodean.
2. Brazos, capas de ramificación de unidades repetidas que emanan del punto focal.
3. Grupos terminales, los cuales se encuentran en la última capa de unidades repetidas.

²¹ Soliman, G. M.; Sharma, R.; Choi, A. O.; Varshney, S. K.; Winnik, F. M.; Kakkar, A. K.; Maysinger, D. *Biomaterials*, **2010**, *31*, 8382-8392.

²² Flory P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2718-2723.

²³ Grayson, S. M.; Fréchet, J. M. *J. Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819-3868.

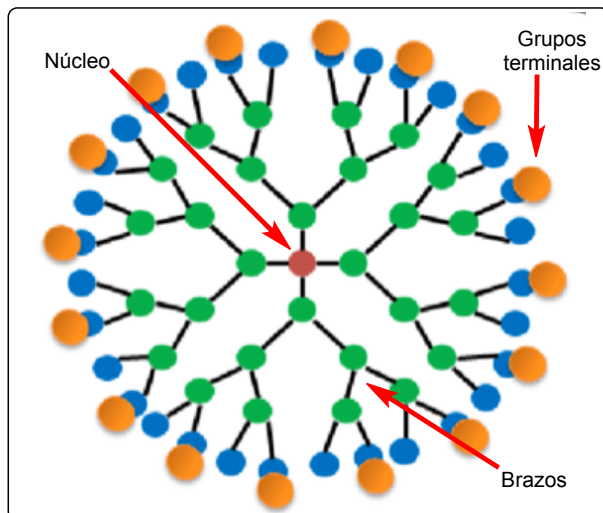


Figura 10. Estructura de un dendrímero.

La estructura de los dendrímeros es considerada como altamente organizada, las ramificaciones que presentan incrementan de manera exponencial del núcleo hacia la periferia. El crecimiento dendrítico puede ser afectado por el impedimento estérico derivado del crecimiento de las unidades de ramificación.²³

3.1.1 Crecimiento ortogonal

La síntesis ortogonal se deriva de la síntesis divergente, a partir de dos monómeros AB_n y CD_n , en lugar de un único monómero de tipo AB_n . Los monómeros deben contener grupos selectivos elegidos apropiadamente; tal que, la funcionalidad A reacciona selectivamente con la funcionalidad D, mientras que la funcionalidad B sólo reacciona con la funcionalidad C. Tal quimioselectividad hace que la etapa de la desprotección/activación sea obsoleta. De este modo, se reduce el número de etapas de reacción durante el crecimiento dendrítico.²⁴

HIPÓTESIS

Es posible llevar a cabo de manera efectiva y con altos rendimientos, la construcción y obtención de un polímero estrella asimétrico multifuncional tipo ABC, a partir de un núcleo multifuncional ortogonal, el cual se obtendrá de la reducción del ácido 3-bromo-5-iodobenzoico, y posteriores reacciones de acoplamiento C-C tipo sonogashira con triisopropilacetileno y trimetilsililacetileno. Dicho núcleo permitirá tener un control sobre la reactividad de la molécula, llevando a cabo reacciones de desprotección selectiva, para obtener cada una de las acumulaciones del polímero, a través de reacciones tipo click y finalmente de polimerización por apertura de anillo entre el grupo hidróxilo, derivado de la reducción del ácido 3-bromo-5-iodobenzoico, y el monómero de ϵ -caprolactona. Finalmente se unirá de manera covalente la Curcumina a través de otra reacción tipo click, lo cual conferirá características de luminiscencia al polímero sintetizado.

²⁴ In, I.; Kim, Y. *Macromolecules*, 2005, 38, 9399-9401.

OBJETIVOS

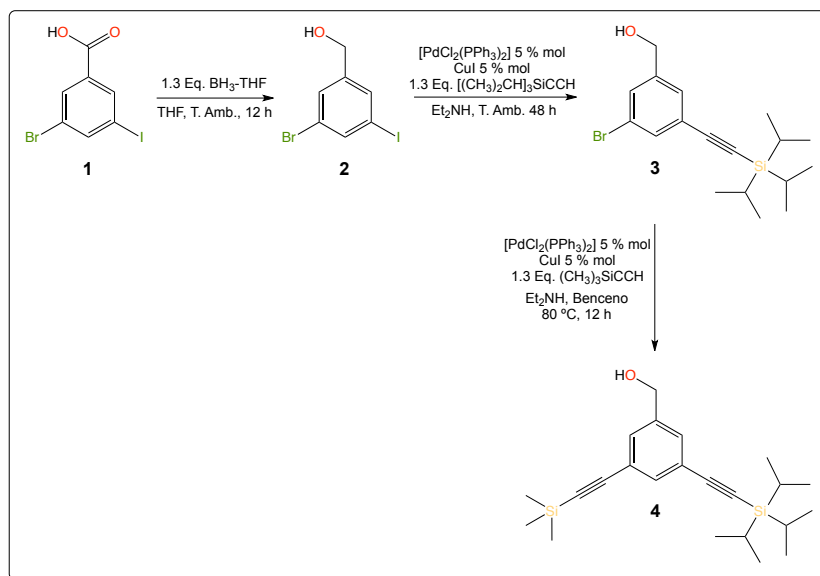
General

Sintetizar un polímero estrella asimétrico multifuncional tipo ABC, a partir de la construcción del un núcleo multifuncional ortogonal, y de la desprotección selectiva de dicho núcleo. Aprovechando la ortogonalidad de la molécula núcleo, se llevarán a cabo reacciones tipo click y una de polimerización por apertura de anillo para finalmente unir de manera covalente la Curcumina al polímero, obteniendo así una molécula con características de fotoluminiscencia.

Particulares

El presente proyecto se ha dividido en cuatro partes u objetivos particulares:

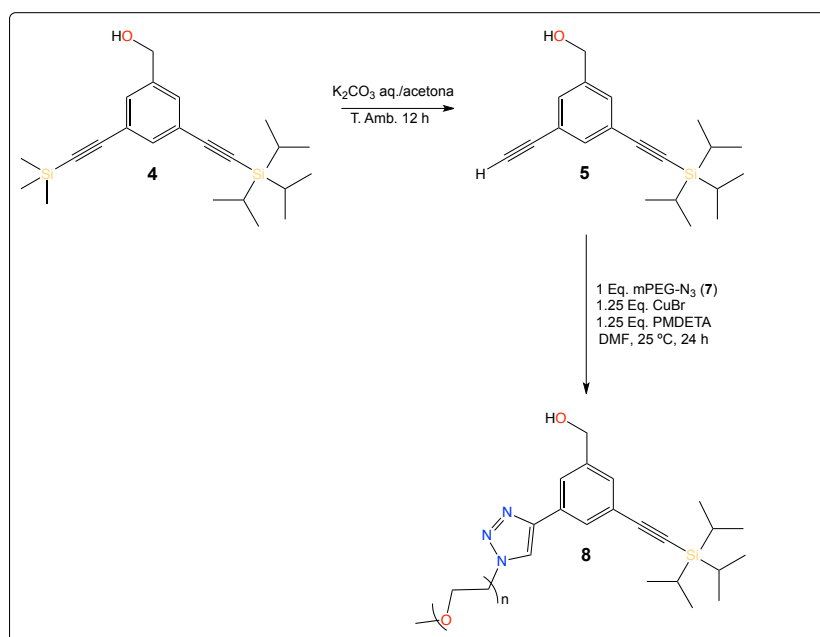
1. La síntesis de la molécula centro funcional se lleva a cabo, a partir de la reducción del ácido 3-bromo-5-iodobenzoico **1**. Posteriormente, se realiza una reacción de acoplamiento C-C tipo Sonogashira entre el triisopropilsililacetileno y el ioduro de arilo **2**. Para poder obtener una molécula trifuncional se necesita realizar otra reacción de acoplamiento de tipo Sonogashira entre el trimetilsililacetileno y el bromuro de arilo **3** para obtener así los grupos acetilo protegidos, los cuales serán utilizados en las reacciones tipo “click” (véase **Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de la molécula núcleo.

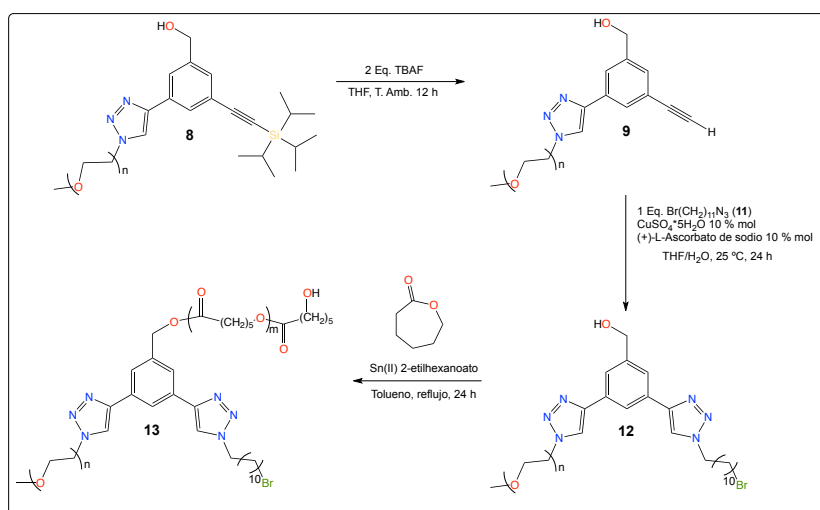
2. La obtención de la primera acumulación del polímero estrella asimétrico se lleva a cabo a través de una reacción tipo “click”, utilizando como catalizador CuBr, entre la azida del monometil éter poli(etilenglicol) (m-PEG-N3) y la molécula **5**. Se empleará carbonato de potasio acuoso para desproteger selectivamente el acetileno protegido con trimetilsilano

(TMS), dejando al grupo triisopropilsilano (TIPS) intacto. Se comprueba la estructura del compuesto **5** mediante RMN-¹H (véase **Esquema 2**).



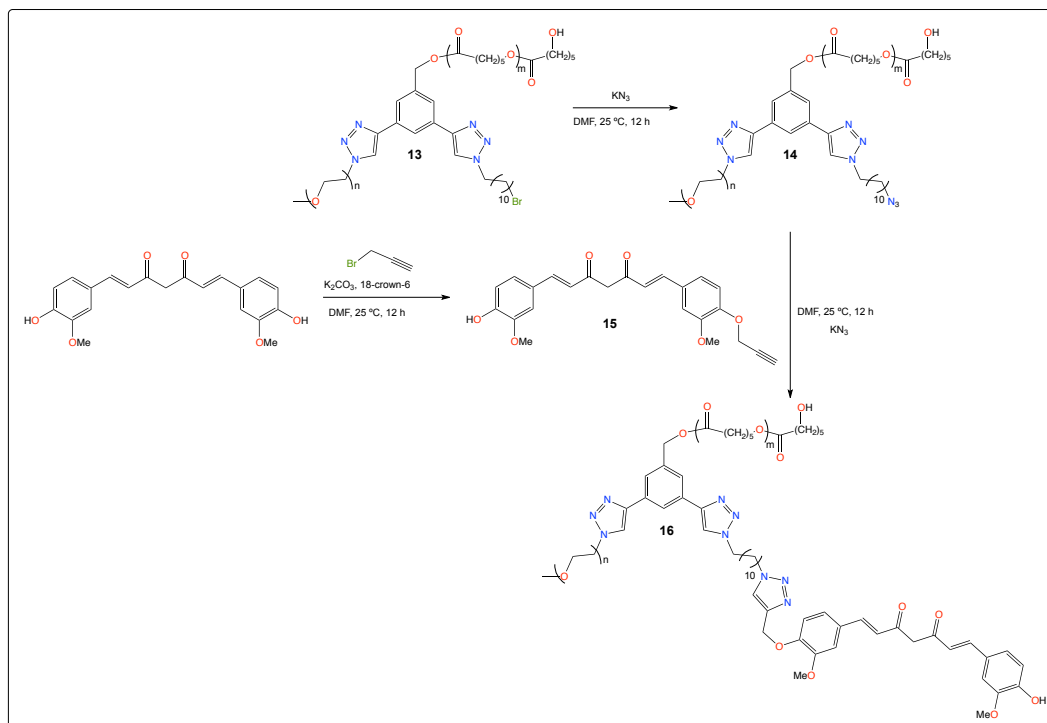
Esquema 2. Obtención de la primera acumulación del polímero estrella asimétrico.

3. Para la obtención del polímero estrella asimétrico, se empleará fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), posteriormente se realizará una segunda reacción tipo “click” entre la 1-azido-11-bromoundecano y el compuesto **10** utilizando como catalizador $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, posteriormente se llevará a cabo una polimerización por apertura de anillo entre el grupo hidroxilo de la molécula **10** y el monómero de ϵ -caprolactona catalizada por octoato de estaño (véase **Esquema 3**).



Esquema 3. Obtención del polímero estrella asimétrico Miktoarm.

4. Finalmente, una vez obtenido el polímero estrella asimétrico miktoarm, se unirá covalentemente el Cromóforo de interés, para ello se llevará a cabo una prefuncionalización de éste para poder realizar otra reacción de tipo “click” entre la azida derivada del compuesto **13**, y el alquino derivado del Cromóforo seleccionado, que se llama Curcumina (véase Esquema 4).

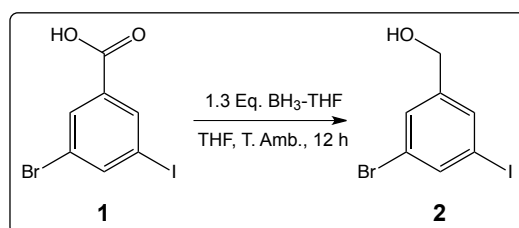


Esquema 4. Obtención del polímero estrella asimétrico “miktoarm” final.

PARTE EXPERIMENTAL

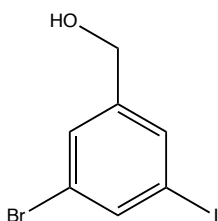
Los reactivos y disolventes utilizados durante la síntesis y purificación, así como los disolventes deuterados para la obtención de los espectros de RMN de los compuestos presentados, se obtuvieron en Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin purificación previa, excepto la ϵ -caprolactona, la cual fue destilada antes de ser utilizada.

Síntesis de alcohol 3-Bromo-5-yodo-bencílico (**2**)²⁵



²⁵ Lehmann, U.; Schlüter, A. D.U., A Shape-Persistent Macrocyclic With Two Opposing 2,2':6',2"-Terpyridine Units., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3483-3487.

En un matraz bola de 100 mL tipo Schlenk previamente purgado con N₂, se colocan 5 g (15.29 mmol) de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (**1**), se adicionan vía cánula 30 mL de THF anhidro, la disolución se coloca en un baño de hielo 0 °C, para adicionar mediante un embudo de adición, bajo atmósfera de N₂, 20 mL (20 mmol) de BH₃·THF 1 M gota a gota, la reacción se deja bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂ por un periodo de 12 h. Posteriormente, se adiciona lentamente una mezcla THF:H₂O 1:1 (70 mL), se evapora el THF en el rotavapor, la mezcla de reacción acuosa se lleva a pH básico con K₂CO₃ y se realizan extracciones con CH₂Cl₂, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor, obteniendo un sólido cristalino blanco.

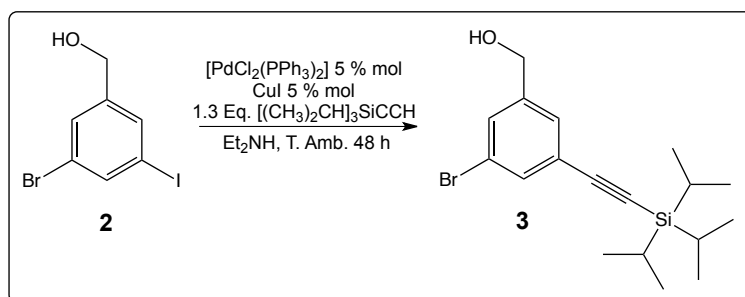


PM: 312.93 g/mol
 C₇H₆BrIO
 Sólido cristalino blanco
 Pf. 119-120 °C
 Rendimiento: 97 % (4.66 g)

Purificación: No fue necesaria.

RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.77 (s, 1H, CH arom), 7.65 (s, 1H, CH arom), 7.48 (s, 1H, CH arom), 4.65-4.63 (d, 2H, OHCH ₂ Ph, J= 6 Hz)
---	--

Síntesis de 3-Bromo-5-(etnil triisopropilsililo)bencil alcohol (**3**)²⁶



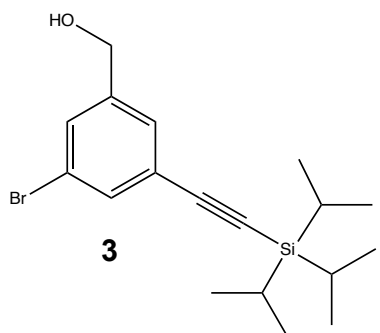
En un matraz bola de 100 mL tipo Schlenk se colocan 2.23 g (7.12 mmol) de **2**, se purga el matraz, bajo atmósfera de nitrógeno se adicionan 60 mL de Et₂NH (Burbujeada con N₂ previamente) vía cánula, se purga nuevamente y se burbujea N₂ sobre la disolución (color naranja-amarillo), posteriormente bajo atmósfera de nitrógeno se adicionan 0.25 g (0.35 mmol) de [PdCl₂(PPh₃)₂] y 67 mg (0.35 mmol) de CuI, la disolución se pone color verde oscuro, posteriormente se va aclarando, finalmente se obtiene una disolución naranja-amarillo, bajo agitación constante se adicionaron 2.1 mL (9.26 mmol) de TIPS-acetileno lentamente sobre un baño de hielo, se deja la reacción en agitación constante a temperatura

²⁶ Khanna, K.; Varshney, S.; Kakkar, A., Designing Miktoarm Polymers Using a Combination of “Click” Reactions in Sequence with Ring-Opening Polymerization., *Macromolecules*, **2010**, *43*, 5688–5698.

ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por un periodo de 48 h (la disolución se va aclarando durante este periodo hasta obtener un color amarillo pálido).

Se evapora la Et_2NH con vacío y se realizan extracciones con éter etílico anhidro (3x30 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

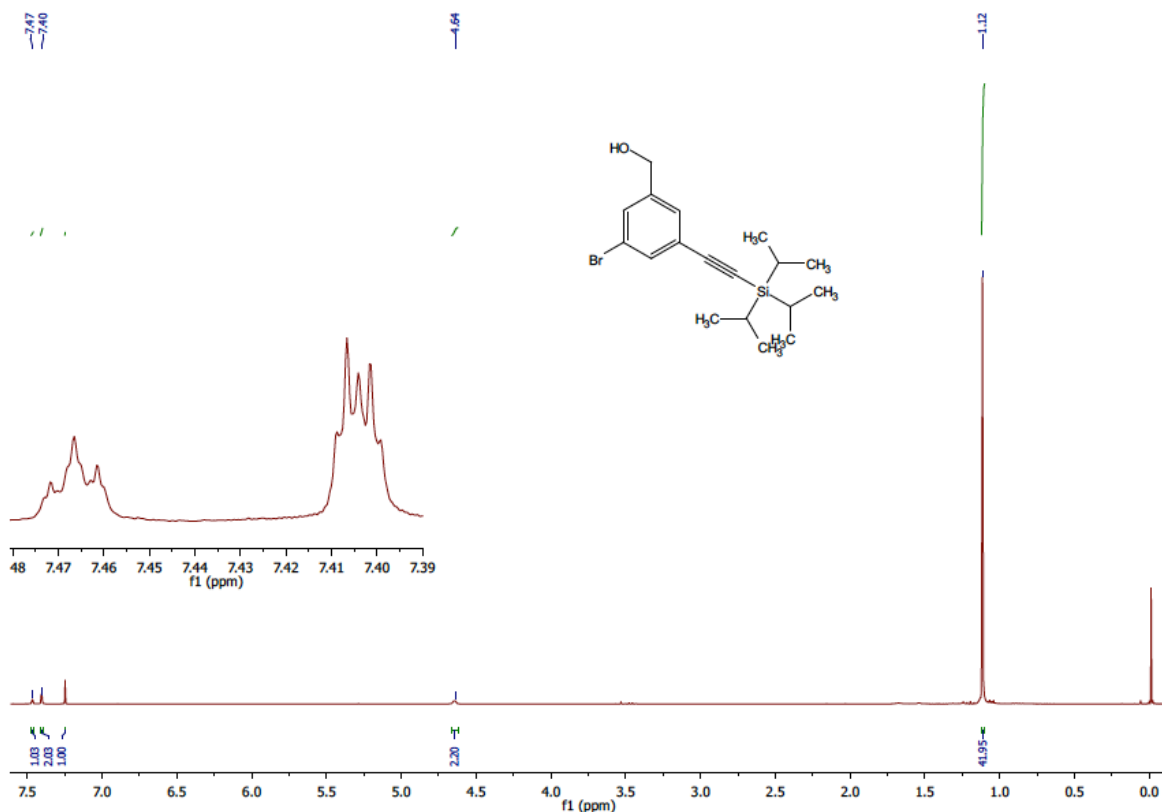
Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla de Hexanos/AcOEt 20:1.



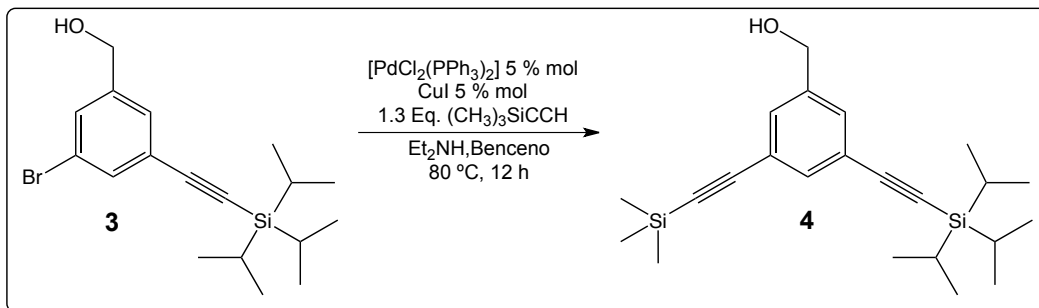
PM: 367.40 g/mol
 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrOSi}$
 Líquido amarillo pálido
 Rendimiento: 81 % (2.12 g)

RMN- ^1H (δ , ppm)
 (CDCl_3 , 300 MHz)

7.47 (m, 1H, **CH** arom), 7.40 (m, 2H, **CH** arom), 4.64 (s, 2H, **OHCH** $_2$ Ph), 1.12 (s, 21H, Si-**CH**(CH_3) $_2$)



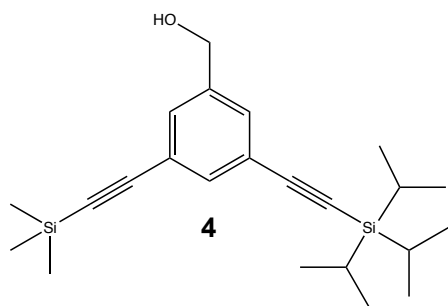
Síntesis de 3-(etnil triisopropilsililo)-5-(etnil trimetilsililo)bencil alcohol (**4**)



En un matraz bola tipo Schlenk de 100 mL, se colocan 1.5 g (4.08 mmol) de **3**, se purga el matraz, se adiciona vía cánula una mezcla de benceno/ Et_3N , 23 y 43 mL respectivamente, la cual es previamente burbujeada con nitrógeno. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 143.1 mg (0.2 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y 38.8 mg (0.2 mmol) de CuI, la mezcla de reacción se burbujea con N_2 , una vez que se observa una disolución homogénea se agregan 1.7 mL (12.24 mmol) de TMS-acetileno gota a gota, la reacción se deja a reflujo (80 °C) bajo atmósfera inerte y con agitación constante por 12 h.

Se evapora el disolvente con vacío, se realizan extracciones con éter etílico anhidro (3x20 mL), la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente en el rotavapor.

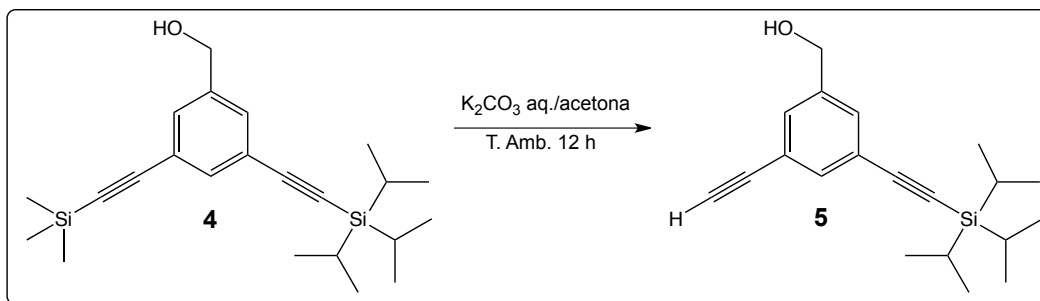
Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla de Hexanos/AcOEt 20:1.



PM: 384.23 g/mol
 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{OSi}_2$
 Líquido amarillo pálido
 Rendimiento: 79 % (1.23 g)

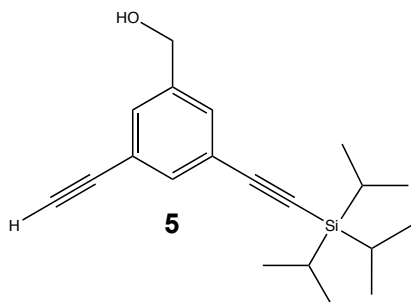
RMN- ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 300 MHz)	7.50 (t, 1H, CH arom), 7.42 (m, 2H, CH arom), 4.64 (d, 2H, OHCH_2Ph), 1.11 (s, 21H, $-\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7)_3$), 0.24 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)
---	---

Síntesis de 3-(etinil triisopropilsililo)-5-etinilbencil alcohol (**5**)



En un matraz bola de 50 mL se coloca 1 g (mmol) de **4** y se adicionan 11 mL de acetona se deja con agitación constante y a temperatura ambiente por 15 min, posteriormente se adiciona una disolución acuosa de K_2CO_3 0.8284 g (mmol) en 6 mL de agua destilada. La mezcla de reacción de deja a temperatura ambiente por 12 h, posteriormente la acetona se evapora utilizando vacío, y se realizan extracciones utilizando DCM (3x20 mL). La fase orgánica se seca utilizando Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente con vacío.

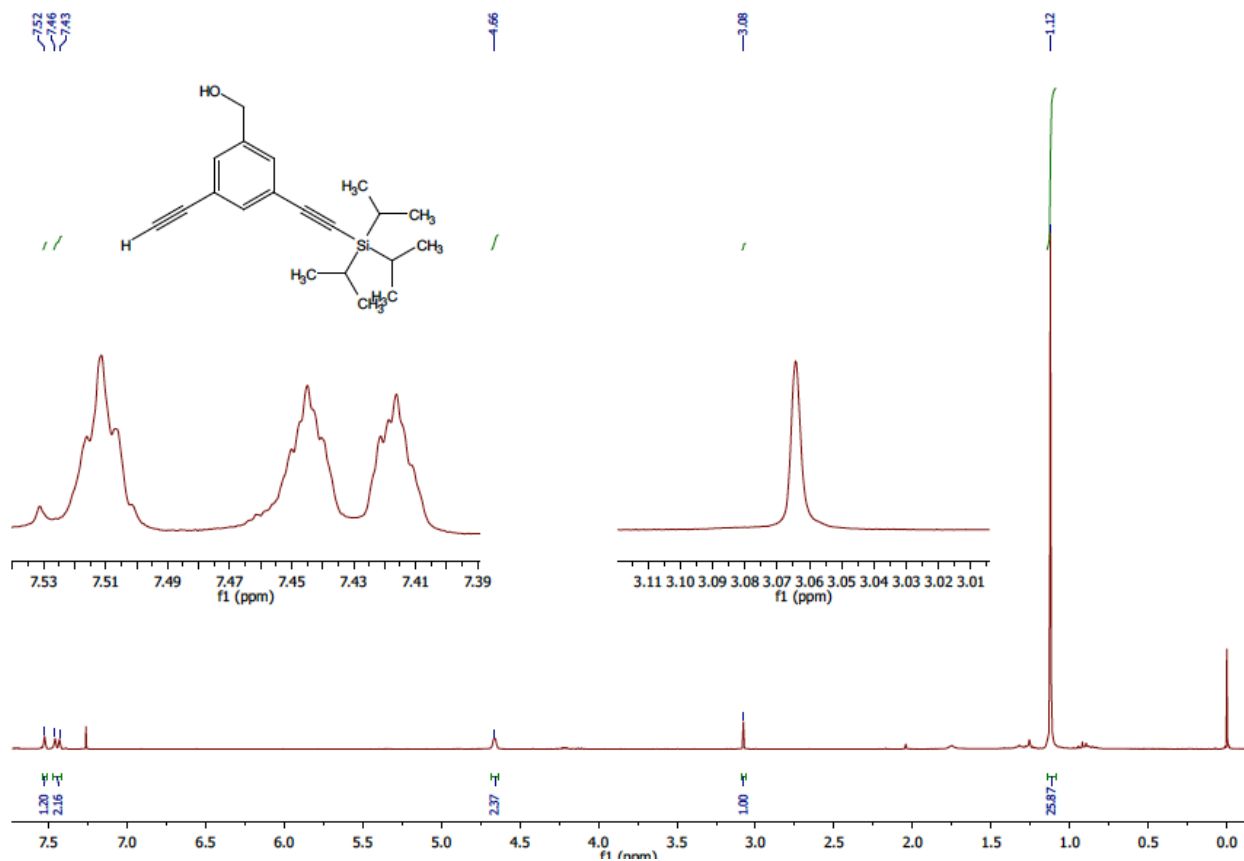
Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla de Hexanos/AcOEt 4:1.



PM: 312.52 g/mol
 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{OSi}$
 Líquido amarillo pálido
 Rendimiento: 79 % (0.769 g)

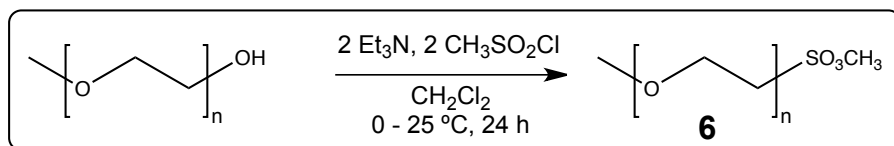
RMN- ^1H (δ , ppm)
 (CDCl_3 , 300 MHz)

7.51 (t, 1H, **CH** arom), 7.46 (m, 2H, **CH** arom), 4.65 (s, 2H, **OHCH**₂Ph), 3.06 (s, 1H, -arom**CCH**), 1.74 (s, 1H, -**CH**₂OH), 1.12 (s, 21H, -Si(**C**₃**H**₇)₃)



Síntesis de azido-mPEG (7)²⁷

Mesilato de mPEG (6)

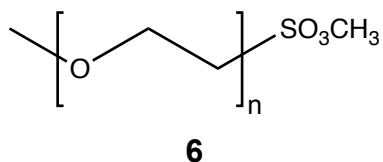


En un matraz bola tipo Schlenk de 250 mL, se colocan 13.7 g (18 mmol) de mPEG (M_n ~ 750 g/mol), se purga el matraz y se adicionan vía cánula 100 mL de DCM (se deja en agitación con Na₂SO₄ una noche anterior), el matraz se coloca en un baño de hielo a 0 °C, se adicionan de manera secuencial 5 mL (36 mmol) de Et₃N y 2.8 mL (36 mmol) de MsCl, una vez añadidos, el matraz de reacción se quita del baño de hielo y se deja a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 24 h, durante este periodo se observa un cambio en la coloración de la mezcla de reacción a un amarillo pálido, así como la aparición de un precipitado blanco. Una vez transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el precipitado, y al

²⁷ Modificación al procedimiento reportado por Gao, Gao, H.; Matyjaszewski, K., Synthesis of Molecular Brushes by "Grafting onto" Method: Combination of ATRP and Click Reactions., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6633-6639.

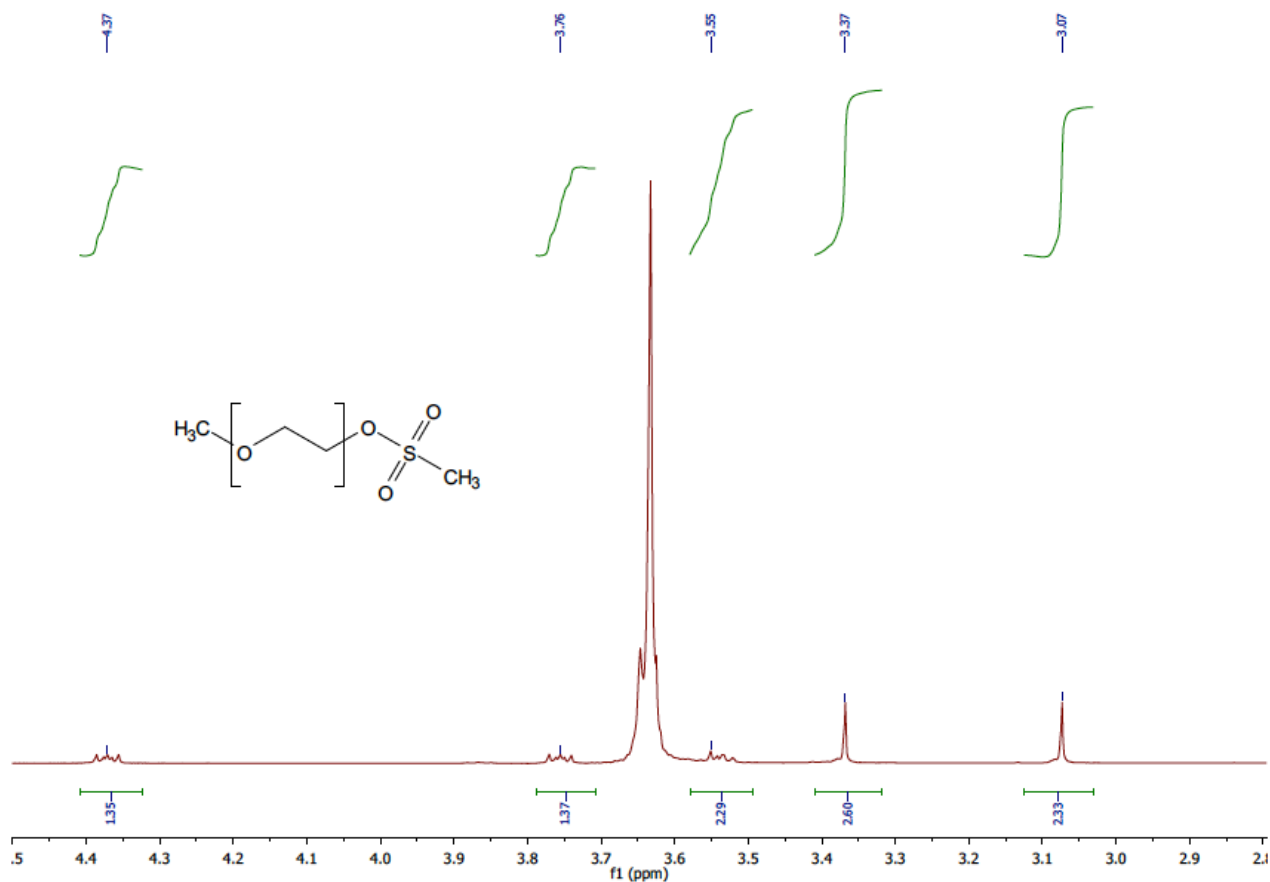
filtrado se le realizan lavados de manera secuencial con 300 mL de una disolución de HCl 1 M, 300 mL de una disolución de NaOH 1 M y finalmente 200 mL de una disolución de NaCl 1 M. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se seca en el rotavapor.

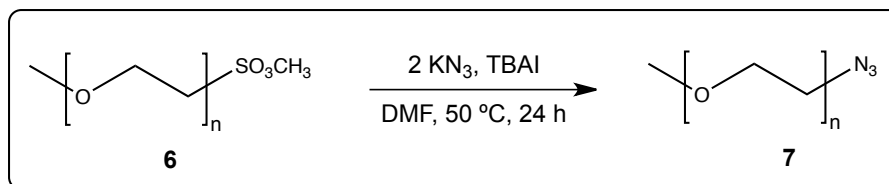
Purificación: No fue necesaria.



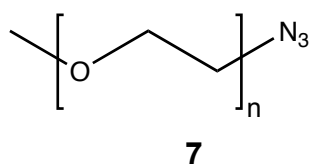
PM: ~ 828 g/mol
 CH₃(OCH₂CH₂)_nSO₃CH₃
 Líquido incoloro viscoso
 Rendimiento: 95 % (14.37 g)

RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	4.37 (m, 1H, -CH ₂ - mPEG), 3.76 (m, 1H, -CH ₂ - mPEG), 3.65 (br, 21H, -CH ₂ - mPEG), 3.55 (m, 1H, -CH ₂ - mPEG), 3.37 (s, 3H, -OCH ₃), 3.07 (s, -SCH ₃)
---	--





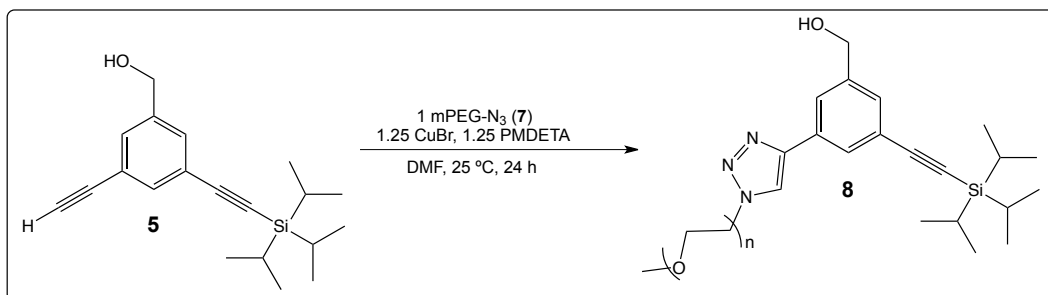
Una parte del compuesto **6**, 8.4 g (10.41 mmol) se colocan en un matraz tipo Schlenk de mL y se adicionan mL de DMF, hasta su disolución, posteriormente se agregan 1.64 g (20.82 mmol) de azida de potasio y 0.15 g (0.4 mmol) de TBAI de manera secuencial. La mezcla de reacción se deja con agitación magnética a 50 °C por 24 h. Transcurrido el tiempo, se evapora la DMF, obteniendo un sólido, el cual es disuelto con CH_3Cl_2 y se filtra. El filtrado se lava con H_2O destilada, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, obteniendo un líquido viscoso incoloro.



PM: ~ 775.02 g/mol
 $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}_3$
 Líquido incoloro viscoso
 Rendimiento: 87 % (7.02 g)

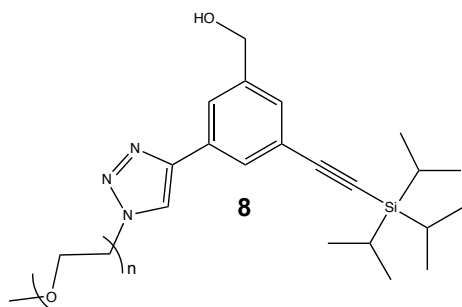
RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl_3 , 300 MHz)	5.31 (s, 2H, - CH_2 - mPEG), 3.65 (br, 21H, - CH_2 - mPEG), 3.38 (s, 3H, - OCH_3)
--	---

Síntesis de **8**, primera acumulación del polímero estrella



En un matraz tipo Schlenk, se colocan 0.54 g (0.7 mmol) de mPEG- N_3 (**7**), se disuelven en 10 mL de DMF seca y se adicionan 0.15 g (1.04 mmol) de CuBr, la disolución es degasada y bajo atmósfera de nitrógeno se le adiciona vía canúla una disolución de 0.218 g (0.7 mmol) de **5** en 5 mL de DMF, una vez adicionada dicha disolución, se agregan 0.2 mL (1.04 mmol) de PMDETA, la mezcla de reacción toma un color verde oscuro, se deja bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente por 24 h, transcurrido el tiempo se evapora el disolvente bajo vacío.

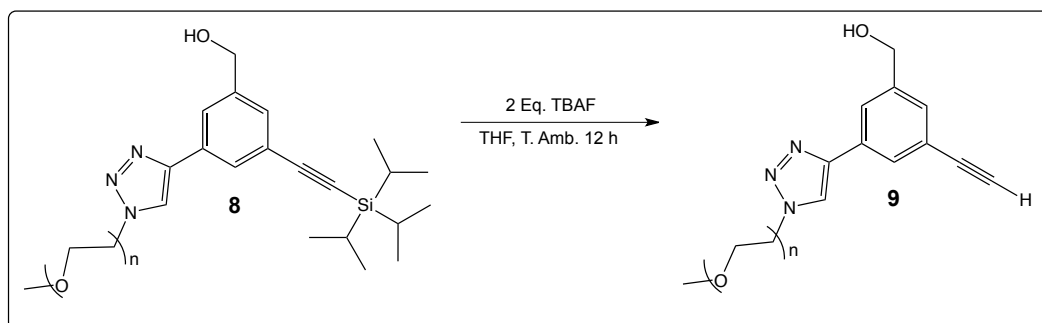
Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla de Hexanos/AcOEt 4:1.



PM: 1088.55 g/mol
 $C_{20}H_{28}ON_3Si[CH_3(OCH_2CH_2)_n]$
 Líquido viscoso, ligeramente café
 Rendimiento: 75.9 % (0.578 g)

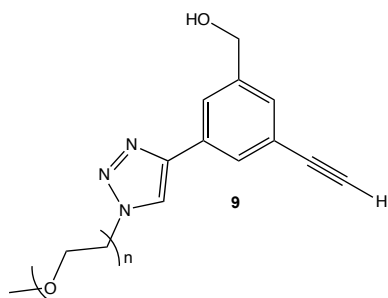
RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.15 (s, 1H, TriAz-H), 7.88 (s, 1H, CH arom.), 7.81 (s, 1H, CH arom.), 7.43 (s, 1H, CH arom.), 4.70 (s, 2H, arom.-CH ₂ -OH), 4.60 (t, 2H, -PEG-CH ₂ -TriAz-), 3.92 (t, 2H, -PEG-CH ₂ -TriAz-), 3.66-3.44 (br, PEG), 3.38 (s, 3H, -PEG-OCH ₃), 2.42 (br, 1H, -CH ₂ -OH), 1.14 (s, 23 H, -Si(C ₃ H ₇) ₃)
---	---

Desprotección de **8** con TBAF.



En un matraz Schlenk se colocan 0.5 g (0.45 mmol) de **8** y se adicionan 3 mL de THF seco, la disolución se coloca en un baño de hielo seco/acetona y se adicionan gota a gota 0.9 mL (0.90 mmol) de TBAF (1 M en THF). Una vez finalizada la adición de TBAF, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se deja con agitación constante y bajo atmósfera de nitrógeno por un periodo de 14 h, el disolvente se evapora con vacío, se adicionan 10 mL de agua, y se extrae con DCM (3x20 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor.

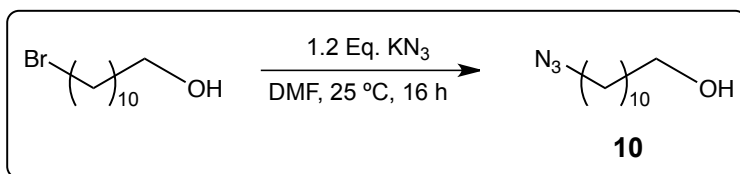
Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla al 7 % de metanol en DCM.



PM: 931.41 g/mol
 $C_{11}H_8ON_3Si[CH_3(OCH_2CH_2)_n]$
 Líquido viscoso, ligeramente café
 Rendimiento: 89.7 % (0.376 g)

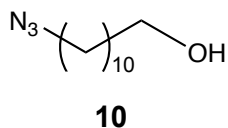
RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.15 (s, 1H, TriAz-H), 7.88 (s, 1H, CH arom.), 7.81 (s, 1H, CH arom.), 7.43 (s, 1H, CH arom.), 4.70 (s, 2H, arom.-CH ₂ -OH), 4.60 (t, 2H, -PEG-CH ₂ -TriAz-), 3.92 (t, 2H, -PEG-CH ₂ -TriAz-), 3.89 (t, 2H, -CH ₂ OCH ₃), 3.44-3.66 (br, PEG), 3.38 (s, 3H, -PEG-OCH ₃), 3.10 (s, AcetH)
---	--

Síntesis de 11-azido-1-undecanol (**10**)



5 g (20 mmol) de 11-bromo-1-undecanol se adicionan a 1.94 g (24 mmol) de KN₃ disueltos 15 mL de DMF. La mezcla de reacción se deja con agitación constante y a temperatura ambiente por un periodo de 16 h. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se filtra, se adicionan 50 mL de agua y se extrae con hexano, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente.

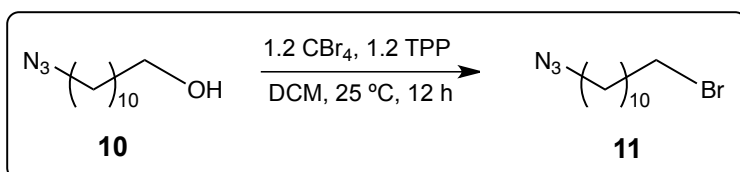
Purificación: No fue necesaria



PM: 213.18 g/mol
 $C_{11}H_{23}ON_3$
 Líquido incoloro
 Rendimiento: 93 % (3.97 g)

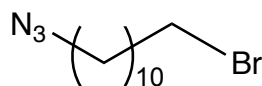
RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	3.61 (t, 2H, CH ₂ OH, J= 3 Hz), 3.23 (t, 2H, CH ₂ N ₃ , J= 6 Hz), 1.57 (m, 4H, -(CH ₂) ₂ -) 1.25-1.31 (br, 14H, -(CH ₂) ₇ -)
---	---

Síntesis de 1-azido-11-bromoundecanol (**11**)



En un matraz Schlenk, se colocan 2 g (9.39 mmol) de **10**, se adicionan vía cánula 2 mL de DCM, una vez disuelto, se agregan 4.04 g (12 mmol) de CBr₄, seguido de la adición de 3.2 g (12 mmol) de TPP, la reacción se deja con agitación constante y bajo atmósfera de nitrógeno por 12 h a 25 °C. Una vez transcurrido el tiempo, se adicionan 30 mL de DCM, y se realizan lavados con una disolución saturada de NaCl (3x30 mL), la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor.

Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla al 10 % de AcOEt en hexanos.



11

PM: 275.10 g/mol

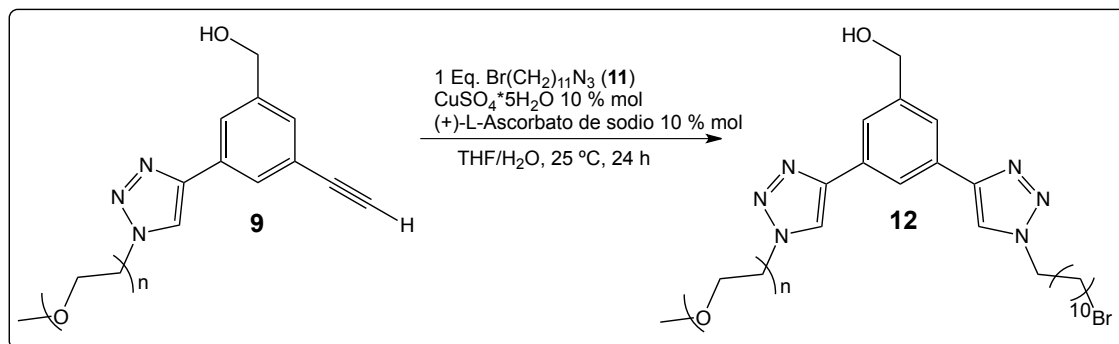
C₁₁H₂₂BrN₃

Líquido incoloro

Rendimiento: 82.5 % (2.13 g)

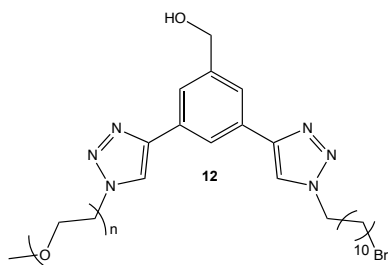
RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	3.39 (t, 2H, -CH ₂ Br), 3.24 (t, 2H, -CH ₂ N ₃), 1.53-1.84 (m, 4H, -CH ₂ -), 1.27 (br, 14H, -CH ₂ -)
---	--

Síntesis de **12**, segunda acumulación del polímero estrella



En un matraz Schlenk se colocan 0.450 g (0.41 mmol) de **9**, 0.11 g (0.41 mmol) de **11**, y se disuelven en 3 mL de THF seco, se adicionan 8 mg (0.04 mmol) de (+)-L-Ascorbato de sodio y posteriormente una disolución acuosa de 5 mg (0.04 mmol) de CuSO₄*5H₂O, en 1 mL de agua destilada se adiciona gota a gota. Se deja la reacción por 24 h, con agitación constante a 25 °C. Una vez transcurrido el tiempo, el THF se evapora con vacío y se realizan extracciones con DCM (3x20 mL), la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente.

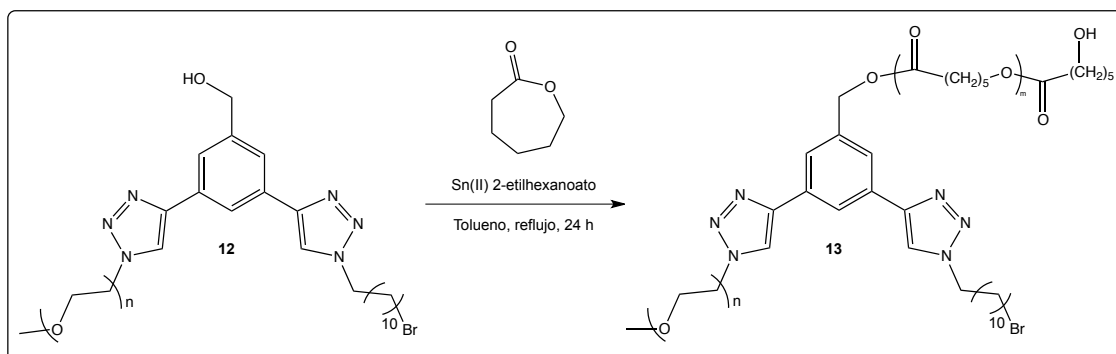
Purificación: Se realiza sobre una columna empacada con silica gel (malla 230-400, poro 60 Å) utilizando como sistema de elución una mezcla al 5 % de MeOH en DCM.



PM: 1206.51 g/mol
 $C_{22}H_{30}ON_6Br[CH_3(OCH_2CH_2)_n]$
 Sólido blanco
 Rendimiento: 86.4 % (0.427 g)

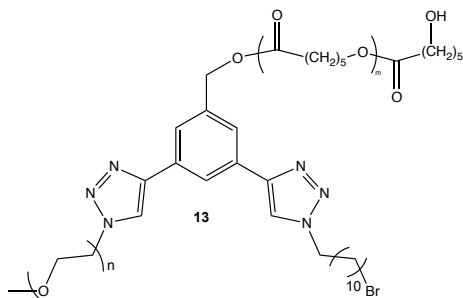
RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.1 (s, 1H, TriAz-H), 8.0 (s, 1H, TriAz-H), 7.84 (s, 1H, CH arom.), 7.70-7.73 (br, 2H, CH arom.), 4.65 (s, 2H, arom.-CH ₂ -OH), 4.28 (t, 2H, -mPEG-CH ₂ -TriAz-), 3.81 (br, 2H, -mPEG-CH ₂ -TriAz-), 3.39-3.53 (br, mPEG y 2H, -CH ₂ Br), 3.29 (br, 3H, -mPEG-OCH ₃), 1.83-1.70 (m, 6H, -CH ₂ -), 1.16-1.29 (m, 12H, -CH ₂ -)
---	---

Síntesis de **13** a través de una polimerización por apertura de anillo (ROP).



En un matraz Shlenk se colocan 0.2 g (0.16 mmol) de **12**, y se adicionan 6 mL de tolueno seco vía cánula. La disolución es degasada y se adicionan 0.53 mL (4.8 mmol) de ε-caprolactona recién destilada. Posteriormente se adiciona una disolución de 6.5 mg (0.016 mmol) de etilhexanoato de Sn(II), en 1 mL de tolueno seco, la mezcla de reacción se pone a reflujo, por 24 h, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación constante. Transcurrido el tiempo, se enfría la mezcla de reacción y se evapora el disolvente bajo vacío. Se adiciona DCM para disolver el producto y se precipita adicionando metanol frío. El precipitado se filtra y se lava con éter anhidro.

Purificación: No fue necesaria.



PM: ~ 4630.71 g/mol
 $C_{22}H_{29}ON_6Br[CH_3(OCH_2CH_2)_n]PCL$
 Sólido blanco
 Rendimiento: 70.6 % (0.523 g)

RMN- ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.23 (s, 1H, TriAz-H), 8.15 (s, 1H, TriAz-H), 7.88 (s, 1H, CH arom.), 7.81 (s, 1H, CH arom.), 7.43 (s, 1H, CH arom.), 5.15 (s, 2H, -CH ₂ - PCL), 4.70 (s, 2H, arom.-CH ₂ -OH), 4.60 (t, 2H, -PEG-CH ₂ -TriAz-), 4.03 (t, -CH ₂ - PCL), 3.92 (t, 2H, -PEG-CH ₂ -TriAz-), 3.44-3.66 (br, PEG) y (m, 2H, -CH ₂ Br), 3.38 (s, 3H, -PEG-OCH ₃), 1.50-1.93 (m, 6H, -CH ₂ -) y (m, -CH ₂ - PCL), 1.20-1.48 (m, 12H, -CH ₂ -) y (m, -CH ₂ - PCL)
---	--

RESULTADOS

Se ha logrado la obtención de manera eficiente del polímero estrella miktoarm **13**, con un buen rendimiento, 70.6 %. En general, cada uno de los intermediarios, partiendo del compuesto **1**, hasta el compuesto **14** se obtuvieron con rendimientos superiores al 70 %.

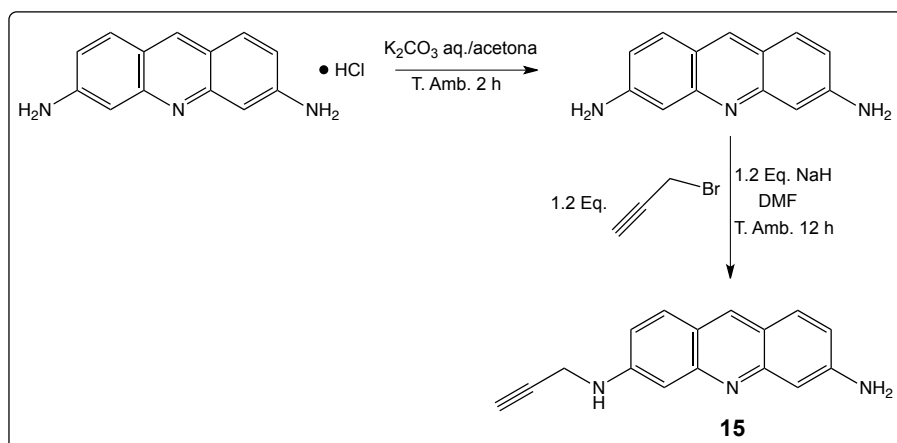
De acuerdo a la estrategia sintética propuesta y planteada en este informe, se han logrado completar tres de las cuatro etapas contempladas (véanse **Esquema 1, 2 y 3**). Se ha sintetizado la molécula trifuncional **4** con un rendimiento del 79.5 % partiendo de la reducción del ácido 3-bromo-5-iodobenzoico **1**, lo cual llevó a obtener el compuesto **2** con un rendimiento del 91 %, sobre el cual se llevaron a cabo dos reacciones de acoplamiento C-C tipo Sonogashira obteniendo así los compuestos **3** y **4** (véase **Esquema 1**) con un rendimiento de 81.1 % y 79.5 % respectivamente.

Una vez que se obtuvo el compuesto **4**, se llevó a cabo la desprotección de manera selectiva de uno de los dos alquinos presentes en dicha molécula, utilizando como base K₂CO₃ acuoso, obteniendo así la molécula **5** (véase **Esquema 2**) con un rendimiento del 90.7 %, dicha desprotección fue corroborada por RMN-¹H en disolución a través de la desaparición de la señal en 0.24 ppm correspondiente a los núcleos de H del grupo TMS y por la aparición de una señal en 3.08 ppm, la cual integra para 1, correspondiente al núcleo de H del acetileno presente en **5**.

Posteriormente se realizó la primera reacción tipo “click” entre el compuesto **5** y la azida del monometil éter poli(etilenglicol) (mPEG-N3) **7**, la cual fue sintetizada a partir de mPEG comercial Mn 750, teniendo como intermediario el correspondiente metil sulfonato de mPEG. La reacción para la formación del anillo de triazol se llevó a cabo en DMF utilizando como catalizador CuBr y PMDETA como base obteniendo el compuesto **8** con un rendimiento del 75.9 %. Una vez obtenido este intermediario se llevó a cabo la desprotección del otro grupo acetileno en THF utilizando TBAF para eliminar el TIPS obteniendo el compuesto **9** con un rendimiento del 86 %.

Con el compuesto **9**, se llevó a cabo una segunda reacción tipo “click” entre éste y la 1-azido-11-bromoundecano, utilizando como catalizador CuSO₄·5H₂O y L-ascorbato de sodio como base, en THF. Obteniendo así el compuesto **13**, con un rendimiento del 70.6 %, el cual será funcionalizado y transformado en la azida correspondiente, utilizando la misma metodología usada para la obtención de **7** y **11**, generando así, el sitio reactivo de interés para

llevar a cabo una tercera reacción tipo “click” entre el compuesto **14** y los cromóforos funcionalizados, los cuales ya fueron obtenidos de acuerdo a la síntesis mostrada en los **Esquemas 4 y 5**, obteniendo rendimientos > 70 % en ambos casos.



Esquema 5. Funcionalización del Cromóforo con bromuro de propargilo.

Conclusiones

Se ha logrado la obtención del polímero estrella multifuncional miktoarm, el cual será funcionalizado con diferentes cromóforos para la obtención del rendimiento cuántico de cada uno de estos, de los polímeros finales. Dichos cromóforos fueron funcionalizados con un grupo alquino, de manera satisfactoria, dicha funcionalidad permitirá realizar una tercera reacción tipo “click” entre el polímero miktoarm, y el cromóforo de interés.

Los rendimientos para cada una de las moléculas obtenidas, hasta el momento, hacia la síntesis del polímero o polímeros finales, son buenos, superiores al 70 %, mejorando incluso, en algunos casos, los rendimientos informados para las mismas reacciones o similares, sobre las cuales se basa el proyecto presentado.

Es necesario llevar a cabo la caracterización completa de cada uno de los compuestos obtenidos, realizando RMN de ^{13}C , espectrometría de masas de baja y de ser necesario de alta resolución para corroborar la obtención de los compuestos que se esperaban de cada uno de las reacciones realizadas.

Perspectivas

Llevar a cabo una caracterización completa del polímero estrella multifuncional ABC obtenido (**13**), una vez caracterizado y corroborado, se pretende llevar a cabo la funcionalización en la cadena alquímica, sustituyendo el átomo de Br por un grupo azida, para poder llevar a cabo una tercera reacción “click” entre este grupo y el grupo alquino de los cromóforos (véase **Esquema 4 y 5**) que ya han sido funcionalizados, para llevar a cabo la unión de éstos de manera covalente a través de la formación de un tercer anillo de triazol, una vez que se logren obtener el/los polímero(s) estrella multifuncional(es) ABC funcionalizados con una molécula

cromófora, se realizará el análisis de fluorescencia para poder obtener el rendimiento cuántico de estos sistemas, para posteriormente llevar a cabo estudios de formación de micelas y de encapsulamiento de algún fármaco de interés para ver si dichas moléculas pueden ser empleadas como sistemas nanoacarreadores para la liberación de fármacos.