



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

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

SÍNTESIS DE NANO-FÁRMACOS DENDRIMÉRICOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. LUIS DANIEL PEDRO HERNÁNDEZ

**DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO 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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Francisco Lara Ochoa
VOCAL: Dra. Nuria Esturau Escofet
VOCAL: Dr. Marcos Hernández Rodríguez
VOCAL: Dr. Fernando León Cedeño
SECRETARIO: Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla

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

ASESOR DEL TEMA:

DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

SUSTENTANTE:

Q. LUIS DANIEL PEDRO HERNÁNDEZ

Agradecimientos

Al Dr. Marcos Martínez por su brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, conocimientos y asesoría durante el desarrollo de éste trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por las oportunidades brindadas para mi desarrollo profesional.

Al Dr. Francisco Lara Ochoa, a la Dra. Nuria Esturau Escofet, al Dr. Marcos Hernández Rodríguez, al Dr. Fernando León Cedeño y a la Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla por sus revisiones y sus valiosas aportaciones a éste trabajo.

Al proyecto IN 107814 (DGAPA-UNAM) por el apoyo financiero otorgado para la realización del presente proyecto.

Al CONACYT por el apoyo económico proporcionado para la manutención (No. de becario 603755), el desarrollo y conclusión del presente trabajo.

Al Instituto de Química por brindarme las facilidades para llevar a cabo éste trabajo. Asimismo a los técnicos académicos:

- M. en C. Elizabeth Huerta Salazar.
- Q. María de los Ángeles Peña.
- M. en C. Héctor Ríos Olivares.
- Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya.
- M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso.
- Q. Eréndira García Ríos.
- M. en C. Lucero Ríos Ruíz.
- Ing. Q. Luis Velazco Ibarra.
- Q. María de la Paz Orta Pérez.
- Dra. Beatriz Quiroz García.

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas.....	i
Capítulo 1. Introducción	1
Capítulo 2. Antecedentes	4
2.1 Calixarenos	5
2.1.1. Un poco de historia.....	6
2.1.2. Nomenclatura	10
2.1.3. Conformaciones de los calixarenos	12
2.1.4. Aplicaciones.....	16
2.2 Dendrímeros	21
2.2.1. Panorama histórico.....	22
2.2.2. Estructura	25
2.3.3. Métodos de síntesis.....	26
2.3.4. Transporte y liberación de fármacos	32
2.3 Ibuprofeno.....	36
2.3.1. Síntesis	36
2.3.2. Usos del ibuprofeno.....	38
2.4 Clorambucilo	38
2.4.1. Síntesis	39
2.4.2. Usos del clorambucilo	40
Capítulo 3. Objetivos.....	41
3.1 Objetivo general.....	42
3.2 Objetivos particulares	42
Capítulo 4. Material y equipo.....	43
4.1 Equipos	44
4.2 Reactivos y disolventes	45
Capítulo 5. Sección experimental.....	47
5.1 Conjugados calix[4]aren-dendrímero con ibuprofeno y clorambucilo por el método convergente	48
5.1.1. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (ter-butil)-25, 26, 27, 28-tetrahidroxi-calix[4]areno .	48
5.1.2. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (ter-butil)-25, 27-bis (2-bromoetoxi)- 26, 28-dihidroxi-calix[4]areno	50
5.1.3. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (ter-butil)-25, 27-bis (2-azidoetoxi)- 26, 28-dihidroxi-calix[4]areno	52
5.1.4. Síntesis del dendrón de G 0.5.....	54
5.1.5. Síntesis del dendrón de G 1.0.....	56
5.1.6. Síntesis del dendrón de G 1.0 conjugado con ibuprofeno	58
5.1.7. Síntesis del dendrón de G 1.0 conjugado con clorambucilo.....	60
5.1.8. Síntesis del conjugado calix[4]aren-dendrímero con ibuprofeno de G 1.0.....	62

5.2 Conjugados calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno y clorambucilo por el método divergente	65
5.2.1. Síntesis del calix[4]aren-dendrímico de G 0.5.....	65
5.2.2. Síntesis del calix[4]aren-dendrímico de G 1.0.....	67
5.2.3. Síntesis del calix[4]aren-dendrímico conjugado con ibuprofeno de G 1.0.....	69
5.2.4. Síntesis del calix[4]aren-dendrímico conjugado con clorambucilo de G 1.0	72
Capítulo 6. Análisis de resultados.....	75
6.1 Obtención de los conjugados calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno y clorambucilo por el método convergente	76
6.1.1. Obtención del 5, 11, 17, 23-tetra (ter-butil)-25, 26, 27, 28-tetrahidroxi-calix[4]areno	76
6.1.2. Obtención del 5, 11, 17, 23-tetra (ter-butil)-25, 27-bis (2-bromoetoxi)- 26, 28-dihidroxi-calix[4]areno	78
6.1.3. Obtención del 5, 11, 17, 23-tetra (ter-butil)-25, 27-bis (2-azidoetoxi)- 26, 28-dihidroxi-calix[4]areno	82
6.1.4. Obtención del dendrón de G 0.5	85
6.1.5. Obtención del dendrón de G 1.0	89
6.1.6. Obtención del dendrón de G 1.0 conjugado con ibuprofeno	92
6.1.7. Obtención del dendrón de G 1.0 conjugado con clorambucilo.....	96
6.1.8. Obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0	100
6.2 Obtención de los conjugados calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno y clorambucilo por el método divergente	106
6.2.1. Obtención del calix[4]aren-dendrímico de G 0.5	106
6.2.2. Obtención del calix[4]aren-dendrímico de G 1.0	109
6.2.3. Obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0	112
6.2.4. Obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con clorambucilo de G 1.0	115
Capítulo .7 . Conclusiones	120

Lista de abreviaturas

°C: Grado Celsius	J: Constante de acoplamiento
λ: Longitud de onda	m: multiplete
δ: Desplazamiento químico	MALDI: Desorción/ionización mediante laser asistida por Matriz
μL: Microlitro	PAMAM: Poli (amidoamino)
ADN: Ácido desirribonucleico	POPAM: Poli (propilenamina)
AINES: Antiinflamatorio no esteroidal	PPI: Poli (propilenimina)
ARN: Ácido ribonucleico	PPH: Poli (fosfohidrazona)
Ar: Aromático	MeOH: Metanol
CDCl₃: Cloroformo deuterado	MHz: Megahertz
DART: Análisis Directo en Tiempo Real	mL: Mililitro
DCC: Diciclohexilcarbodiimida	nm: Nanómetro
DEAD: Dietilazacarboxilato de dietilo	PPh₃: Trifenilfosfina
DMAP: 4-(Dimetilamino)-piridina	ppm: Partes por millón
DMF: Dimetilformamida	RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
EPR: Enhanced permeability and retention effect	RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
EM: Espectrometría de masas	s: Singulete
ESI: Ionización por Electrospray	sa: Señal ancha
Et₃N: Trietilamina	THF: Tetrahidrofurano
FAB⁺: Bombardeo con átomos rápidos	TOF: Tiempo de vuelo
FT-IR: Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier	UV-Vis: Ultravioleta-visible
IE: Impacto electrónico	

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. En el 2015 provocó la muerte de 8.8 millones de personas. Mientras que en México representa la tercera causa de muerte. Por lo cual, se han empleado diferentes tratamientos para combatir dicha enfermedad, tales como: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia es una de los métodos terapéuticos más utilizados, sin embargo, su aplicación es limitada debido a que los fármacos utilizados no son específicos, causando daño en otros órganos y tejidos, desencadenando varios efectos secundarios. Por lo cual, se han desarrollado nuevas moléculas para su aplicación como anticancerosos y se ha comenzado a investigar en el uso de macromoléculas como transportadoras de fármacos para aumentar la especificidad y mejorar la actividad de los fármacos ya existentes.

La nanomedicina se vislumbra como una de las metodologías más importantes desarrolladas en los últimos años, ya que presenta una serie de estrategias de diagnóstico y tratamiento que se espera que supere algunos de los obstáculos que enfrentan las terapias convencionales. Los dendrímeros representan una opción interesante como transportadores de fármacos, dado que son macromoléculas que poseen una baja polidispersidad y pueden ser funcionalizados para modificar sus propiedades físicas y químicas para poder presentar una aplicación específica. Asimismo, pueden inducir un efecto multivalente, aumentar la solubilidad, la biodisponibilidad y presentar el efecto EPR (Efecto de permeabilidad y retención aumentada).

En el presente trabajo se realizó la síntesis de los conjugados dendriméricos con ibuprofeno y clorambucilo en la periferia, mediante el método convergente y divergente. Para el caso del método convergente, se comenzó con la síntesis del *p*-*ter*-butilcalix[4]areno como centro dendrítico, posteriormente se sintetizó el dendrón de primera generación a partir de la etanolamina y se conjugó con dos diferentes fármacos: el ibuprofeno y el clorambucilo. Finalmente, los dendrones conjugados

fueron enlazados al calix[4]areno 1,3-disustituido para la obtención del dendrímero de primera generación.

Por otra parte, en el caso del método divergente, el crecimiento del dendrímero comenzó con la síntesis de los brazos dendríticos mediante una reacción de eterificación, seguida de una reacción de aminólisis. Por último, se realizó el acoplamiento del ibuprofeno y el clorambucilo al dendrímero de primera generación.

Todos los compuestos fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C , espectroscopía de infrarrojo (FT-IR), espectroscopía de UV-Visible (UV-Vis), espectrometría de masas (EM) y análisis elemental.

CAPÍTULO 2
ANTECEDENTES

2.1 CALIXARENOS

Los calixarenos son $[1_n]$ metaciclofanos que se obtienen a partir de la condensación de fenoles y aldehídos bajo diferentes condiciones. Gutsche fue el primero en nombrar a estos compuestos como calix $[n]$ arenos; su nombre proviene del latín *calix* que significa vaso y areno para indicar la presencia de los grupos arilo en su estructura.¹ (Figura 1).



Figura 1. Comparación entre un cáliz y la estructura de un calixareno.

Existen tres grupos de calixarenos

- **Calixarenos tipo I:** Son 1_n -ciclofanos que no presentan ningún grupo funcional en su estructura. (Figura 2a).
- **Calixarenos tipo II:** Estos compuestos se obtienen de la condensación de fenoles sustituidos y aldehídos, en condiciones básicas. (Figura 2b).
- **Calixarenos tipo III:** Son macrociclos que se sintetizan a través de la reacción del resorcinol y diferentes aldehídos, en un medio ácido. (Figura 2c).

¹ Gutsche, C. (2008). *Calixarenes an introduction*. Cambridge: RCS Publishing.

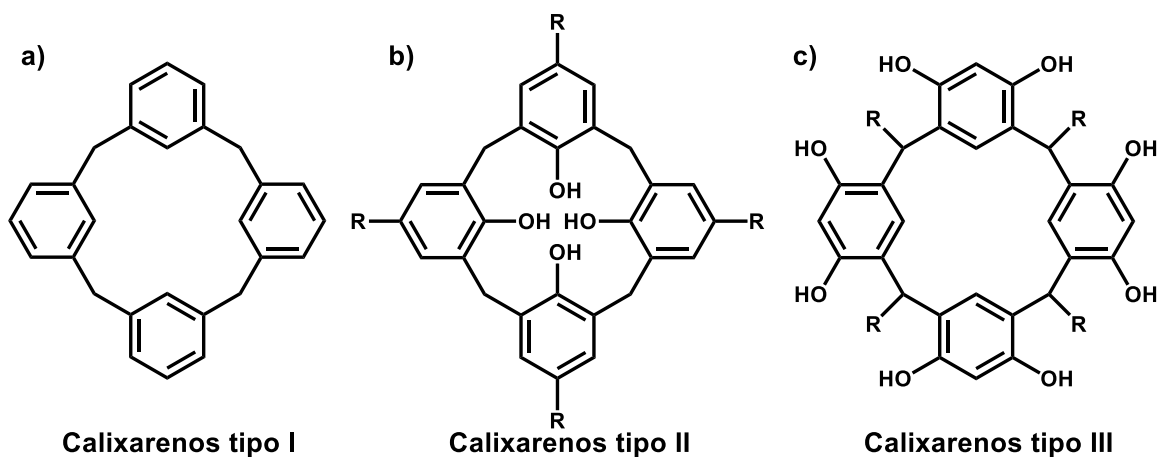


Figura 2. Tipos de calixarenos

2.1.1. Historia

La química de los calixarenos comenzó en los laboratorios del químico Adolph von Baeyer, quien publicó una serie de tres artículos en los que describía los resultados de la reacción entre fenoles y aldehídos en presencia de ácidos fuertes. En el primero de ellos reportó la formación de una sustancia con una consistencia parecida al “cemento”.² Sin embargo, fue en el segundo artículo en el que mostró ejemplos específicos de esta reacción y con mayor detalle.³ Finalmente, en el tercer artículo introdujo el formaldehído como reactivo, iniciando con la química fenol-formaldehído.⁴

A pesar de sus esfuerzos, no pudo caracterizar ni determinar la estructura de los compuestos obtenidos. En 1894, los químicos L. Lederer⁵ y O. Manasse⁶ estudiaron de manera independiente la reacción entre el fenol y el formaldehído en un medio básico, obteniendo y aislando el *o*-hidroximetilfenol y el *p*-hidroximetilfenol.

² Baeyer, A. (1872). *Ber*, 5 (1), 25.

³ Baeyer, A. (1872). *Ber*, 5 (1), 280.

⁴ Baeyer, A. (1872). *Ber*, 5 (2), 1094.

⁵ Lederer, L. (1894). *J. Prakt. Chemie*, 50 (1), 223.

⁶ Manasse, O. (1894). *Ber*, 27 (2), 2409.

Posteriormente, Leo Baekeland continuó con el estudio de esta reacción. Quien se dio cuenta que, cuidando las condiciones de reacción, se obtenía una sustancia con propiedades interesantes y que podría ser comercializable. Él llamó a este material Baquelita.

El problema en la síntesis de Baekeland era el poco control que se ejercía sobre la especificidad de la reacción, ya que obtenía la sustitución en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático, provocando un mayor número de entrecruzamientos. Para resolver este inconveniente, Alois Zinke y Erich Ziegler decidieron utilizar fenoles *p*-sustituidos, dejando las posiciones *orto* como únicos sitios reactivos. Por lo tanto, en 1941⁷ y 1944⁸ describieron la reacción del *p-ter*-butilfenol, formaldehído e hidróxido de sodio a 100-120°C y posteriormente calentando a 200-220°C, obteniendo un sólido cristalino, con una fórmula empírica C₁₁H₁₄O y que se descomponía por arriba de los 300°C.

Zinke y Ziegler no propusieron alguna estructura para el compuesto obtenido en 1941. Pero en 1944, la idea de una estructura cíclica tetramérica parecía ser la opción más lógica; aunque no habían presentado alguna evidencia contundente sobre ello. Fue hasta 1952, cuando Zinke, Kretz, Leggewie y Hössinger obtuvieron una prueba que apoyaba esta idea, al encontrar que la masa del acetato del producto de la reacción entre el *p-ter*-octilfenol y formaldehído concordaba con el valor calculado para el tetrámero.⁹

En 1955, Cornforth reprodujo la síntesis de Zinke, utilizando el *p-ter*-butilfenol y el *p-ter*-octilfenol como materias primas, sin embargo, obtuvo dos sólidos para cada una de las reacciones, los cuales solo diferían en el punto de fusión, dado que el análisis elemental daba la misma fórmula empírica.¹⁰ Por otro lado, los datos obtenidos por difracción de rayos-X develaban que los cuatro compuestos correspondían a la estructura tetramérica cíclica. Con base en estos resultados,

⁷ Zinke, A., Ziegler, E. (1941). *Ber*, **74** (11), 1729.

⁸ Zinke, A., Ziegler, E. (1944). *Ber*, **77** (3), 264.

⁹ Zinke, A., Kretz, R., Leggewie, E., Hössinger, K. (1952). *Monatsh*, **83** (5), 1213.

¹⁰ Cornforth, J. W., D'Arcy Hart, P., Nicholls, G. A., Rees, R. J. W., & Stock, J. A. (1955). *Br. J. Pharmacol*, **10** (1), 73.

Cornforth propuso que, en ambos casos, los compuestos obtenidos eran diastereoisómeros y posteriormente se percató de que existía la posibilidad de cuatro estructuras diferentes.

Finalmente, Andreetti, Ungaro y Pochini lograron obtener la difracción de rayos-X del *p-ter*-butilcalix[4]areno en 1979, la cual confirmaba su estructura cíclica tetramérica.¹¹ (Figura 3a).

Por otra parte, la Corporación “Petrolite” comenzó su incursión en la química de los fenoles alquil-sustituídos y aldehídos. Trataron *p-ter*-butilfenol y formaldehído en un medio básico y obtuvieron un material que resultaba difícil manejar, lo que impedía darle alguna aplicación práctica. Por lo cual, contrataron un grupo de cinco personas para resolver el problema, conformado por Franklin Mange, Rudolf Burikis, Alan Fauke, John Munch y Jack Ludwing. John Munch investigó y realizó la mayor parte del trabajo; ya que procedió a calentar una mezcla de *p-ter*-butilfenol, formaldehído y xileno con una pequeña cantidad de KOH, obteniendo un sólido muy similar al reportado por Zinke. Pronto, varias patentes fueron firmadas por el grupo “Petrolite” de 1976-1977.^{12,13,14} Esta metodología permitió obtener el octámero cíclico como el producto mayoritario, la cual fue nombrada como el “*procedimiento estándar Petrolite*”. La estructura del compuesto fue confirmada en 1985 por difracción de rayos-X.¹⁵ (Figura 3b).

Años más tarde, Gutsche volvió a investigar los procedimientos establecidos por Zinke, Cornforth y “Petrolite” para proponer un método para la obtención del hexámero cíclico en buenos rendimientos.¹⁶ La difracción de rayos-X del hexámero

¹¹ Andreetti, G. D., Ungaro, R., & Pochini, A. (1979). *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 22, 1005.

¹² Burikis, R. S., Fauke, A. R., & Munch, J. H. (1981). *U.S. Patent No. 4, 259,464*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

¹³ Burikis, R. S., Fauke, A. R., & Mange, F. E. (1978). *U.S. Patent No. 4, 098,717*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

¹⁴ Burikis, R. S., Fauke, A. R., & Mange, F. E. (1977). *U.S. Patent No. 4, 032,514*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

¹⁵ Gutsche, C. D., Gutsche, A. E., & Karaulov, A. I. (1985). *Journal of inclusion phenomena*, 3 (4), 447.

¹⁶ Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., & Muthukrishnan, R. (1981). *Journal of the American Chemical Society*, 103 (13), 3782.

cíclico fue obtenida hasta 1987 por Andreetti y colaboradores.¹⁷ (Figura 3c). Este trabajo mostró que, eligiendo las condiciones de reacción, el *p-ter*-butilfenol puede ser transformado en el tetrámero cíclico, el hexámero cíclico o el octámero cíclico como el producto mayoritario.¹⁸

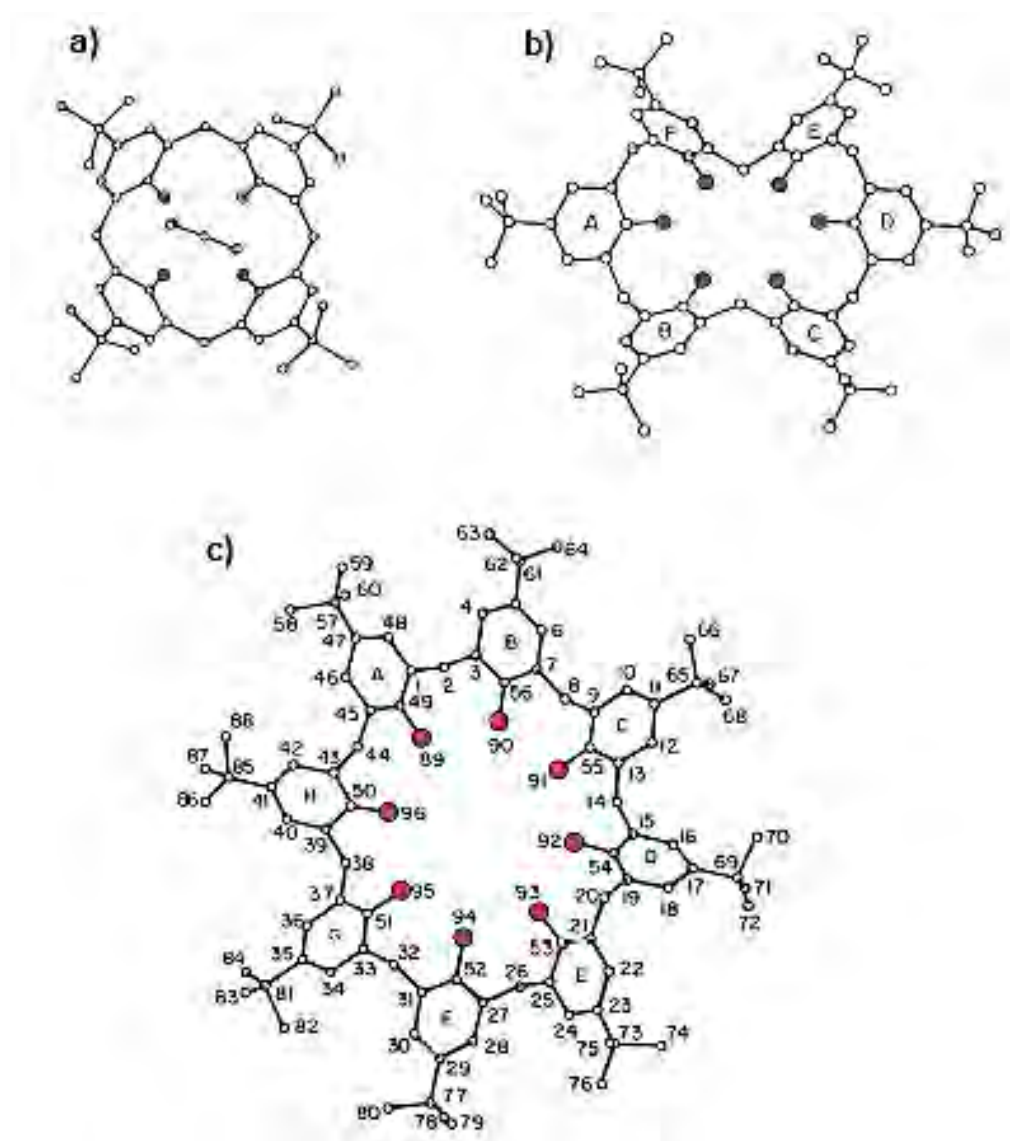


Figura 3. Estructuras cristalográficas de *p-ter*-butilcalix[*n*]arenos.

¹⁷ Andreetti, G. D., Calestani, G., Ugozzoli, F., Arduini, A., Ghidini, E., Pochini, A., & Ungaro, R. (1987). *Inclusion Phenomena in Inorganic, Organic, and Organometallic Hosts*, 5, 123.

¹⁸ Vicens, J., & Böhmer, V. (Eds.). (2012). *Calixarenes: a versatile class of macrocyclic compounds* (Vol. 3). Springer Science & Business Media.

2.1.2. Nomenclatura

Inicialmente, el nombre calixareno fue acuñado para nombrar al tetrámero cíclico con una forma determinada, en la cual los grupos hidroxilo se encontraban orientados en la misma dirección. Este término tuvo que ser modificado para incluir a los ciclooligómeros de mayor tamaño; por ello, se decidió colocar entre corchetes el número de anillos fenilo presente en la estructura del calixareno. Asimismo, para indicar la procedencia del calixareno, se añade el nombre del sustituyente en la posición del fenol utilizado como materia prima; por ejemplo, el tetrámero cíclico derivado del *p-ter*-butilfenol se nombra como *p-ter*-butilcalix[4]areno, el hexámero como *p-ter*-butilcalix[6]areno y el octámero como *p-ter*-butilcalix[8]areno.

En la nomenclatura general, los grupos hidroxilo son tomados en cuenta. No obstante, en una nomenclatura más sistemática, la palabra calix[*n*]areno es aplicada solamente a la estructura básica sin sustituyentes.¹⁹ (Figura 4).

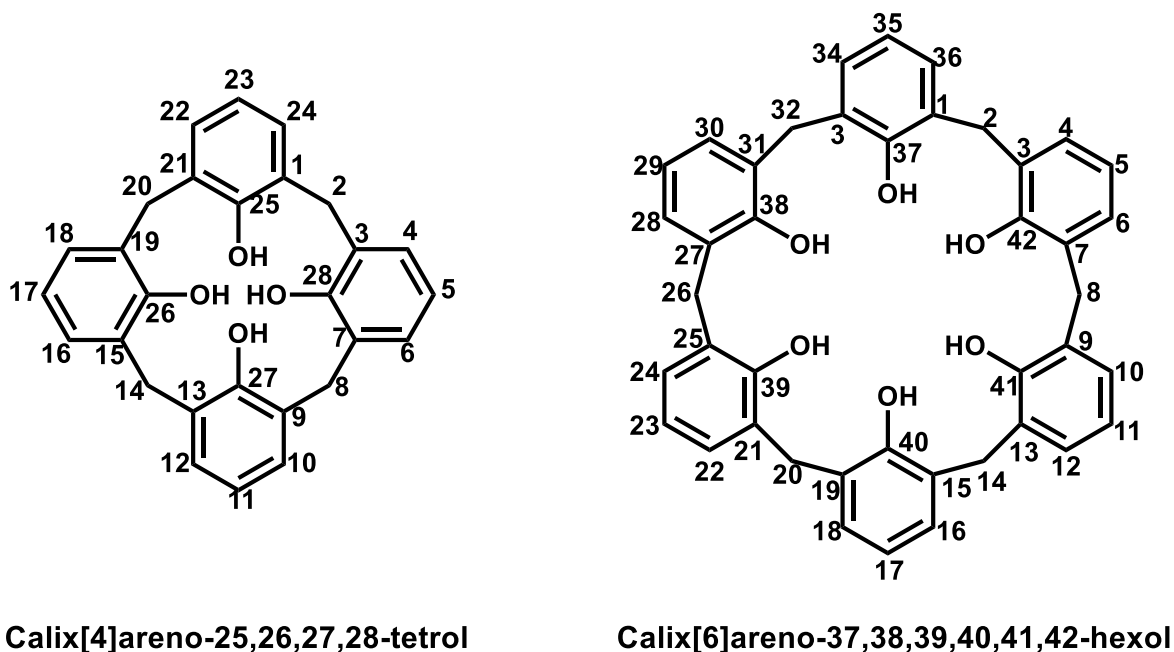


Figura 4. Nomenclatura sistemática de los calixarenos.

¹⁹ Pedro, L. (2016). Síntesis de resorcinaren-porfirin dendrímeros tipo PAMAM (tesis licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

También, los calixarenos derivados del fenol y del resorcinol pueden ser diferenciados con base en la orientación de los grupos hidroxilo de la molécula. De esta forma, los derivados del fenol reciben el nombre de *endo*-OH calixarenos, debido a que los grupos OH se encuentran orientados hacia el centro del macrociclo. Mientras que, los derivados del resorcinol son llamados *exo*-OH calixarenos, porque los grupos OH están orientados lo más alejado del centro del resorcinareno. (Figura 5).

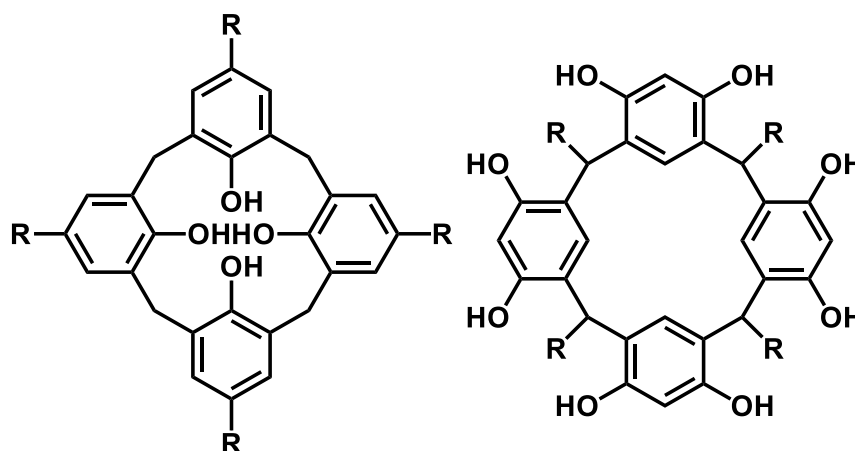


Figura 5. Forma *endo*-OH y *exo*-OH de los calixarenos.

Usualmente, los grupos hidroxilo del calixareno son dibujados con dirección hacia abajo (*endo*) y los *p*-sustituyentes con dirección hacia arriba de la molécula (*exo*). De acuerdo con esta notación, la cara *endo* fue nombrada como borde inferior y la cara *exo* como borde superior. Sin embargo, esta nomenclatura no se adecua a los calixarenos más grandes, debido a que pueden presentar variantes en la orientación de los grupos hidroxilo. Por tal motivo, se propuso utilizar el nombre de borde estrecho para referirse al borde inferior y borde amplio para el borde superior. Existe una tercera designación, la cual se basa en la estructura cíclica del compuesto, en la que el borde inferior se conoce como borde *endo* y el borde superior como borde *exo*. (Figura 6).

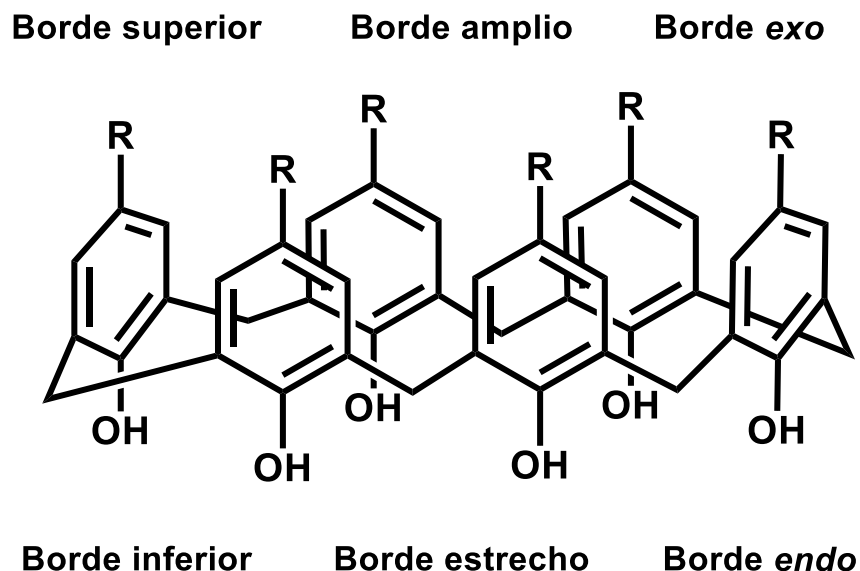


Figura 6. Borde *exo* y *endo* en un calixareno.

2.1.3. Conformaciones de los calixarenos

Como se mencionó anteriormente, Cornforth fue capaz de reconocer que los calix[4]arenos eran capaces de adoptar cuatro conformaciones, en las cuales los grupos metilenos forman un plano imaginario y los grupos arilo se orientan hacia arriba o hacia abajo con respecto a este plano. Estas conformaciones fueron nombradas por Gutsche²⁰ como: *cono* (u,u,u,u), *cono parcial* (u,u,u,d), *1,2-alternada* (u,u,d,d) y *1,3-alternada* (u,d,u,d). (Figura 7).

Calix[4]arenos

Los calix[4]arenos cuentan con cuatro grupos hidroxilo que adoptan la conformación de cono en estado sólido, sólo un caso ha sido reportado, en el cual el *p*-hexanoilcalix[4]areno da como productos las estructuras de cono y cono

²⁰ Gutsche, C. D., Dhawan, B., Levine, J. A., No, K. H., & Bauer, L. J. (1983). *Tetrahedron*, 39 (3), 409.

parcial.²¹ No obstante, en numerosos ejemplos se ha observado y confirmado que este conformero es el más estable.

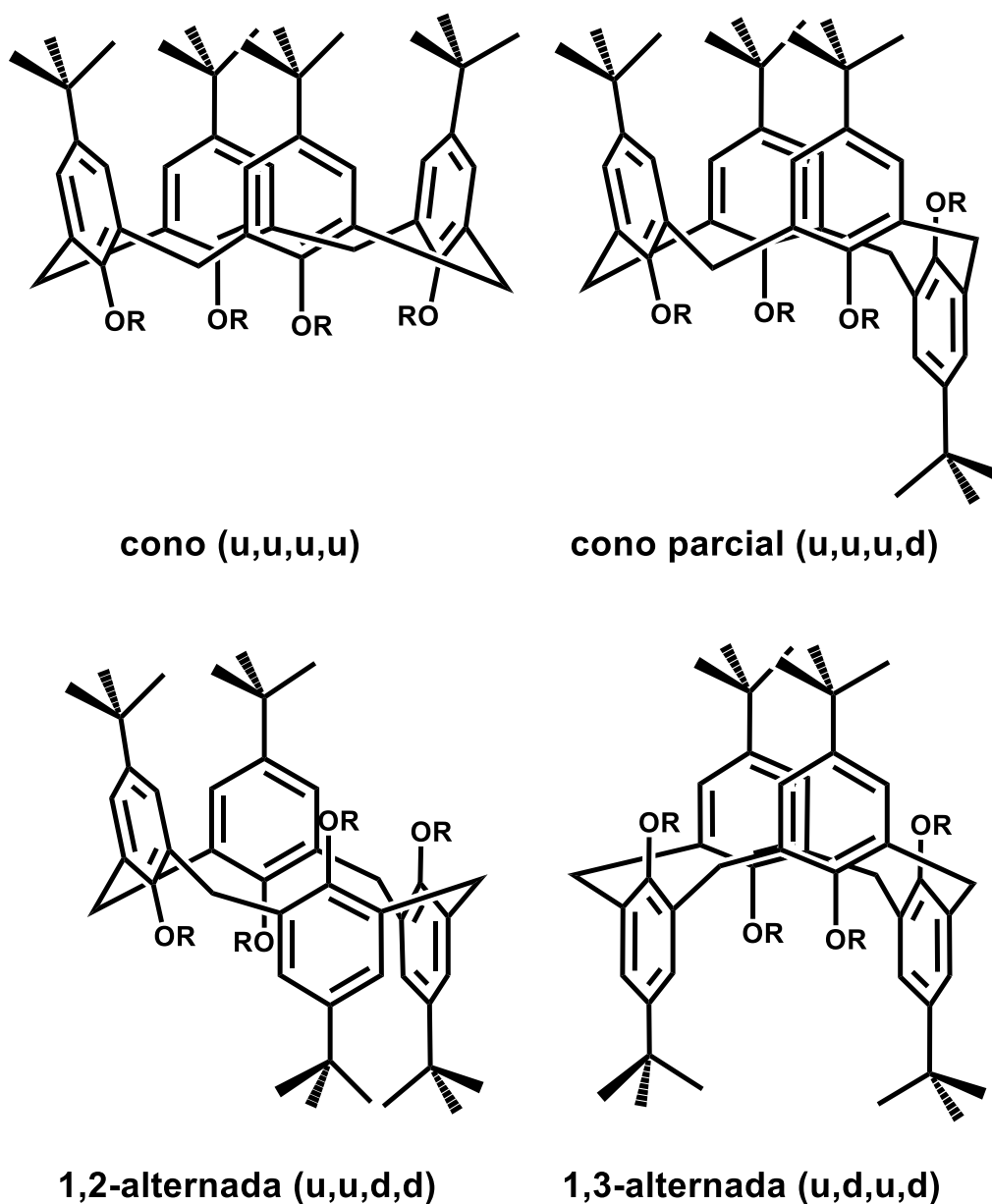


Figura 7. Conformaciones de los calix[4]arenos.

²¹ Shinkai, S., Nagasaki, T., Iwamoto, K., Ikeda, A., He, G. X., Matsuda, T., & Iwamoto, M. (1991). *64* (2), 381.

Generalmente, cuando uno o más grupos OH del borde *endo* de los calix[4]arenos son sustituidos por grupos OR, el compuesto resultante sigue conservando la conformación de cono en estado sólido. También se han reportado estructuras con conformación de cono alternado, como el tetraetil²² y el tetrapiridilmetil²³ éteres del *p-ter*-butilcalix[4]areno.

Varios ejemplos de calix[4]arenos con conformación 1,3-alternada son conocidos, como el 5-alil-25-metoxi-26,27,28-tribencilcalix[4]areno²⁴ y el complejo del tetrametil éter del *p-ter*-butilcalix[4]areno con EtAlCl₂.²⁵ Por último, la conformación menos encontrada es la 1,2-alternada. A pesar de ello, existen reportes como el complejo formado por el tetrametil éter del *p-ter*-butilcalix[4]areno con Me₃Al²⁵ y el tetrakis(dimetiltiocarbamoil) éter del *p-ter*-butilcalix[4]areno.²⁶

En cuanto a las conformaciones en disolución, Kämmerer y colaboradores²⁷ demostraron mediante estudios de RMN ¹H que la interconversión entre cada una de las cuatro estructuras era posible debido a la rapidez con la que sucedía. A través de estudios de RMN ¹H se observó que los hidrógenos de los metilenos puente daban como resultado un par de dobletes a temperatura ambiente y a mayores temperaturas se volvían un singulete (en CDCl₃), lo que sugiere que la conformación de cono sufría un interconversión lenta a bajas temperaturas y que el proceso se aceleraba a altas temperaturas.

El disolvente juega un papel muy importante en este fenómeno. Los disolventes polares disminuyen la energía necesaria para la interconversión, mientras que los

²² Iwamoto, K., Araki, K., & Shinkai, S. (1991). *The Journal of Organic Chemistry*, 56 (16), 4955.

²³ Ferguson, G., Gallagher, J. F., & Pappalardo, S. (1993). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 49 (8), 1537.

²⁴ Vrielink, A., Coddling, P. W., Gutsche, C. D., & Lin, L. G. (1986). *Journal of inclusion phenomena*, 4 (2), 199.

²⁵ Bott, S. G., Coleman, A. W., & Atwood, J. L. (1987). *Journal of inclusion phenomena*, 5(6), 747.

²⁶ Gibbs, C. G., Sujeeth, P. K., Rogers, J. S., Stanley, G. G., Krawiec, M., Watson, W. H., & Gutsche, C. D. (1995). *The Journal of Organic Chemistry*, 60 (26), 8394.

²⁷ Kämmerer, H., Happel, G., & Caesar, F. (1972). *Macromolecular Chemistry and Physics*, 162 (1), 179.

disolventes no polares dificultan el proceso. También, la sustitución de los grupos OH disminuye el valor de la energía de interconversión conformacional.

Calix[6]arenos

Por otro lado, los confórmeros de los calix[6]arenos han sido descritos como *cono distorsionado*, *cono comprimido*, *cono ajustado*, *alado*, *cono parcial doble*, *1,2,3-alternado*, *1,3,5-alternado* y *1,2,3-alternada distorsionado*. Un estudio realizado por parte de Bott y colaboradores muestra que la conformación en estado sólido depende del disolvente en el que el compuesto fue cristalizado.²⁸ Por ejemplo, si el disolvente utilizado no interacciona con la red de enlaces de hidrógeno generada por los grupos OH, entonces el calixareno adquiere la conformación de cono ajustado. En cambio, si el disolvente si tiene interacción con esta red, el resultado es la conformación 1,2,3-alternada. En disolución, la conformación de menor energía es la de cono comprimido

Calix[8]arenos

En cuanto a los calix[8]arenos, la conformación más frecuente es la “*pleated loop*”, como se ha observado en sus complejos con calcio y cationes uranilo.²⁹ En otro trabajo se encontró que adquiere una conformación similar a la de cono ajustado al formar un complejo con 8 moléculas de piridina.³⁰ Aún no se sabe con certeza la conformación que adquieren los calix[8]arenos en disolución, aunque, se cree que el disolvente adquiere mayor importancia en la disminución de la energía de interconversión.

²⁸ Wolfgong, W. J., Talafuse, L. K., Smith, J. M., Adams, M. J., Adeogba, F., Valenzuela, M., & McGuffey, A. R. (1996). *Supramolecular chemistry*, 7 (1), 67.

²⁹ Thuéry, P., Keller, N., Lance, M., Vigner, J. D., & Nierlich, M. (1995). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 51 (8), 1570.

³⁰ Czugler, M., Tisza, S., & Speier, G. (1991). *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry*, 11 (4), 323.

2.1.4. Aplicaciones

Debido a la gran versatilidad que poseen para ser modificados, sus propiedades únicas y su síntesis relativamente sencilla a partir de materias primas accesibles, el interés hacia los calixarenos por parte de los investigadores y de la industria ha aumentado considerablemente.

El conjunto de todas estas características ha provocado que encuentren aplicaciones en varias áreas de la ciencia de materiales, analítica y el transporte y liberación de fármacos.

Separación de iones

La primera patente en aparecer con una aplicación práctica de los calixarenos, fue publicada en 1984, en la que se utilizaba el *p-ter*-butilcalix[8]areno para la recuperación de cesio presente en residuos nucleares. De igual manera, se han sintetizado derivados de calixarenos para la recuperación de uranio, logrando porcentajes de extracción de hasta el 99%. Desafortunadamente no se ha logrado tener una buena comparación entre diferentes derivados, debido a que los resultados se obtuvieron bajo diferentes condiciones.

Algunos otros ejemplos, son los calixarenos modificados, conocidos como calix[4]aren-corona,³¹ para la separación de Cs⁺ y K⁺. Derivados del *p-ter*-butilcalix[4,6]areno para la extracción de actinio-125³² y *p-ter*-butil-tiacalix[4]areno³³ para la recuperación de Ra²⁺.

Sensores

Se han desarrollado calixarenos funcionalizados para la detección de diferentes iones. Existen reportes con Ru²⁺ en los cuales la fluorescencia depende de sí el calixareno se encuentra en su forma de fenol o como fenolato.³⁴ También, hay

³¹ Arena, G., Casnati, A., Contino, A., Mirone, L., Sciotto, D., & Ungaro, R. (1996). *Chemical Communications*, (19), 2277.

³² Wai, C., & Fisher, D. (1998). *Chemical Communications*, (3), 377.

³³ Van Leeuwen, F. W., Beijleveld, H., Velders, A. H., Huskens, J., Verboom, W., & Reinhoudt, D. N. (2005). *Organic & biomolecular chemistry*, 3(10), 1993.

³⁴ AmilaprasadháNorbert, W. D. J. (1994). *Chemical Communications*, (2), 185.

ejemplos en los que la fluorescencia depende del pH³⁵ y su comportamiento varía si se utiliza Cu²⁺ y Zn²⁺. Asimismo, se han sintetizado calixarenos quirales que su respuesta depende de la forma enantiomérica de una molécula. Ejemplos de ellos son un calixareno sustituido con (S)-di-2-naftilprolinol que es capaz de distinguir los enantiómeros de la 1-feniletilamina y la norefedrina,³⁶ y el *p*-sulfonato-calix[6]areno como sensor de la acetilcolina.³⁷

Catálisis biomimética

El primer caso en ser reportado sobre el uso de los calixarenos como catalizadores biomiméticos fue la hidratación de la 1-bencil-1,4-dihidronicotinamida catalizada por el *p*-sulfonato-calix[6]areno, mimetizando la acción de la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa.

Debido a la importancia de la hidrólisis de los fosfatodiéster, se comenzaron a desarrollar derivados de los calixarenos para que cumplieran dicha función. En 1997, el grupo de Reinhoudt³⁸ encontró que un calix[4]areno modificado en el borde *exo* coordinado a dos átomos de Zn (**8a**) presentaba actividad catalítica ante la transesterificación del sustrato **9a** (modelo de ARN) a un fosfato cíclico, lo destacable es que la rapidez de la reacción aumentaba en un factor de 2.3x10⁴.

Sin embargo, los trabajos en esta área siguieron aumentando. Se modificó el calixareno sintetizado por el grupo de Reinhoudt para obtener mejores resultados. Ejemplos de ellos son los siguientes: el calixareno **8b** (M: Cu²⁺)³⁹ presentó una buena actividad catalítica para los sustratos de **9a** (modelo de ARN) y **9b** (modelo de ADN). Por otro lado, el calixareno **8c** (M: Zn²⁺)⁴⁰ es un catalizador efectivo para

³⁵ Cao, Y. D., Zheng, Q. Y., Chen, C. F., & Huang, Z. T. (2003). *Tetrahedron letters*, **44** (25), 4751.

³⁶ Grady, T., Harris, S. J., Smyth, M. R., Diamond, D., & Hailey, P. (1996). *Analytical chemistry*, **68** (21), 3775.

³⁷ Koh, K. N., Araki, K., Ikeda, A., Otsuka, H., & Shinkai, S. (1996). *Journal of the American Chemical Society*, **118** (4), 758.

³⁸ Molenveld, P., Kapsabelis, S., Engbersen, J. F., & Reinhoudt, D. N. (1997). *Journal of the American Chemical Society*, **119** (12), 2948.

³⁹ Molenveld, P., Engbersen, J. F., Kooijman, H., Spek, A. L., & Reinhoudt, D. N. (1998). *Journal of the American Chemical Society*, **120** (27), 6726.

⁴⁰ Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Reinhoudt, D. N., Salvio, R., Sartori, A., & Ungaro, R. (2000). *The Journal of organic chemistry*, **70** (14), 5398.

la metanólisis del ácido carboxílico **9c**, los calixarenos **8d** (M: Ba²⁺) y **8e** (M: Ba²⁺) tienen una mejor actividad⁴¹ que el calixareno **8a** para la etanólisis del sustrato **9c**. Mientras que el calixareno **8f** (M: Cu²⁺)⁴² es efectivo para la escisión de dinucleótidos como el sustrato **9d**.

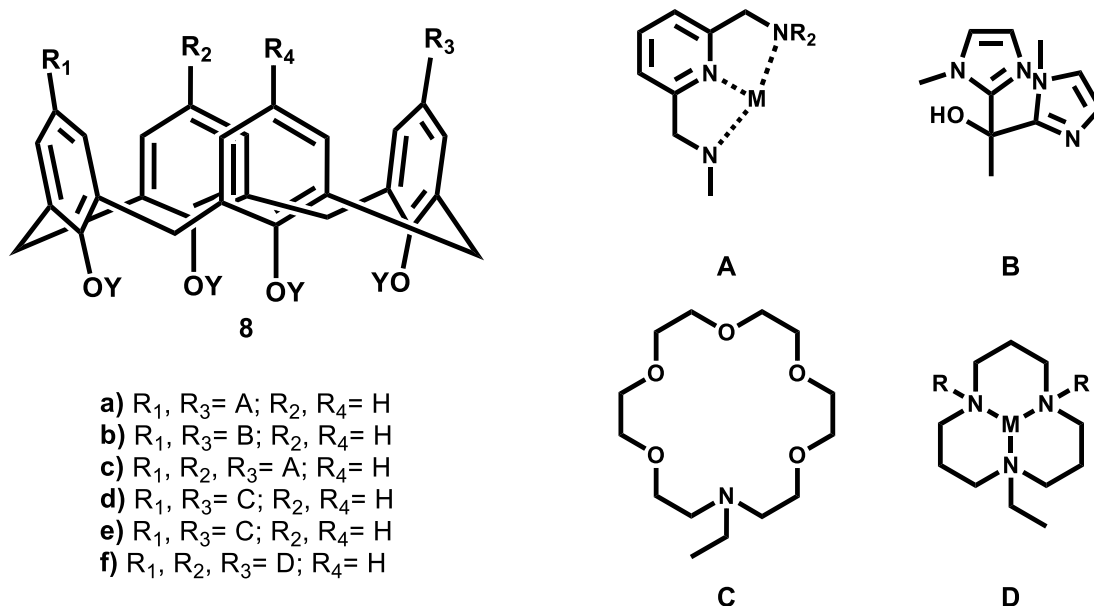


Figura 8. Estructuras de diferentes calixarenos con aplicación en catálisis biomimética.

Transporte y liberación de fármacos

A partir de 1990, la investigación de la bioquímica de los calix[n]arenos ha ido creciendo. Esto se debe a las interacciones que presentan con diversas biomoléculas como fármacos, aminoácidos, ácidos nucleicos, proteínas y péptidos; lo cual abre la posibilidad del desarrollo de aplicaciones médicas.

Una de las partes más importantes en la evaluación de compuestos terapéuticos es el análisis de hemotoxicidad. El grupo de trabajo de Da Silva sintetizó una serie

⁴¹ Cacciapaglia, R., Casnati, A., Di Stefano, S., Mandolini, L., Paolemili, D., Reinhoudt, D. N., & Ungaro, R. (2004). Dinuclear barium (II) complexes based on a calix [4] arene scaffold as catalysts of acyl transfer. *Chemistry-A European Journal*, 10(18), 4436-4442.

⁴² Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Reinhoudt, D. N., Salvio, R., Sartori, A., & Ungaro, R. (2006). *Journal of the American Chemical Society*, 128 (37), 12322.

de *p*-sulfonato-calix[*n*]arenos que presentaron un bajo o nulo efecto hemolítico.⁴³ El grupo de Shahgaldian también realizó pruebas de hemotoxicidad para una serie de calixarenos anfifílicos,⁴⁴ mientras que, Paquet⁴⁵ informó sobre el efecto hemolítico de una pareja de calixarenos conjugados a la anfoterecina B, lo cuales mostraron un valor de EH_{50} de $50\mu\text{M}$, el cual es diez veces mayor al del fármaco libre.

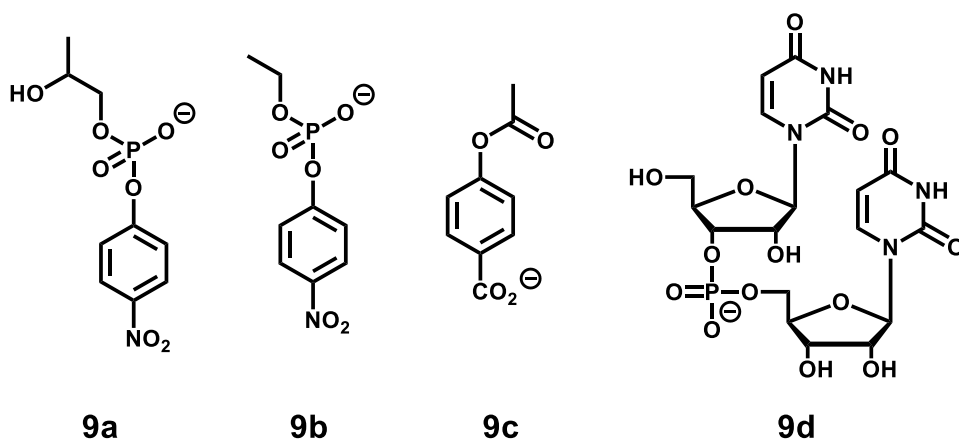


Figura 9. Sustratos modelo para las pruebas de catálisis enzimática.

El primer reporte de la actividad como agente antibiótico de los calix[*n*]arenos fue realizado por Conforth en 1955.¹⁰ Se han reportado calixarenos que cuentan con propiedades antibacterianas, por ejemplo, en el 2002, Lamartine⁴⁶ reportó una serie de derivados de calixarenos contra *Corynebacterium*; en el 2012, Consoli⁴⁷ informó sobre un nuevo calixareno como un inhibidor de *P. aeruginosa*. También se han

⁴³ Da Silva, E., Shahgaldian, P., & Coleman, A. W. (2004). *International journal of pharmaceuticals*, **273** (1-2), 57.

⁴⁴ Shahgaldian, P., Da Silva, E., & Coleman, A. W. (2003). *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, **46** (3-4), 175.

⁴⁵ Paquet, V., Zumbuehl, A., & Carreira, E. M. (2006). *Bioconjugate chemistry*, **17** (6), 1460.

⁴⁶ Lamartine, R., Tsukada, M., Wilson, D., & Shirata, A. (2002). *Comptes Rendus Chimie*, **5** (3), 163.

⁴⁷ Consoli, G. M., Granata, G., Cafiso, V., Stefani, S., & Geraci, C. (2011). *Tetrahedron letters*, **52** (44), 5831.

sintetizado calixarenos soportados en nanopartículas de plata con las mismas propiedades antibacterianas.⁴⁸

Por otra parte, los calixarenos poseen propiedades anticancerosas. Mayo⁴⁹ reportó la actividad anticancerosa de dos calixarenos anfífilicos, los cuales actúan como inhibidores del crecimiento de la línea celular endotelial y años más tarde reportó un derivado que presenta un valor de IC₅₀ de 0.2 μM a 2 μM dependiendo de la línea celular.⁵⁰ Coleman presentó varios derivados fosfonato de calixarenos, en especial uno con una toxicidad específica hacia las líneas celulares Hep-G2 (carcinoma hepatocelular) y Huh7 (hepatoma humano). Recientemente, se han sintetizado calixarenos contra la línea celular de páncreas humano.⁵¹

De igual forma, se han realizado conjugados entre fármacos anticancerosos y los calixarenos, por ejemplo, fármacos a base de platino como el carboplatino⁵² o formando complejos que han presentado actividad en líneas celulares de cáncer de pulmón, hígado y pecho.⁵³ Inclusive, se han reportado compuestos dinucleares con platino⁵⁴ y *p*-sulfonato-calix[4]arenos con una baja citotoxicidad. Otro ejemplo es el encapsulamiento de Doxorubicina con *p*-sulfonato-calix[4]arenos que responde a los cambios de temperatura para mostrar actividad anticancerosa.⁵⁵

⁴⁸ Boudebouze, S., Coleman, A. W., Tauran, Y., Mkaouar, H., Perret, F., Garnier, & Rhimi, M. (2013). *Chemical Communications*, **49** (64), 7150.

⁴⁹ Dings, R. P., Chen, X., Hellebrekers, D. M., van Eijk, L. I., Zhang, Y., Hoye, T. R., & Mayo, K. H. (2006). *Journal of the National Cancer Institute*, **98** (13), 932.

⁵⁰ Dings, R. P., Levine, J. I., Brown, S. G., Astorgues-Xerri, L., MacDonald, J. R., Hoye, T. R., & Mayo, K. H. (2013). *Investigational new drugs*, **31** (5), 1142.

⁵¹ Pelizzaro-Rocha, K. J., de Jesus, M. B., Ruela-de-Sousa, R. R., Nakamura, C. V., Reis, F. S., de Fatima, A., & Ferreira-Halder, C. V. (2013). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1833** (12), 2856.

⁵² Nasuhi Pur, F., & Dilmaghani, K. A. (2014). *Journal of Coordination Chemistry*, **67** (3), 440.

⁵³ Nasuhi Pur, F., & Dilmaghani, K. A. (2014). *Journal of Coordination Chemistry*, **67** (3), 440.

⁵⁴ Brown, S. D., Plumb, J. A., Johnston, B. F., & Wheate, N. J. (2012). *Inorganica Chimica Acta*, **393**, 182.

⁵⁵ Wang, K., Guo, D. S., Wang, X., & Liu, Y. (2011). *Acs Nano*, **5** (4), 2880.

2.2 DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son macromoléculas globulares que poseen un tamaño bien definido, una estructura ordenada por su baja polidispersidad y que pueden ser modificados para una aplicación en específico. La arquitectura dendrítica es, sin duda, una de las formas más observadas en nuestro planeta. Existen una gran cantidad de ejemplos de estos patrones, tanto en sistemas abióticos como biológicos, tales como: árboles, neuronas, copos de nieve, fractales, sistemas cardiovasculares, entre otros. (Figura 10). No está clara la razón por la que esta topología se encuentra en una amplia escala de tamaños en sistemas biológicos; sin embargo, durante varios billones de años, la naturaleza ha perfeccionado estas estructuras para la optimización de extracción y distribución de energía, nutrientes, y el almacenamiento y recuperación de información.⁵⁶

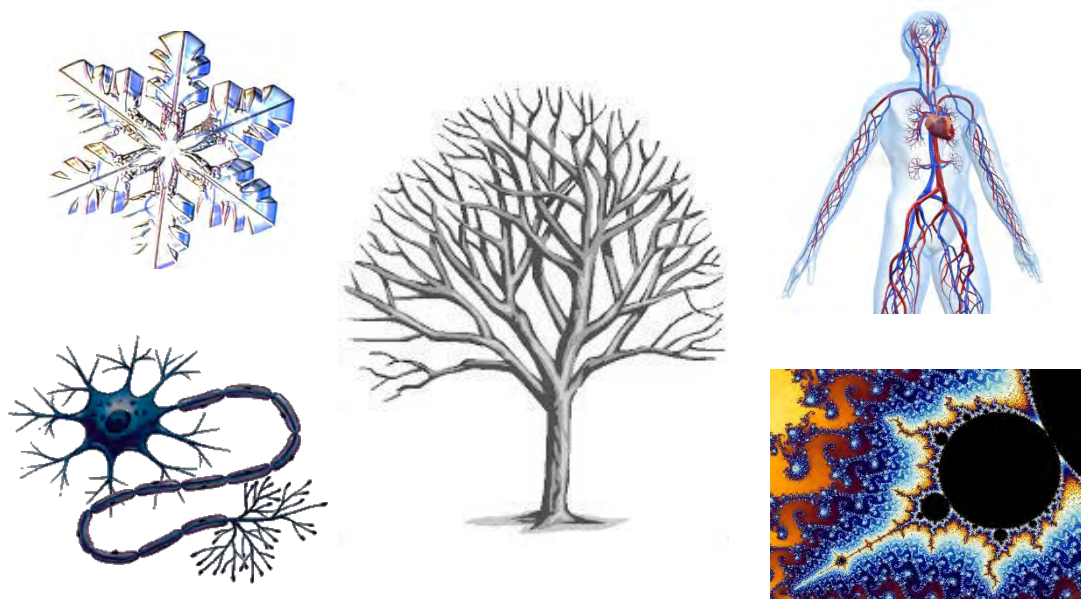


Figura 10. Ejemplos de la arquitectura dendrítica.

⁵⁶ Frétche, J.M., & Tomalia, D. A. (2001). *Dendrimers and other dendritic polymers*. London: John Wiley & Sons.

2.2.1. Panorama histórico

En 1979, Vögtle⁵⁷ realizó la primera síntesis en cascada para la obtención de aminas ramificadas de bajo peso molecular. Para ello, utilizó diversas monoaminas y diaminas primarias con unidades de propilenamina como grupos espaciadores. No obstante, su síntesis presentaba varios problemas, como la baja pureza, los bajos rendimientos y las purificaciones eran tediosas. (Figura 11).

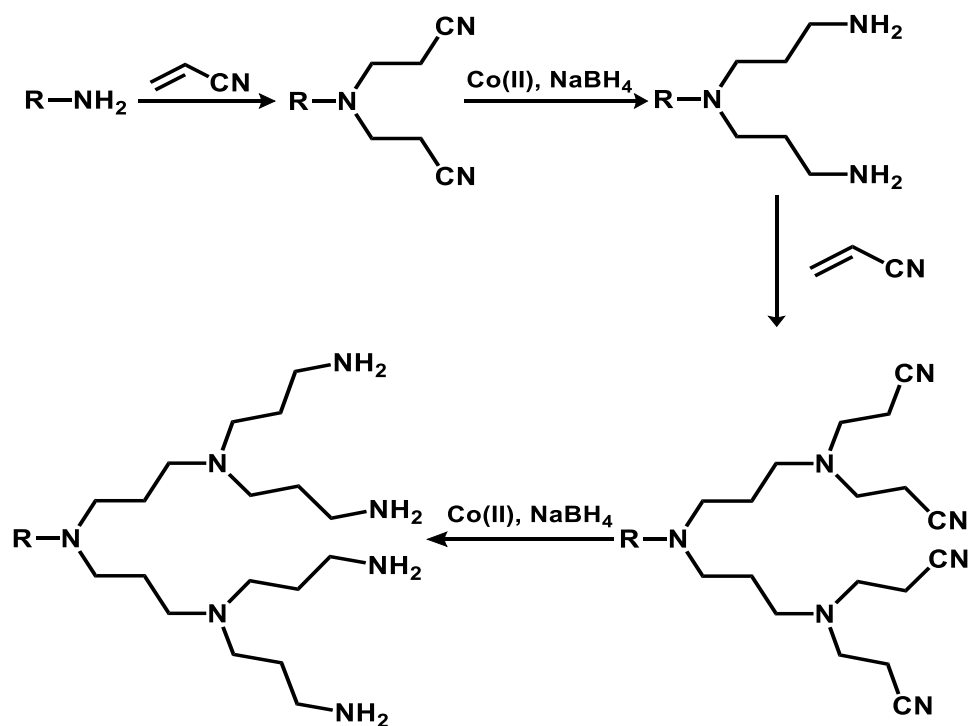


Figura 11. Síntesis en cascada de Vögtle.

En 1985, Tomalia⁵⁸ y su grupo publicaron el primer artículo en el que se utilizaba el término dendrímero, el cual se usó para describir la síntesis detallada de dendrímeros PAMAM [Poli (amidoamino)]. La metodología involucraba la reacción entre amoníaco y el acrilato de metilo, posteriormente los grupos ésteres eran

⁵⁷ Buhleier, E., Wehner, W., & Vögtle, F. (1978). *Synthesis*, 155

⁵⁸ Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., & Smith, P. (1985). *Polymer Journal*, 17 (1), 117.

convertidos en aminas primarias mediante el uso de etilendiamina. Esta secuencia de pasos era repetida para obtener dendrímeros de generaciones mayores. (Figura 12).

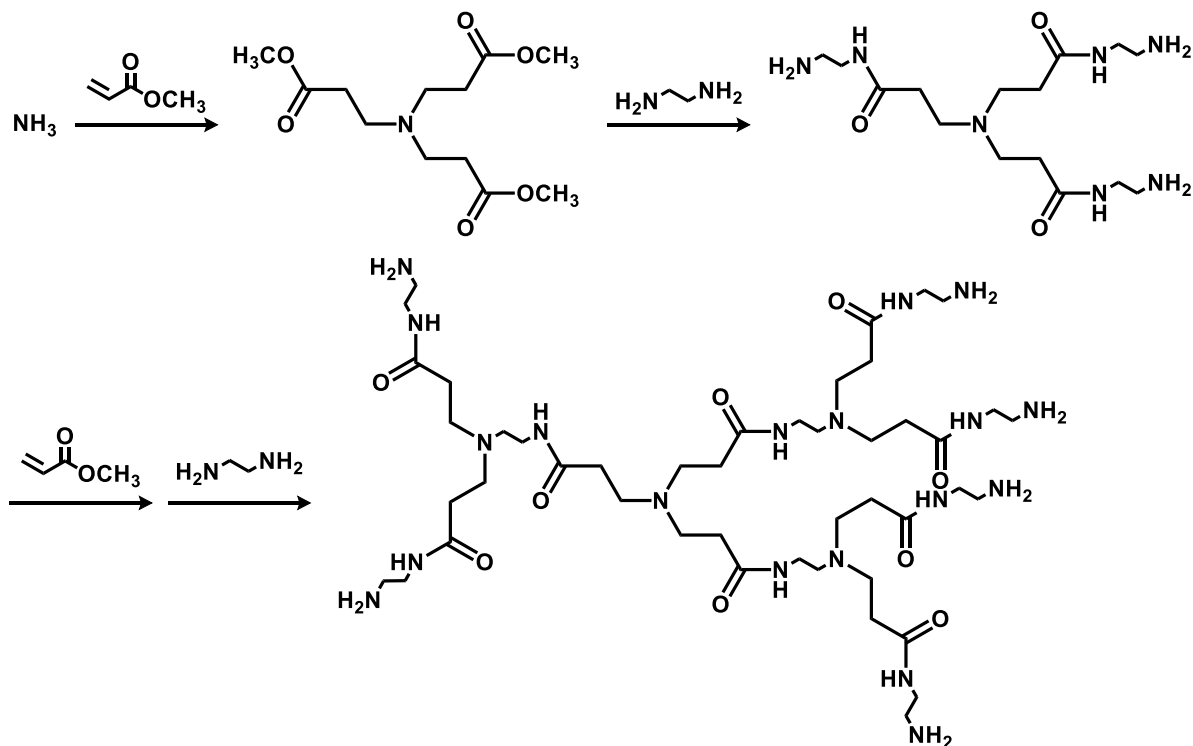


Figura 12. Síntesis del primer dendrímero PAMAM por Tomalia.

En el mismo año, apareció un reporte sobre la síntesis de un arborol soluble en agua desarrollado por Newkome.⁵⁹ (Figura 13). Para finales de 1980, Fréchet y Hawker⁶⁰ establecieron una nueva ruta de síntesis al comenzar la construcción del dendrímero desde la periferia hacia el núcleo. (Figura 14).

⁵⁹ Newkome, G. R., Yao, Z., Baker, G. R., & Gupta, V. K. (1985). *The Journal of Organic Chemistry*, **50** (11), 2003.

⁶⁰ Hawker, C., & Fréchet, J. M. (1990). *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (15), 1010.

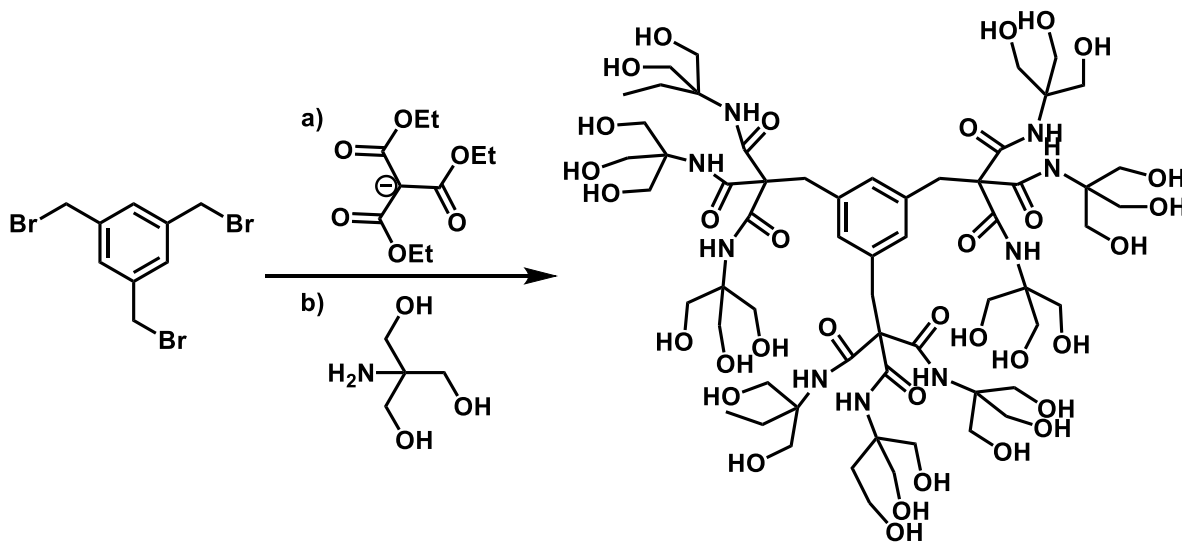


Figura 13. Arborol reportado por Newkome.

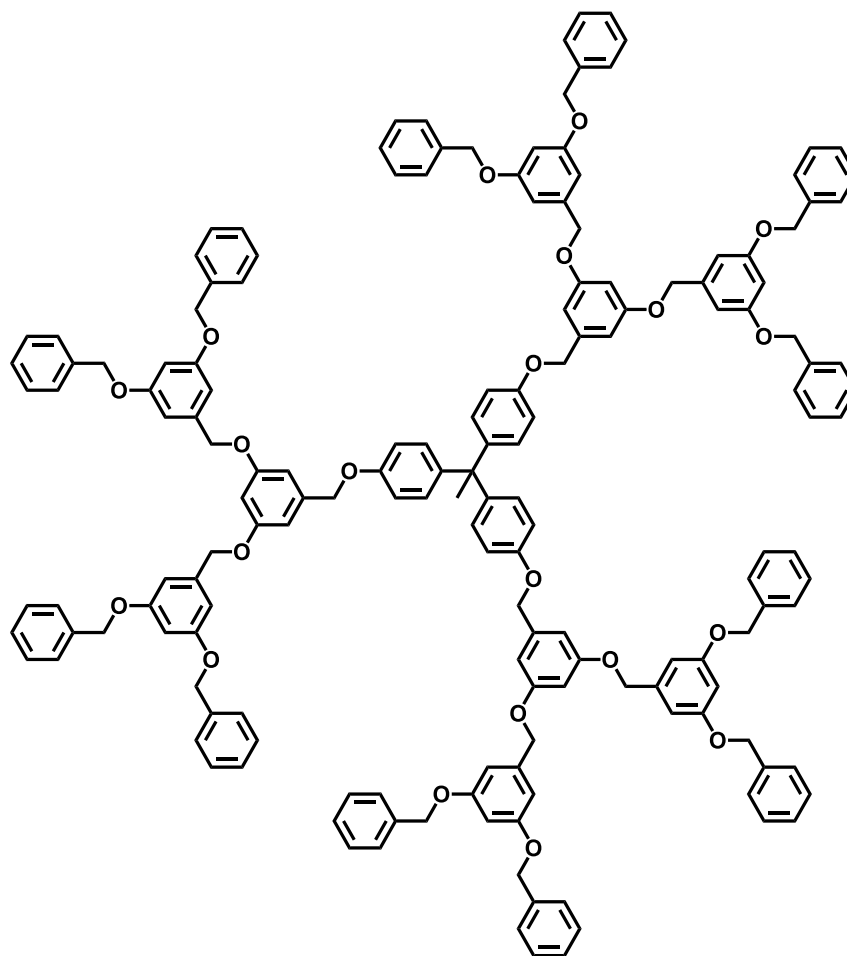


Figura 14. Dendrímtero reportado por Frétche y Hawker.

2.2.2. Estructura

Los dendrímeros son estructuras con una arquitectura única. Cada elemento tiene una función en específico, y al mismo tiempo en conjunto definen las propiedades de estas nanoestructuras. Los dendrímeros cuentan con tres componentes arquitectónicos básicos que determinan sus propiedades fisicoquímicas, la forma, el tamaño y la flexibilidad. (Figura 15).

- **Núcleo:** Es el centro de información molecular, a partir del cual la forma, el tamaño, la multiplicidad y la direccionalidad son expresadas vía covalente hacia las capas exteriores.
- **Capas internas o de ramificación:** Definen el tipo y la cantidad de espacios vacíos que pueden ser encerrados por los grupos terminales. La composición y la cantidad de moléculas de disolvente que pueden ocupar dichos espacios determinan las propiedades huésped-anfitrión, para una familia y una generación en específico.
- **Grupos terminales:** Se encuentran en la periferia de la molécula y pueden llevar a cabo varias funciones. Controlan la entrada y salida de moléculas huésped en los espacios vacíos de las capas internas.

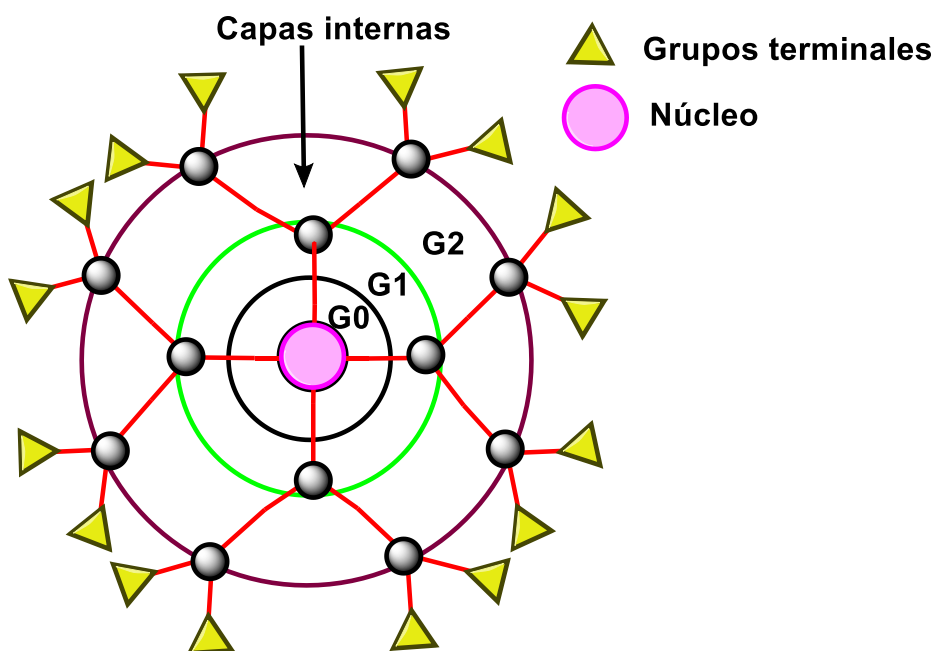


Figura 15. Estructura básica de un dendrímero.

Como en muchos campos de la ciencia, la química de los dendrímeros cuenta con sus propios conceptos y abreviaciones.⁶¹ Algunos de ellos son los siguientes:

Dendrones: Es la parte de la molécula sin el núcleo. Puede prepararse de manera independiente, lo cual resulta muy útil en la síntesis convergente.

Generación: Es la capa homo-estructural entre cada punto focal o de ramificación. El número de puntos focales entre el centro y la superficie del dendrímero corresponde al número de generación.

Capa: Es el segmento espacial homo-estructural entre cada punto focal; se le conoce como espacio de generación.

Grupo final: Generalmente se refiere al grupo terminal del dendrímero.

Pinza: En la capa exterior de un dendrímero se generan pinzas que son creadas por el último punto focal antes de llegar a la superficie del dendrímero.

Nomenclatura de bola negra: Debido a la dificultad de dibujar la estructura de los dendrímeros en los esquemas de reacción, se ha optado por representar la parte de la molécula que no sufre cambios con una bola negra, dejando completa la estructura del dendrímero que es modificada.

2.2.3 Métodos de síntesis

En general, la síntesis de dendrímeros implica estrategias de ensamble jerárquicas, las cuales requieren los siguientes componentes en su construcción.

Núcleo → Monómeros → Elementos ramificados → Dendrones → Dendrímero

Los métodos más comunes en la síntesis de dendrímeros son el convergente y el divergente. Sin embargo, se han desarrollado otras metodologías para la obtención de estos compuestos.

⁶¹ U. Boas, U., Christensen, J. B., & Heegard, P. M. H. (2006). *Dendrimers in medicine and biotechnology. New molecular tools*, UK: RSC Publishing.

Método divergente

La construcción del dendrímero a través del método divergente es el resultado de una adición secuencial de monómeros al núcleo dendrítico.⁶² La síntesis inicia con el acoplamiento de una unidad ramificada a los puntos reactivos del núcleo (X), estas unidades ramificadas cuentan con un grupo funcional protegido (Z), el cual se desprotege (activación) para dar pie al acoplamiento otra unidad ramificada. La repetición de esta secuencia permite la obtención de altas generaciones mediante el crecimiento del dendrímero de “adentro hacia afuera”. (Figura 16).

La desventaja del método divergente es el crecimiento exponencial de puntos reactivos, los cuales no siempre reaccionan completamente, dando lugar a defectos estructurales. Esto implica un problema en la purificación debido a la similitud en las propiedades entre la estructura perfecta y las estructuras defectuosas. Los dendrímeros PAMAM y POPAM son sintetizados a través de esta metodología.

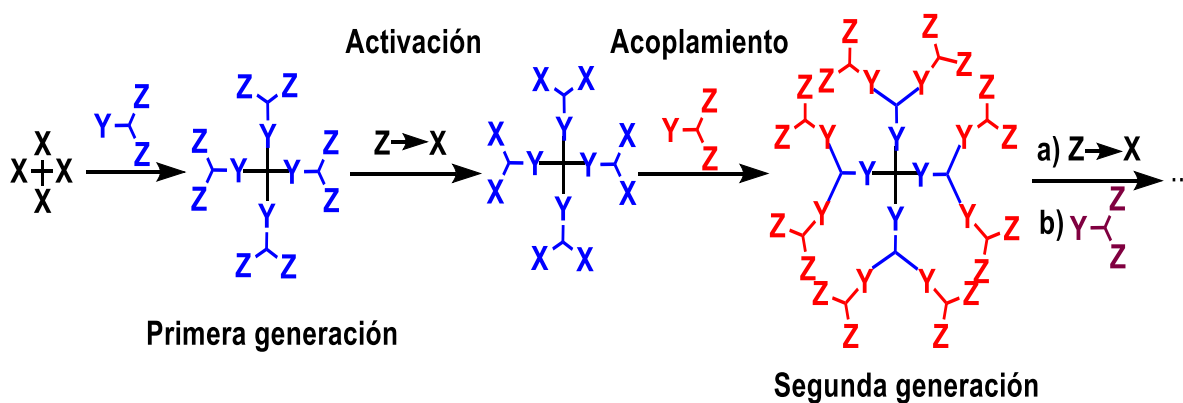


Figura 16. Método de síntesis divergente.

⁶² Newkome, G. R., & Vögtle, F. (1996). *Dendritic molecules*. Germany; VHC.

Método convergente

La estrategia de síntesis convergente procede en dirección opuesta a la del método divergente, es decir, de la periferia hacia el núcleo. Los dendrones son sintetizados y posteriormente se unen al núcleo multi-funcionalizado.

El monómero (2) con un grupo funcional protegido Z reacciona con dos unidades terminales (1) que contienen un grupo reactivo X, obteniéndose el dendrón de primera generación. La activación del dendrón de primera generación ($Z \rightarrow X$) y su posterior adhesión a 0.5 equivalentes del monómero (2) permite obtener el dendrón de la siguiente generación. Finalmente, el dendrón es acoplado al centro dendrítico para dar como resultado el dendrímero de la generación correspondiente. (Figura 17).

En comparación con el método divergente, el método convergente permite obtener dendrones sin defectos estructurales. Además, no se requiere utilizar grandes excesos de reactivos y los subproductos difieren considerablemente en masa molecular, lo cual facilita su purificación. También permite la obtención de dendrímeros heterobifuncionales, al acoplar dos segmentos diferentes.⁶³

No obstante, esta metodología se utiliza principalmente para la obtención de dendrímeros de bajas generaciones, ya que el crecimiento está sujeto a limitaciones por impedimento estérico.

Síntesis ortogonal

En la síntesis ortogonal se utilizan dos diferentes unidades ramificadas, las cuales poseen grupos funcionales complementarios. Inicialmente, las funcionalidades son inertes hacia las condiciones de acoplamiento. Sin embargo, pueden ser activadas *in situ* para la reacción subsecuente. (Figura 18). Ya que los requerimientos estructurales son muy rigurosos, su aplicación se ha visto limitada. Spindler y Fréchet⁶⁴ fueron los primeros en reportar la síntesis de un dendrón de tercera

⁶³ Wooley, K. L., Hawker, C. J., & Fréchet, J. M. (1993). *Journal of the American Chemical Society*, **115** (24), 11496.

⁶⁴ Spindler, R., & Fréchet, J. M. (1993). *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (8), 913.

generación. Zimmerman reportó la primera aplicación de la síntesis ortogonal para la obtención de dendrímeros de altas generaciones.⁶⁵

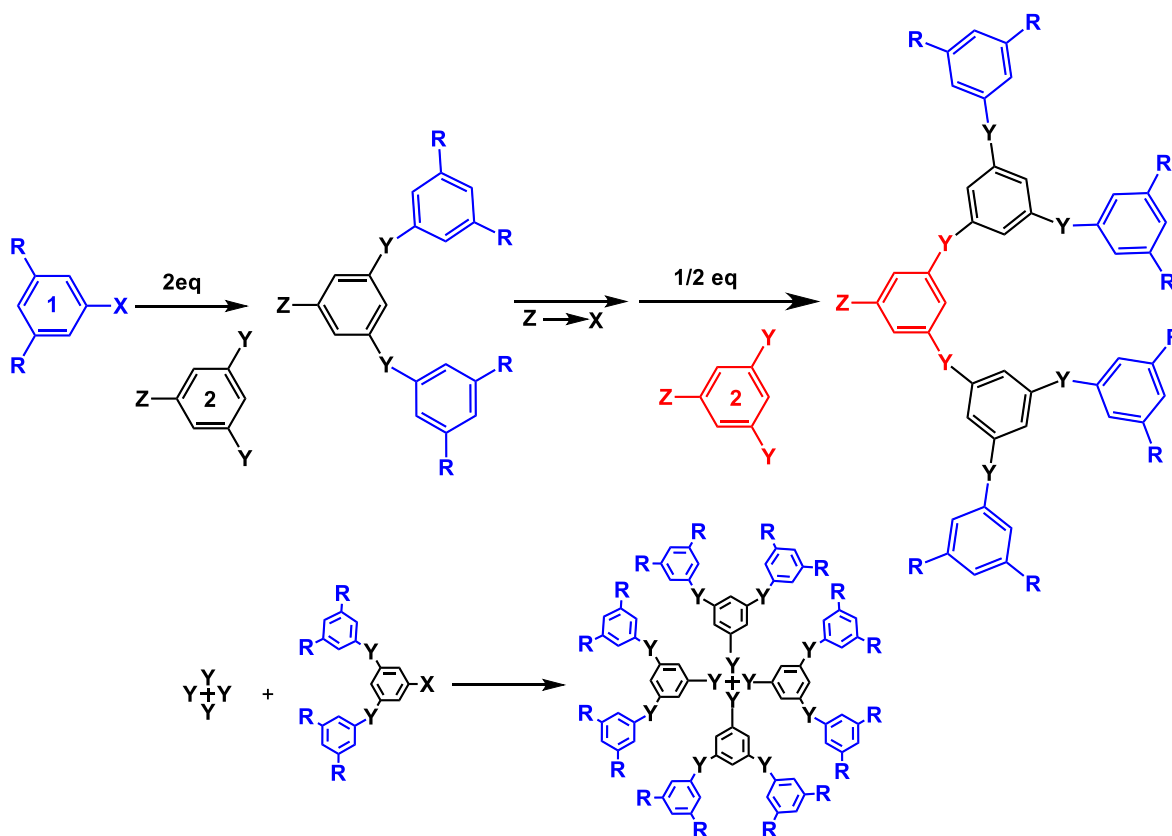


Figura 17. Método de síntesis convergente.

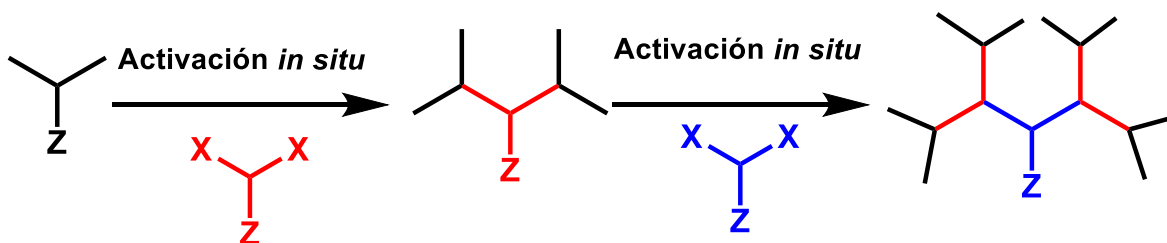


Figura 18. Síntesis ortogonal.

⁶⁵ Zeng, F., & Zimmerman, S. C. (1996). *Journal of the American Chemical Society*, 118 (22), 5326.

Método convergente doble-etapa

El paso significativo en esta metodología consiste en acoplar un dendrón pequeño (sintetizado por método convergente) con un grupo funcional activo X, a un dendrímero de baja generación con varios sitios reactivos Y, el cual fue sintetizado por el método divergente.⁶⁶ (Figura 19).

Este método permite obtener dendrímeros de altas generaciones con alta monodispersidad y con un mayor número de grupos terminales.

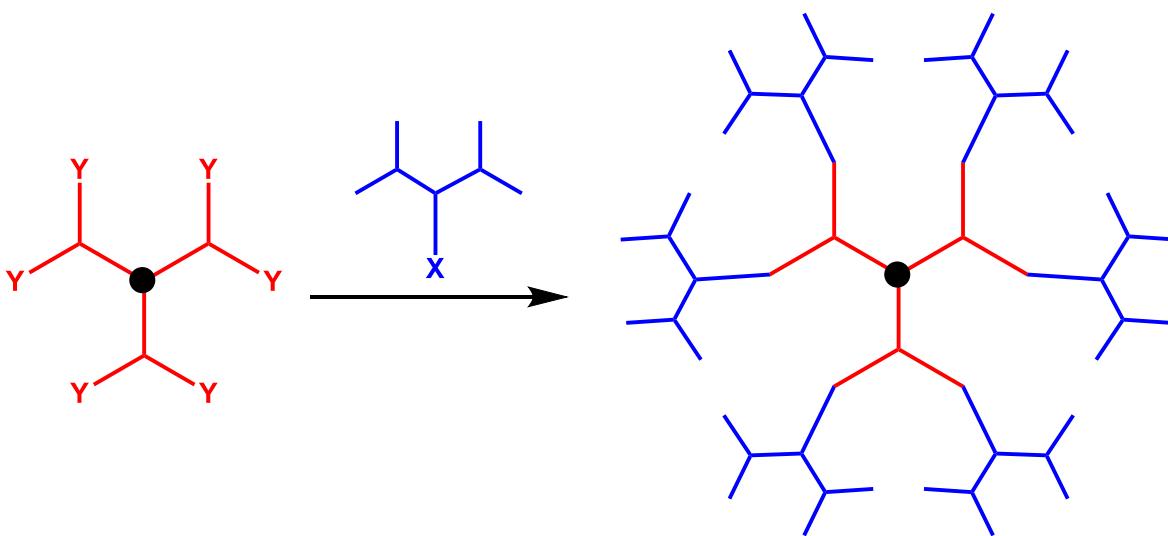


Figura 19. Método convergente doble-etapa.

Método doble exponencial

Involucra la síntesis del dendrón en dos direcciones, hacia la periferia y hacia un punto focal. La unidad consta de dos sitios de acoplamiento protegidos (X, Y), por medio de una desprotección selectiva se activa el sitio X en una de las unidades ramificadas y el segundo sitio Y se activa en la otra unidad. Si ambas unidades desprotegidas reaccionan, se obtiene un dendrón de segunda generación. La

⁶⁶ Wooley, K. L., Hawker, C. J., & Fréchet, J. M. J. (1991). *Journal of the American Chemical Society*, 113 (11), 4252.

iteración de esta secuencia da como resultado un dendrón de cuarta generación. (Figura 20).

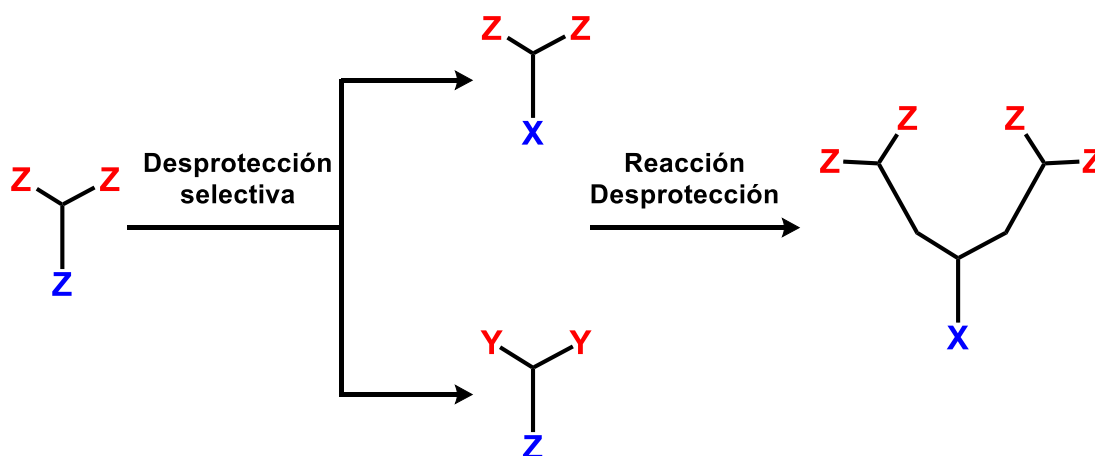


Figura 20. Método doble exponencial.

Método del hipermonómero

Cuatro unidades ramificadas con un grupo funcional reactivo X se hacen reaccionar con los sitios reactivos Y de un hipermonómero para obtener un dendrón de alta generación. (Figura 21).

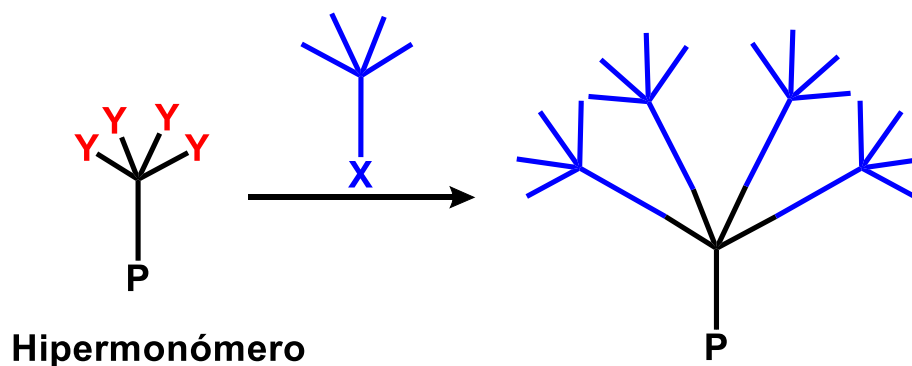


Figura 21. Método del hipermonómero.

2.2.4. Transporte y liberación de fármacos

La aplicación de los dendrímeros en el área farmacéutica y química medicinal está convirtiéndose rápidamente en una de las áreas más atractivas de aplicación,⁶⁷ tal es el caso del uso de dendrímeros en la transfección de genes,⁶⁸ como agentes médicos de imagen⁶⁹ y más específicamente como sistemas liberadores de fármacos.

Existen tres principales razones para utilizar dendrímeros en la liberación de fármacos. La primera es la presencia de múltiples copias de fármaco que pueden inducir un efecto multivalente.⁷⁰ La segunda es la baja solubilidad de muchos fármacos en agua. El uso de dendrímeros puede mejorar la solubilidad y aumentar la biodisponibilidad.⁷¹ La tercera razón es su gran tamaño, que oscila alrededor de varios nanómetros, lo cual puede inducir el Efecto de permeabilidad y retención aumentada, llamado EPR por sus siglas en inglés (“Enhanced permeability and retention effect”).⁷²

La conjugación dendrímero-fármaco puede darse a través de 5 diferentes tipos de interacciones: enlace covalente fuerte, enlace escindible, interacciones no covalentes con la estructura interna del dendrímero, interacciones no covalentes con la parte externa del dendrímero y mediante la interacción que puede ocurrir entre dendrímeros asociados.

⁶⁷ Liu, M., & Fréchet, J. M. (1999). *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2 (10), 393.

⁶⁸ a) Haensler, J., & Szoka, F. C. (1993). *Bioconjugate Chem.*, 4 (5), 372; b) Tang, M. X., Redemann, C. T., & Szoka, F. C. (1996). *Bioconjugate chemistry*, 7 (6), 703.

⁶⁹ a) Wiener, E., Brechbiel, M. W., Brothers, H., Magin, R. L., Gansow, O. A., Tomalia, D. A., & Lauterbur, P. C. (1994). *Magnetic resonance in medicine*, 31 (1), 1; b) Wiener, E. C., Konda, S., Shadron, A., Brechbiel, M., & Gansow, O. T. T. O. (1997). *Magnetic resonance in medicine*, 32 (5), 622.

⁷⁰ Mammen, M., Choi, S. K., & Whitesides, G. M. (1998). *Angewandte Chemie International Edition*, 37 (20), 2754.

⁷¹ Svenson, S., & Chauhan, A. S. (2008). *Nanomedicine*, 3 (5), 679.

⁷² Maeda, H., Seymour, L. W., & Miyamoto, Y. (1992). *Bioconjugate chemistry*, 3 (5), 351.

Fármacos unidos covalentemente a dendrímeros

Con la finalidad de aprovechar el efecto multivalente de los dendrímeros, se ha tratado de conjugar diferentes fármacos con dichas macromoléculas. Un ejemplo que ilustra dicho efecto es el agente microbicida VivaGel® que se utiliza para el tratamiento y prevención de vaginosis e infecciones de transmisión sexual.⁷³ También se han logrado superar problemas de resistencia a través de la unión del fármaco con el dendrímero. Asimismo, se ha observado que los dendrímeros pueden tener actividad *per se*. El primer ejemplo de estos dendrímeros son los dendrímeros PAMAM, PPI⁷⁴ y PPH (poli (fosfohidrazona)).⁷⁵ Otro tipo de dendrímeros son los que presentan más de un solo tipo de grupo terminal, por ejemplo, el dendrímero sintetizado por P. J. Binns con poliedros de borano y un agente monoclonal en la periferia para la Terapia de Captura de Neutrones con Boro (BNTC).⁷⁶

Dendrímeros con enlaces escindibles

El problema con los dendrímeros unidos mediante enlaces covalentes es la estabilidad del enlace. Por lo tanto, se han sintetizado dendrímeros con grupos terminales unidos a través de enlaces que sean fáciles de romper, como los ésteres, amidas y carbamatos.⁷⁷ Un ejemplo de estas estructuras son los dendrímeros Janus,⁷⁸ los cuales poseen dos funciones terminales diferentes en dos distintas áreas de la superficie de la molécula.

Por lo general, estos enlaces son fácilmente dissociables en un medio ácido, por lo cual, se han empleado contra células cancerosas. Muchas veces, se desea que el

⁷³ <http://www.starpharma.com/vivagel>.

⁷⁴ Supattapone, S., Wille, H., Uyechi, L., Safar, J., Tremblay, P., Szoka, F. C., & Scott, M. R. (2001). *Journal of virology*, **75** (7), 3453.

⁷⁵ Solassol, J., Crozet, C., Perrier, V., Leclaire, J., Beranger, F., Caminade, A. M., & Lehmann, S. (2004). *Journal of general virology*, **85** (6), 1791.

⁷⁶ Barth, R. F., Adams, D. M., Soloway, A. H., Alam, F., & Darby, M. V. (1994). *Bioconjugate chemistry*, **5** (1), 58.

⁷⁷ Gingras, M., Raimundo, J. M., & Chabre, Y. M. (2007). *Angewandte Chemie International Edition*, **46** (7), 1010.

⁷⁸ Majoros, I. J., Myc, A., Thomas, T., Mehta, C. B., & Baker, J. R. (2006). *Biomacromolecules*, **7** (2), 572.

enlace sea resistente a la degradación enzimática para no tener una liberación prematura; aunque en otras ocasiones se busca la degradación enzimática selectiva.

Fármacos atrapados en el interior de los dendrímeros

Para facilitar la encapsulación del fármaco en el dendrímero, sin la necesidad de realizar alguna modificación química, se ha optado por su encapsulamiento a través de interacciones no-covalentes, en especial aquellos que presentan baja solubilidad en agua.⁷¹ Se han encapsulado fármacos anticancerosos, antibacterianos, AINES, entre otros.

Interacciones con la superficie de los dendrímeros

La posición del encapsulamiento del fármaco con el dendrímero es una pregunta que puede ser contestada por RMN. Se ha observado que el sulfametoxazol interacciona con el interior de los dendrímeros PAMAM, mientras que el ácido micofenólico prefiere posicionarse en la superficie del dendrímero.⁷⁹ La guanosina monofosfato tiene interacción con ambas partes⁸⁰ y el ibuprofeno ha mostrado interacción con la superficie de los grupos aminos de un dendrímero PAMAM de cuarta generación.⁸¹

Con base en esta información, se establece que las interacciones con la superficie de un dendrímero con grupos terminales amino o ácido carboxílico, ocurren mediante una correlación ion-ion. En los dendrímeros PAMAM y PPI se puede dar con los grupos amino de la superficie o de las capas internas, en cambio, en los dendrímeros PPH esto se da solamente en la superficie.

⁷⁹ Zhao, L., Wu, Q., Cheng, Y., Zhang, J., Wu, J., & Xu, T. (2010). *Journal of the American Chemical Society*, **132** (38), 13182.

⁸⁰ Hu, J., Fang, M., Cheng, Y., Zhang, J., Wu, Q., & Xu, T. (2010). *The Journal of Physical Chemistry B*, **114** (21), 7148.

⁸¹ Kolhe, P., Misra, E., Kannan, R. M., Kannan, S., & Lieh-Lai, M. (2003). *International journal of pharmaceutics*, **259** (1-2), 143.

Dendrímeros asociados

Los dendrímeros pueden asociarse en varias estructuras supramoleculares que pueden ser potenciales acarreadores de fármacos o genes. Dependiendo del tamaño de la entidad acarreada, la asociación puede ser con fármacos pequeños o con ADN o ARN. No obstante, el principal uso de los dendrímeros asociados se da con interacciones con ADN, a estas estructuras que forman complejos se les ha dado el nombre de “dendriplejos”. La aplicación de estos complejos se ha dado en la transfección de genes.

El primer reporte se llevó acabo con dendrímeros PAMAM de G 2.0 a G 10.0 para la transfección de células mamarias con el plásmido luciferasa. Sin embargo, la eficiencia de transfección es varios ordenes menor que la de los virus, por lo cual, se ha tratado de mejorar a través de varias modificaciones a los dendrímeros. La primera fue la inducción termal de escindibles dendrímeros PAMAM, lo que mejoró considerablemente la eficiencia de la transfección.⁸²

Otra alternativa es la modificación de los grupos terminales, como en el caso de los dendrímeros PPH con aminas cuaternarias.⁸³ Otros ejemplos son dendrímeros PPI,⁸⁴ dendrímeros poli (lisina), dendrímeros carbosilano funcionalizados con aminas primarias o cuaternarias. También se han utilizado dendrímeros con diferentes grupos terminales; como dendrímeros PAMAM con una distribución aleatoria de aminoglucósidos (40 moléculas de paromomicina o neomicina con 24 grupos NH_3^+ remanentes).⁸⁵

Como se mencionó anteriormente, los fármacos pueden estar unidos covalentemente a los dendrímeros y como en el presente trabajo se realizará la síntesis de conjugados dendriméricos con dos fármacos; el ibuprofeno y el

⁸² Tang, M. X., Redemann, C. T., & Szoka, F. C. (1996). *Bioconjugate chemistry*, 7 (6), 703.

⁸³ Loup, C., Zanta, M. A., Caminade, A. M., Majoral, J. P., & Meunier, B. (1999). *Chemistry-A European Journal*, 5 (12), 3644.

⁸⁴ Zinselmeyer, B. H., Mackay, S. P., Schatzlein, A. G., & Uchegbu, I. F. (2002). *Pharmaceutical research*, 19 (7), 960.

⁸⁵ Ghilardi, A., Pezzoli, D., Bellucci, M. C., Malloggi, C., Negri, A., Sganappa, A., & Volonterio, A. (2013). *Bioconjugate chemistry*, 24 (11), 1928.

clorambucilo, en la siguiente sección describire un poco sobre los fármacos que se emplearán.

2.3 IBUPROFENO

El ibuprofeno es un fármaco que pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que se utiliza para el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación. Fue descubierto en 1961 por Stewart Adams y es un derivado del ácido propiónico con un centro quiral en el carbono α . (Figura 22). El isómero S es el que posee una mayor actividad biológica, aunque es producido a nivel industrial y administrado como un racemato. En el organismo, la isomerasa alfa-metilacil-CoA racemasa se encarga de convertir el (*R*)-ibuprofeno en (*S*)-ibuprofeno.⁸⁶

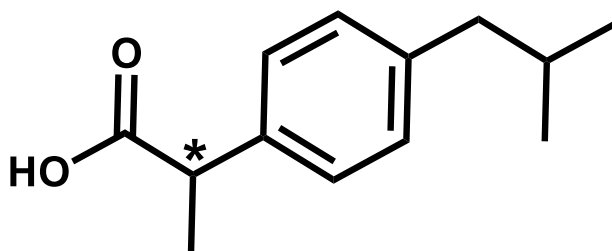


Figura 22. Estructura del ibuprofeno.

2.3.1. Síntesis

La síntesis original del ibuprofeno reportada por el grupo de Boots constó de seis pasos. (Figura 23). Sin embargo, se han desarrollado nuevas metodologías para reducir el número de reacciones; como la reportada por la compañía BHC en 1997, la cual sólo requirió de tres pasos. (Figura 24).

⁸⁶ Chen, C. S., Shieh, W. R., Lu, P. H., Harriman, S., & Chen, C. Y. (1991). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1078 (3), 411.

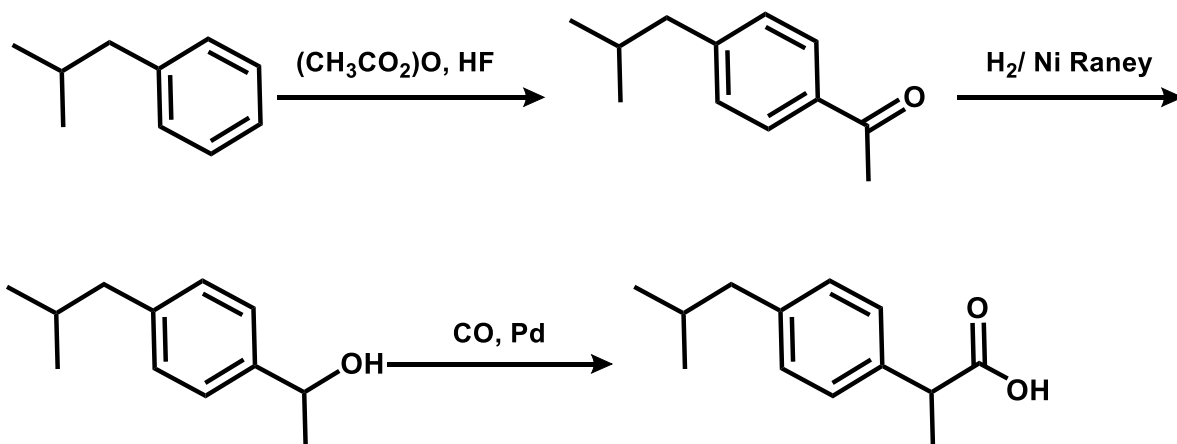


Figura 23. Síntesis del ibuprofeno reportada por la compañía BHC.

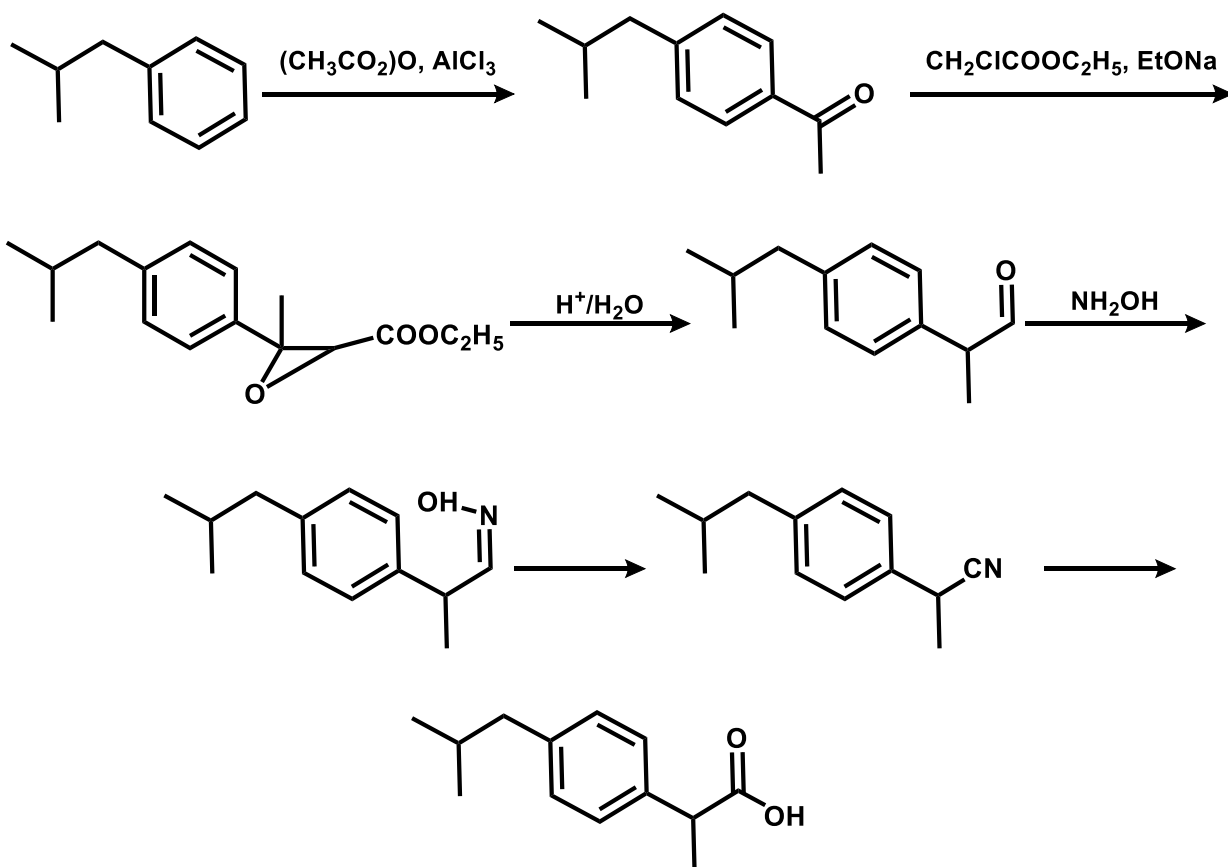


Figura 24. Síntesis del ibuprofeno reportada por Boots.

2.3.2. Usos del ibuprofeno

Como se mencionó anteriormente, el ibuprofeno es utilizado para tratar la fiebre, el dolor y la inflamación. El mecanismo de acción exacto no es conocido, pero se sabe que es un inhibidor no selectivo de los dos isomorfos de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la cual está involucrada en la síntesis de prostaglandina. Se cree que sus efectos farmacológicos se deben a la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), lo cual disminuye la producción de prostaglandina que se encuentra involucrada en la mediación del dolor, inflamación y fiebre. Las propiedades antipiréticas se pueden deber al efecto sobre el hipotálamo, lo que provoca un aumento en el flujo de sangre periférico, vasodilatación y la subsecuente disipación de calor.

Por otro lado, se ha demostrado que el ibuprofeno presenta otras propiedades, una de ellas es su acción como anticancerígeno.^{87,88} También se ha observado que es capaz de prevenir el desarrollo de cáncer de próstata.⁸⁹

2.4 CLORAMBUCILO

El clorambucilo es un fármaco alquilante que se ha empleado en numerosos tipos de cáncer. Fue sintetizado por primera vez por Everett y fue aprobado para su uso médico en Estados Unidos en 1957. Es un aril derivado del ácido butírico con dos cadenas alquil cloradas en la posición *para* del anillo aromático. (Figura 25).

⁸⁷ Endo, H., Yano, M., Okumura, Y., & Kido, H. (2015). *Cell death & disease*, 5 (1), e1027.

⁸⁸ Woodman, T. J., Wood, P. J., Thompson, A. S., Hutchings, T. J., Steel, G. R., Jiao, P., & Lloyd, M. D. (2011). *Chemical Communications*, 47 (26), 7332.

⁸⁹ Andrews, P., Zhao, X., Allen, J., Li, F., & Chang, M. (2008). *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 61 (2), 203.

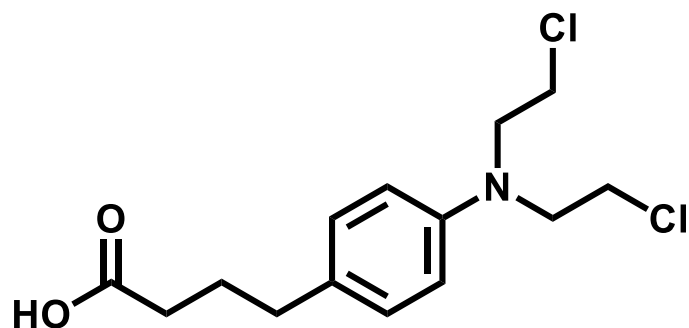


Figura 25. Estructura del clorambucilo.

2.4.1. Síntesis

La síntesis del clorambucilo consta de seis pasos de reacción. (Figura 26).

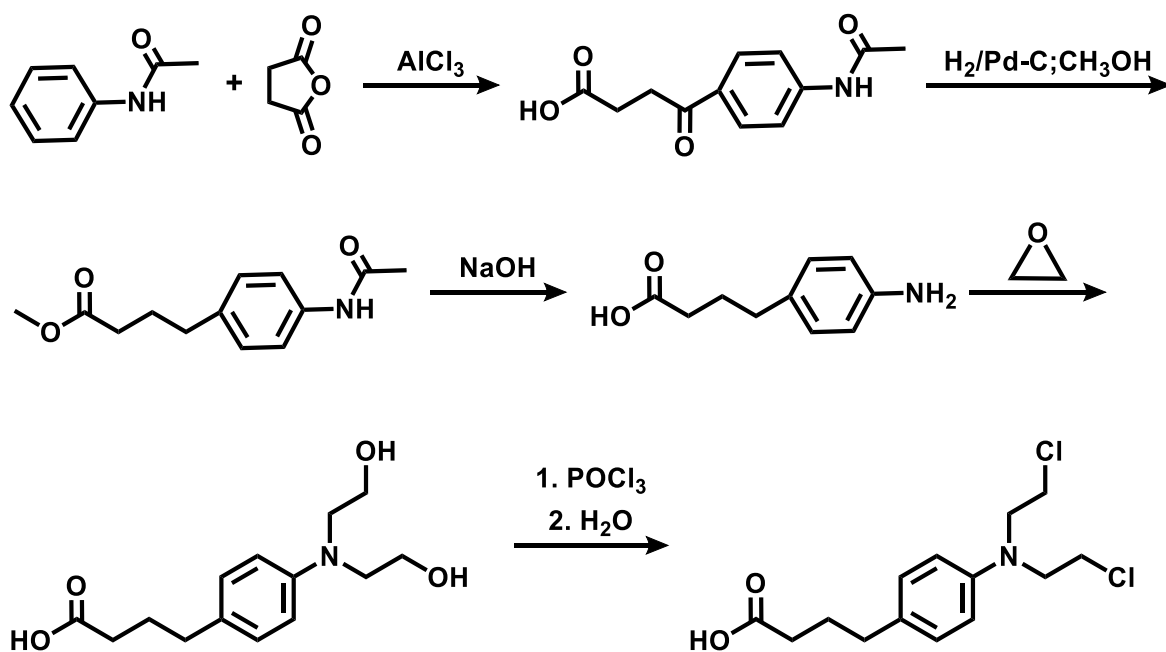


Figura 26. Síntesis del clorambucilo.

2.4.2. Usos del clorambucilo

El clorambucilo se utiliza en el tratamiento contra la leucemia linfocítica crónica y puede ser utilizado en el tratamiento de macroglobulinemia Waldenström, neoplasmas trofoblásticos y carcinoma de ovario. Su actividad anticancerosa se debe a la capacidad que tiene para interactuar con las cadenas del ADN, el daño provocado en el ADN conduce a la apoptosis por la acumulación de p53 citosólico.

Al ser un agente alquilante, puede trabajar por tres mecanismos diferentes:⁹⁰

- Las cadenas aquil-cloradas se unen a las bases del ADN, una enzima reparadora intenta remplazar las cadenas y separa el ADN, lo cual impide la síntesis de ADN.
- El daño en el ADN por los entrecruzamientos generados en las cadenas de la doble hélice impide su síntesis o transcripción.
- Las mutaciones generadas por los nucleótidos desapareados en la zona de entrecruzamiento.

Uno de los problemas de este fármaco es la limitación de su biodisponibilidad,⁹¹ ya que al conjugarse con la enzima glutatión transferasa, una enzima que se encuentra frecuentemente sobreexpresada en los tejidos cancerosos, disminuye su actividad citotóxica.

Con base en lo mencionado sobre las características como transportadores de fármacos de los calixarenos y de los dendrímeros; y las propiedades anticancerosas del ibuprofeno y del clorambucilo, es que en el presente trabajo de investigación nos propusimos realizar la síntesis de los conjugados calixaren-dendrímero con ibuprofeno y clorambucilo de primera generación por el método convergente y divergente.

⁹⁰ (2005-2007), Chlorambucil: Drugbank. Recuperado de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00291>

⁹¹ Parker, L. J., Ciccone, S., Italiano, L. C., Primavera, A., Oakley, A. J., Morton, C. J., & Parker, M. W. (2008). *Journal of molecular biology*, 380 (1), 131.

CAPÍTULO 3
OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis de los conjugados calix[4]aren-dendrimeros con ibuprofeno y clorambucilo de primera generación mediante los métodos divergente y convergente.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar y caracterizar el calix[4]areno 1,3-disustuido como núcleo dendrítico.
- Sintetizar y caracterizar el dendrón de primera generación.
- Sintetizar y caracterizar el dendrón de primera generación conjugado ibuprofeno y clorambucilo como grupos terminales.
- Sintetizar y caracterizar el calix[4]aren-dendrimeros de primera generación con etanolamina.

CAPÍTULO 4
MATERIAL Y
EQUIPO

4.1 EQUIPO

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Bruker Avance	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C .
Bruker Fourier	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C .
Jeol, Eclipse	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C .
Bruker Avance III	400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C .
Bruker Ascend	500 MHz ^1H y 125 MHz ^{13}C .
Bruker Ascend	700 MHz ^1H y 175 MHz ^{13}C .
Referencia	^1H Tetrametilsilano (Me_4Si , 0.00 ppm).
Disolventes	Cloroformo deuterado Metanol deuterado

- **Espectrofotometría de UV-vis**

Espectrofotómetro UV-vis Shimadzu, U160

- **Espectrofotometría de FT-IR**

Espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27

- **Espectrometría de Masas**

Espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC

Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700

Espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A

- **Análisis Elemental**

Thermo Scientific, modelo Flash 2000

4.2 REACTIVOS Y DISOLVENTES

- **Reactivos.**

2-Bromoetanol 95% (Aldrich)

4-*ter*-butilfenol 99% (Aldrich)

Acrilato de metilo 99% (Aldrich)

Ascorbato de sodio 98% (Aldrich)

Azida de sodio 99% (Aldrich)

Bicarbonato de sodio 99% (Aldrich)

Bromoacetato de metilo 97% (Aldrich)

Carbonato de potasio, 99% (Aldrich)

Carbonato de sodio 99% (Aldrich)

Clorambucilo 99% (Aldrich)

Cloruro de tionilo 99% (Fluka)

Formaldehído disolución 37% w/w en agua (Aldrich)

Dietilazacarboxilato de dietilo 97% (Aldrich)

Etanolamina 98% (Aldrich)

Etilendiamina 99% (Aldrich)

Hidróxido de sodio 98% (Aldrich)

Sulfato de cobre pentahidratado 98% (Aldrich)

Trietilamina 99% (Aldrich)

Trifenilfosfina 99% (Aldrich)

- **Disolventes**

Acetato de Etilo

Acetona

Diclorometano

Difenil éter (Aldrich)

Dimetilformamida (Aldrich)

Hexano

Metanol

Tetrahidrofurano (Aldrich)

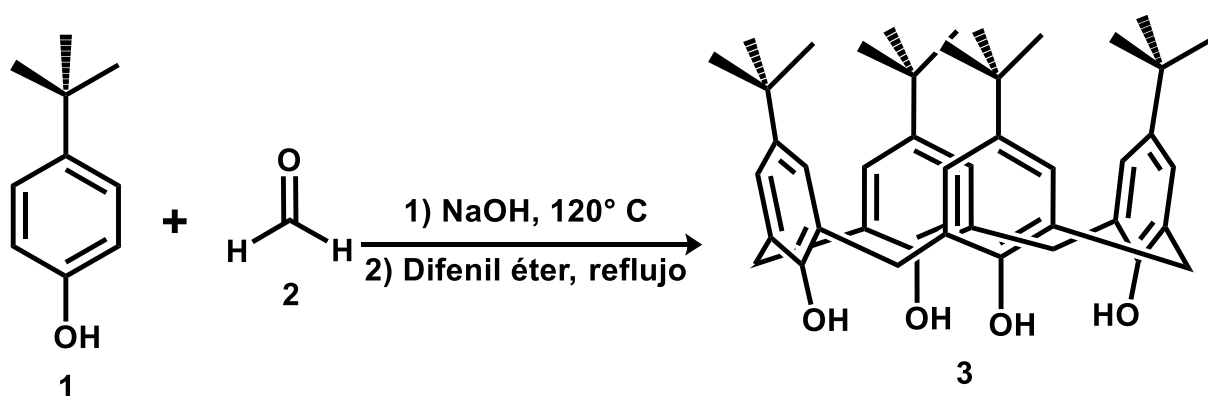
Tolueno (Aldrich)

El acetato de etilo, acetona, diclorometano y hexano, fueron purificados por medio de destilación simple empleando como agente desecante hidróxido de potasio (acetato de etilo), cloruro de calcio (acetona y diclorometano) u óxido de calcio (metanol).

CAPÍTULO 5
SECCIÓN
EXPERIMENTAL

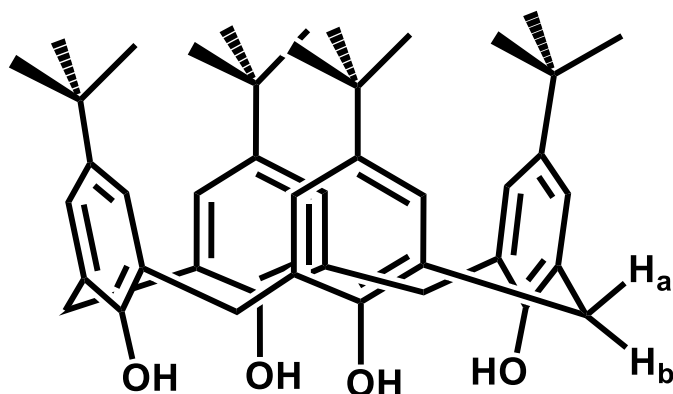
5.1 CONJUGADOS CALIXAREN-DEDRÍMERO CON IBUPROFENO Y CLORAMBUCILO POR EL MÉTODO CONVERGENTE

5.1.1. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 26, 27, 28-tetrahidroxi-calix[4]areno



Esquema 1

En un matraz de fondo redondo se colocaron 10.00 g (6.66×10^{-2} mol) de *p*-*ter*-butilfenol, 0.12 g (3.00×10^{-3} mol) de NaOH y 2.58 g (8.60×10^{-2} mol) de formaldehído acuoso al 37% w/w. La reacción se calentó a 110 °C por 2 horas, dando como resultado un líquido amarillo-naranja viscoso. Posteriormente, se añadieron 40 mL de difenil éter y se adaptó una trampa Dean-Stark, la reacción se mantuvo a reflujo por otras dos horas. Finalmente, se agregó acetato de etilo hasta que la disolución adquirió un aspecto turbio y se dejó reposar, observándose la aparición un sólido blanco, el cual se filtró a vacío y se lavó exhaustivamente con acetato de etilo.



Compuesto 3

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 5.93 g (9.16×10^{-3} mol). 55%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 236, 289, 420.

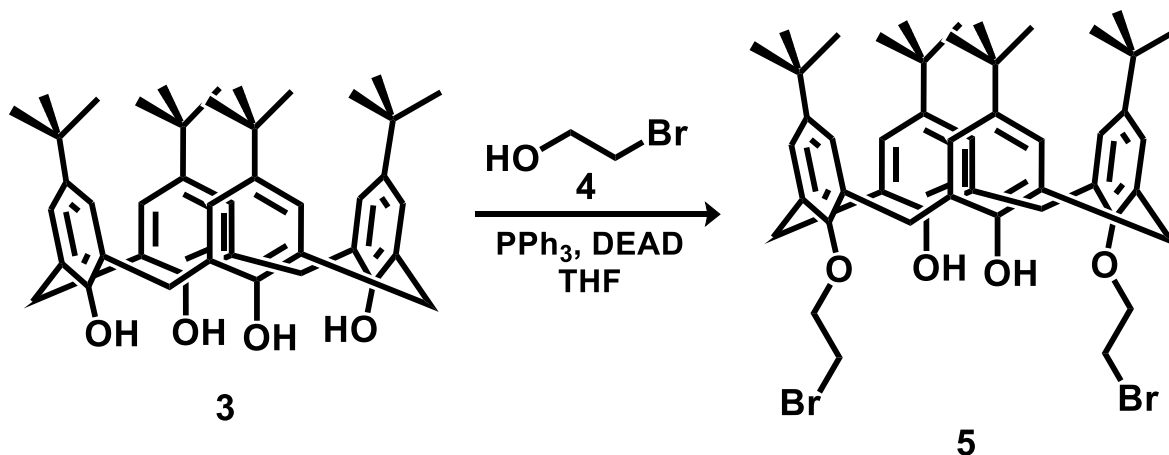
IR (KBr, cm⁻¹): 3385, 3244, 2953, 2859, 1660, 1585, 1486, 1451, 1388, 1360, 1291, 1201, 1118, 1056, 986, 942, 914, 870, 815, 782, 727, 687, 619, 575, 550, 523, 467.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (s, 36H, CH₃), 3.50 (d, 4H, H_a, *J* = 13.2 Hz), 4.37 (d, 4H, H_b, *J* = 13.2 Hz), 7.18 (s, 8H, Ar), 9.64 (s, 4H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.7 (CH₃), 32.6 (CH₂), 34.2 (Cuaternario), 125.7 (Ar), 128.9 (Ar_{ipso}), 144.9 (Ar_{ipso}), 146.9 (Ar-O).

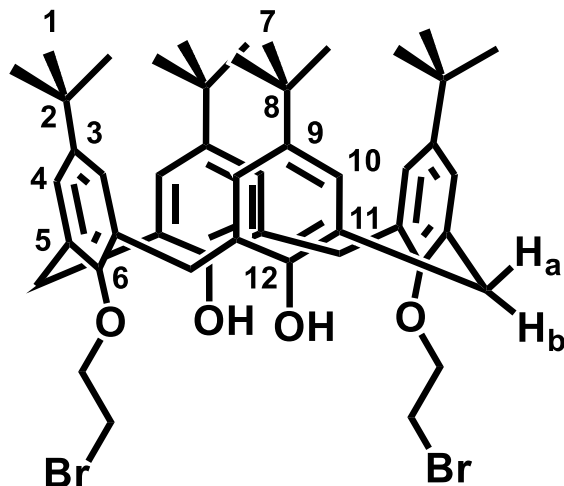
EM FAB⁺ (*m/z*): 648.

Anal. Calcd. para C₄₄H₅₆O₄: C. 81.44, H. 8.70%. **Encontrado:** C. 81.40, H. 8.69%.

5.1.2. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 27-bis (2-bromoetoxi)-26, 28-dihidroxi-calix[4]areno

Esquema 2

Se disolvieron 0.75 g (1.16×10^{-3} mol) de *p*-*ter*-butilcalix[4]areno **3** en 20 mL de THF y 10 mL de tolueno. Posteriormente, se añadieron 1.82 g (6.94×10^{-3} mol) de PPh_3 y 1.50 g (1.20×10^{-2} mol) de 2-bromoetanol y se agitó por 10 minutos en un baño de hielo. Al término de los 10 minutos, se añadieron 1.20 g (6.94×10^{-3} mol) de DEAD gota a gota y finalmente se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto resultante fue colocado en 40 mL de MeOH y se dejó en agitación por una hora, obteniéndose un sólido blanco, el cual fue aislado por filtración a vacío y lavado varias veces con MeOH.



Compuesto 5

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.75 g (8.68×10^{-4} mol). 75%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 234, 284.

IR (KBr, cm^{-1}): 3447, 3041, 2958, 2906, 2867, 1717, 1623, 1600, 1483, 1458, 1419, 1384, 1363, 1302, 1269, 1200, 1121, 1102, 1066, 1005, 983, 948, 919, 873, 820, 779, 758, 730, 699, 633, 591, 565, 532, 427.

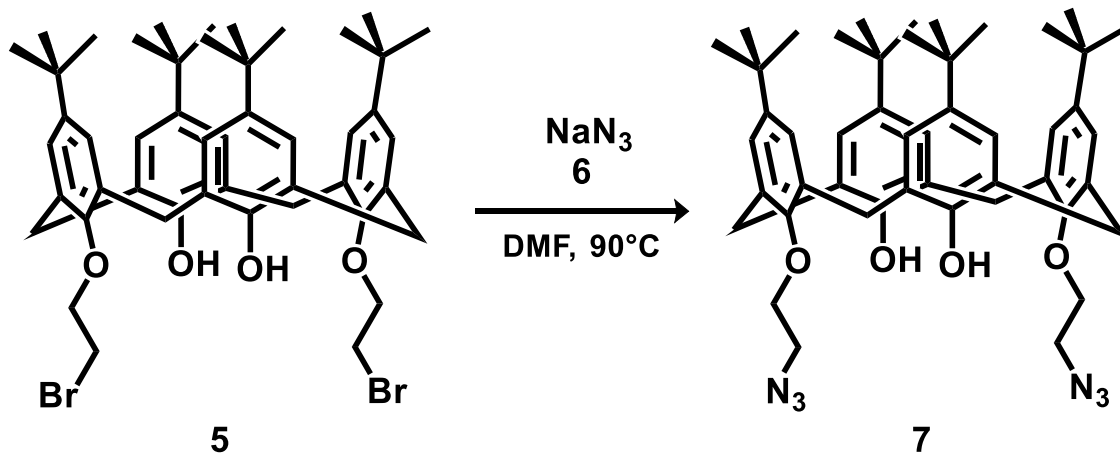
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (s, 18H, CH_3 , **1**), 1.29 (s, 18H, CH_3 , **7**), 3.33 (d, 4H, H_a , $J = 13.1$ Hz), 3.84 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-Br}$, $J = 6.4$ Hz), 4.31 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 6.4$ Hz), 4.31 (d, 4H, H_b , $J = 13.1$ Hz), 6.78 (s, 4H, Ar, **4**), 6.92 (s, 2H, OH), 7.06 (s, 4H, Ar, **10**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.4 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 31.1 (CH_3 , **1**), 31.8 (CH_3 , **7**), 31.8 (CH_2), 34.0 (Cuaternario, **8**), 34.1 (Cuaternario, **2**), 75.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 125.2 (Ar, **10**), 125.8 (Ar, **4**), 127.8 (Ar_{ipso} , **11**), 132.5 (Ar_{ipso} , **5**), 141.8 (Ar_{ipso} , **9**), 147.4 (Ar_{ipso} , **3**), 149.5 (Ar-O, **6**), 150.6 (Ar-O, **12**).

EM ESI (m/z): 885 [$\text{M}+\text{Na}$].

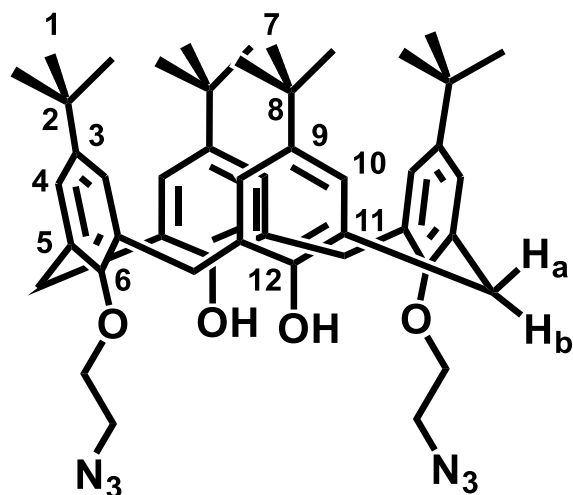
Anal. Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{O}_4$: C. 66.82, H. 7.24%. **Encontrado:** C. 66.38, H. 7.10%.

5.1.3. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 27-bis (2-azidoetoxi)-26, 28-dihidroxi-calix[4]areno



Esquema 3

En un matraz fondo redondo fueron colocados 0.53 g (6.16×10^{-4} mol) del compuesto **5** y se disolvieron en 15 mL de DMF. Después, se añadieron 0.40 g (6.16×10^{-3} mol) de NaN_3 y se agitó por 36 horas a 100°C . El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el sólido obtenido fue colocado en 80 mL de agua y se agitó por 2 horas. El producto resultante fue aislado por filtración a vacío y se lavó varias veces con MeOH para obtener el compuesto **7** como un sólido de color blanco.



Compuesto 7

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.41 g (5.24×10^{-4} mol). 85%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 231, 284.

IR (KBr, cm^{-1}): 3439, 3045, 2959, 2906, 2868, 2107, 1757, 1597, 1484, 1462, 1438, 1387, 1361, 1301, 1239, 1197, 1123, 1100, 1052, 978, 919, 873, 843, 817, 779, 759, 737, 710, 637, 592, 550, 460, 431.

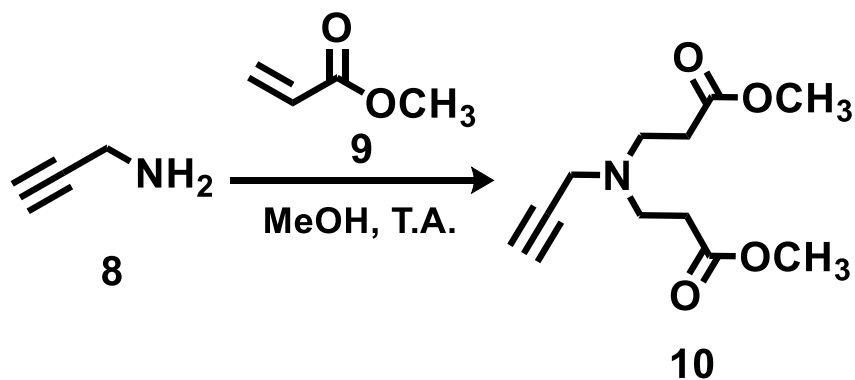
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (s, 18H, CH_3 , **1**), 1.27 (s, 18H, CH_3 , **7**), 3.34 (d, 4H, H_a , $J = 13.0$ Hz), 3.88 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, $J = 5.0$ Hz), 4.10 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 5.0$ Hz), 4.33 (d, 4H, H_b , $J = 13.0$ Hz), 6.87 (s, 4H, Ar, **4**), 7.07 (s, 4H, Ar, **10**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.0 (CH_3 , **1**), 31.6 (CH_2), 31.7 (CH_3 , **7**), 33.9 (Cuaternario, **8**), 34.0 (Cuaternario, **2**), 51.1 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 75.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 125.1 (Ar, **10**), 125.7 (Ar, **4**), 127.8 (Ar_{ipso} , **11**), 132.7 (Ar_{ipso} , **5**), 141.9 (Ar_{ipso} , **9**), 147.6 (Ar_{ipso} , **3**), 149.4 (Ar-O, **6**), 150.3 (Ar-O, **12**).

EM (m/z): 788 [M+1].

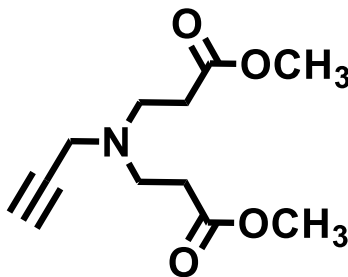
Anal. Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_4$: C. 73.50, N. 10.68, H. 7.94%. **Encontrado:** C. 73.22, N. 10.62, H. 7.90%.

5.1.4. Síntesis del dendrón de G 0.5



Esquema 4

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.88 g (1.60×10^{-2} mol) de propargilamina en 35 mL de metanol anhidro y se añadieron 13.77 g (1.60×10^{-1} mol) de acrilato de metilo gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Posteriormente, el disolvente y el exceso de acrilato de metilo fueron eliminados por evaporación a presión reducida. Obteniéndose el compuesto **8** como un líquido de color amarillo.

**Compuesto 10**

Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 3.38 g (1.49×10^{-2} mol). 93%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 232, 279.

IR (Película MPOP, cm⁻¹): 3278, 2989, 2954, 2845, 1736, 1438, 1361, 1332, 1261, 1199, 1176, 1127, 1046, 998, 899, 843, 803.

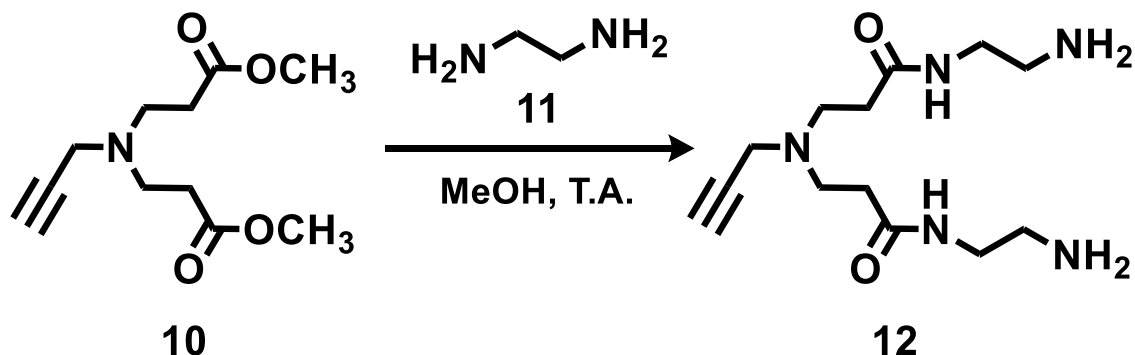
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.20 (t, 1H, CH≡C, *J* = 2.4 Hz), 2.47 (t, 4H, CH₂-CO, *J* = 7.1 Hz), 2.47 (t, 4H, N-CH₂, *J* = 7.1 Hz), 3.43 (d, 2H, CH₂-N, *J* = 2.4 Hz), 3.67 (s, 6H, Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.0 (CH₂-CO), 42.0 (CH₂-N), 49.0 (N-CH₂), 51.7 (O-CH₃), 73.4 (CH≡C), 78.2 (C≡), 172.8 (C=O).

EM IE (*m/z*): 227.

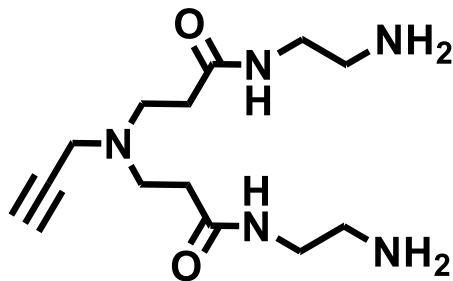
Anal. Calcd. para C₁₁H₁₇NO₄: C. 58.14, N. 6.16, H. 7.54%. **Encontrado:** C. 57.95, N. 6.10, H. 7.64%.

5.1.5. Síntesis del dendrón de G 1.0



Esquema 5

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 15.03 g (2.50×10^{-1} mol) de etilendiamina en 35 mL metanol anhidro a 0°C . Posteriormente se añadieron 2.95 g (1.30×10^{-2} mol) del compuesto **10** y la reacción se agitó a 0°C por 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después de los 30 minutos, la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Finalmente, el disolvente y parte del exceso de etilendiamina fueron eliminados por evaporación a presión reducida, dando como resultado un líquido de color amarillo, el exceso restante de etilendiamina se retiró con una mezcla azeotrópica de tolueno/MeOH (3:1). Obteniéndose el compuesto **12** como un líquido de color amarillo.



Compuesto 12

Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 3.50 g (1.24×10^{-2} mol). 95%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 213, 304.

IR (Película MPOP, cm⁻¹): 3355, 3283, 3082, 2940, 2853, 2102, 1640, 1561, 1464, 1436, 1386, 1331, 1194, 1123, 1032, 957, 819.

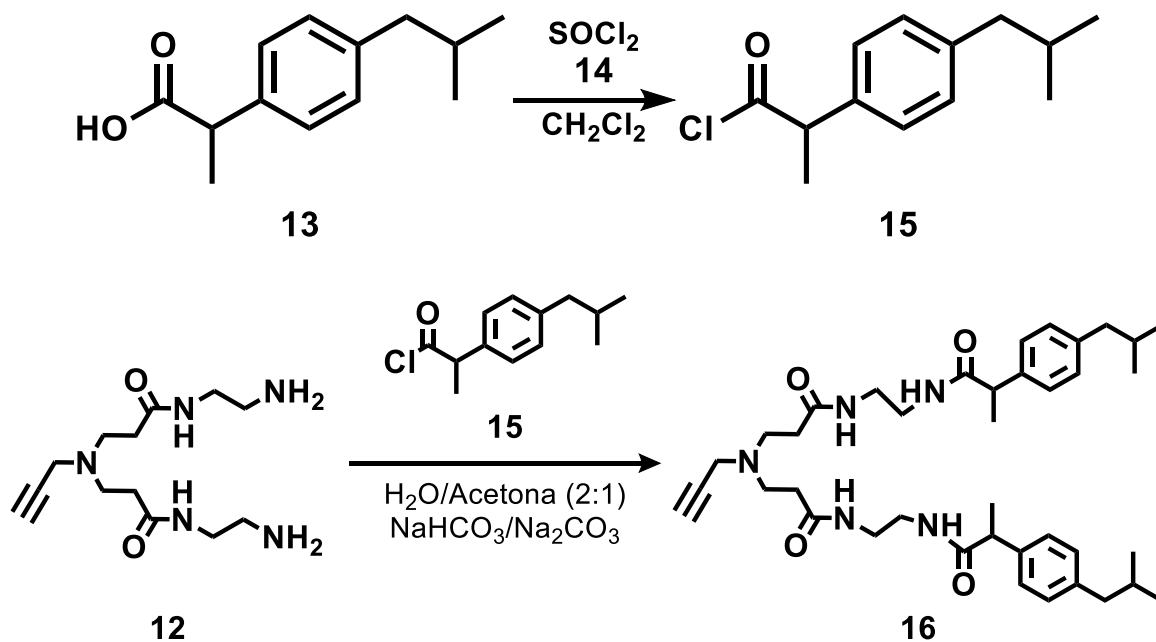
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.85 (s, 4H, NH₂), 2.27 (t, 1H, CH≡C, *J*= 2.4 Hz), 2.38 (t, 4H, CH₂-CO, *J*= 6.0 Hz), 2.80 (t, 4H, CH₂-NH₂, *J*= 5.8 Hz), 2.84 (t, 4H, N-CH₂, *J*= 6.0 Hz), 3.28 (q, 4H, NH-CH₂, *J*= 5.9 Hz), 3.43 (d, 2H, CH₂-N, *J*= 2.4 Hz), 7.51 (t, 2H, CO-NH, *J*= 5.2 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.9 (CH₂-CO), 41.4 (CH₂-NH₂), 41.5 (CH₂-N), 42.1 (NH-CH₂), 49.5 (N-CH₂), 73.7 (CH≡C), 77.6 (C≡), 172.5 (C=O).

EM IE (*m/z*): 283.

Anal. Calcd. para C₁₃H₂₅N₅O₂: C. 55.10, N. 24.71, H. 8.89%. **Encontrado:** C. 55.10, N. 24.68, H. 8.70%.

5.1.6. Síntesis del dendrón de G 1.0 conjugado con ibuprofeno

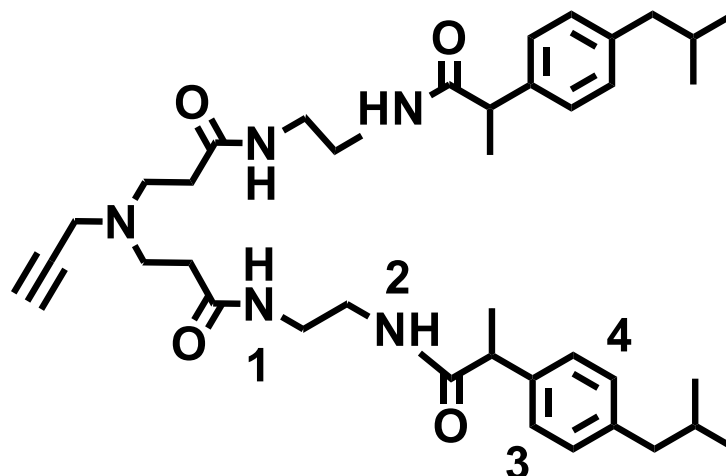


Esquema 6

Se disolvieron 2.06 g (1.00×10^{-2} mol) del compuesto **13** en 3 mL de diclorometano y se añadieron 1.19 g (2.00×10^{-2} mol) de cloruro de tionilo y se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, el exceso del cloruro de tionilo fue eliminado por evaporación a presión reducida; obteniéndose el compuesto **15** como un líquido amarillo. Después, 0.28 g (1.00×10^{-3} mol) del compuesto **12** fueron disueltos en 15 mL de una mezcla agua/acetona (2:1). Posteriormente, se añadieron 0.17 g (2.00×10^{-3} mol) de NaHCO_3 y 0.42 g (4.00×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 . La mezcla se mantuvo en agitación en un baño de hielo por 15 minutos, después de este tiempo se añadieron 0.22 g (2.00×10^{-3} mol) del compuesto **15**. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por toda la noche.

El precipitado obtenido fue separado por filtración a vacío y lavado con acetato de etilo. El filtrado fue colocado en un embudo de separación y se realizaron extracciones con diclorometano (4x20 mL). Se juntaron las cuatro fracciones, el disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida y se añadió acetato de

etilo; el precipitado fue aislado por filtración a vacío y se lavó varias veces con acetato de etilo. Obteniéndose el compuesto **16** como un sólido de color blanco.



Compuesto 16

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.46 g (7.00×10^{-4} mol). 70%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 229, 265, 273.

IR (KBr, cm^{-1}): 3301, 3085, 2953, 2953, 2925, 2869, 2847, 2585, 1638, 1554, 1513, 1447, 1365, 1322, 1271, 1243, 1191, 1124, 1067, 1023, 1004, 951, 912, 847, 782, 671, 651, 586, 542, 509.

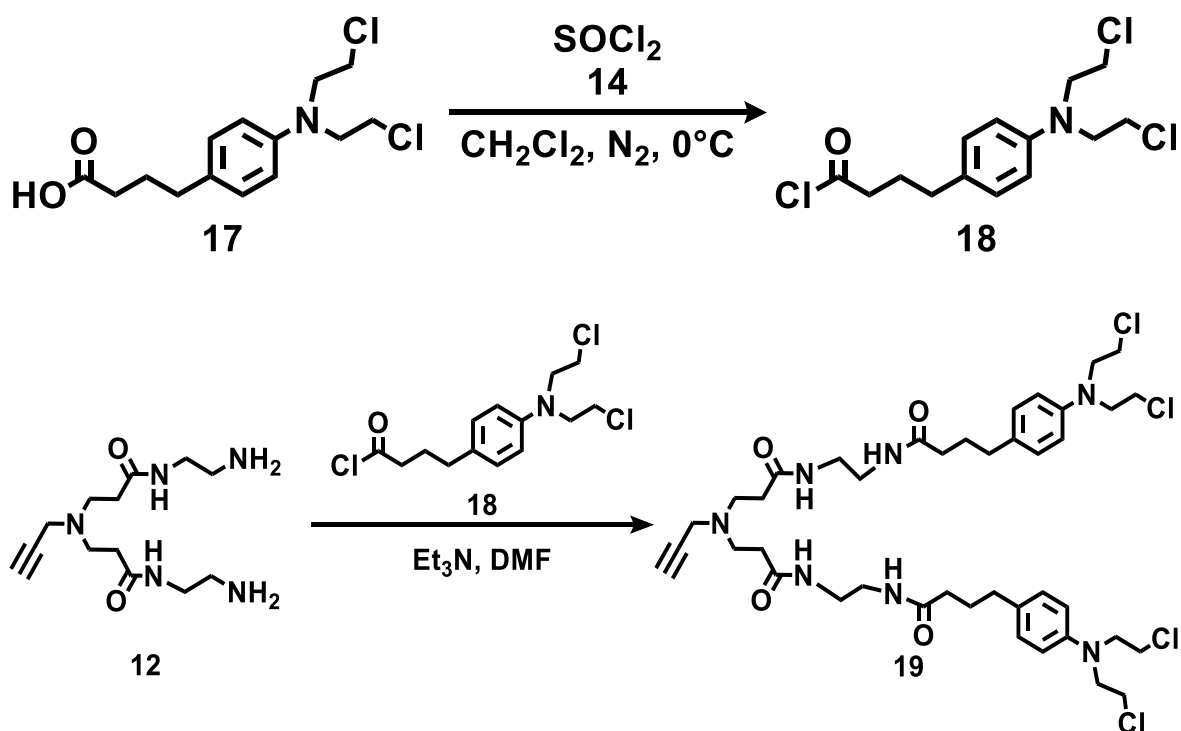
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 12H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.47 (d, 6H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz), 1.83 (non, 1H, CH, $J = 6.6$ Hz), 2.21 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, $\text{CH}\equiv\text{C}$), 2.43 (d, 4H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 2.66 (m, 4H, N- CH_2), 3.27 (m, 10H, NH- CH_2 , $\text{CH}_2\text{-NH}$, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.53 (qd, 2H, CH- CH_3 , $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 6.87 (sa, 2H, CO-NH, **2**), 7.07 (m 4H, Ar, **4**), 7.20 (m, 4H, Ar, **3**), 7.58 (m, 2H, CO-NH, **1**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.7 (CH_3), 22.5 (CH_3), 30.2 (CH), 33.4 ($\text{CH}_2\text{-CO}$), 39.3 (NH- CH_2), 39.9 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 40.4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 45.1 (CH_2), 46.6 (CH), 49.3 (N- CH_2), 73.9 ($\text{CH}\equiv\text{C}$), 77.2 ($\text{C}\equiv$), 127.3 (Ar, **3**), 129.5 (Ar, **4**), 138.6 ($\text{Ar}_{\text{ipso}}\text{-CH}$), 140.7 ($\text{Ar}_{\text{ipso}}\text{-CH}_2$), 173.1 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 175.9 ($\text{C}=\text{O}$, **2**).

EM DART (m/z): 660 [M+1].

Anal. Calcd. para $C_{39}H_{57}N_5O_4$: C. 70.98, N. 10.61, H. 8.71%. **Encontrado:** C. 70.98, N. 10.61, H. 8.71%.

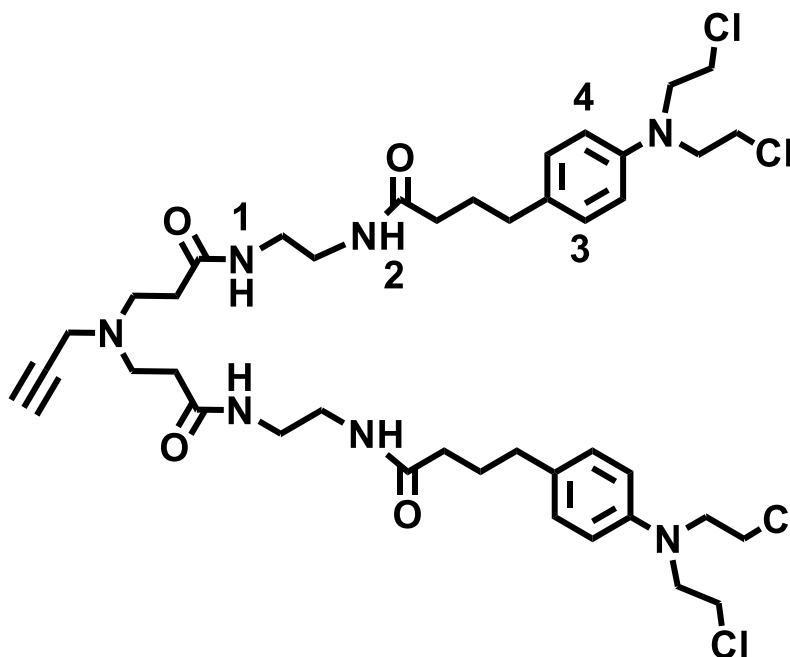
5.1.7. Síntesis del dendrón de G 1.0 conjugado con clorambucilo



Esquema 7

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.61 g (2.00×10^{-3} mol) del compuesto **17** en 3 mL de diclorometano a 0°C , después, se añadieron 2.38 g (4.00×10^{-3} mol) de cloruro de tionilo y se agitó por 3 horas a 0°C en atmósfera de N_2 . Posteriormente, 0.28 g (1.00×10^{-3} mol) del compuesto **12** fueron disueltos en 10 mL DMF y se agregaron 0.31 g (3.00×10^{-3} mol) de Et_3N , manteniéndolos en agitación por 10 minutos. Al término de este tiempo, se adicionaron 0.64 g (2.00×10^{-3} mol) del compuesto **18** y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El

disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo fue disuelto en acetato de etilo, el precipitado formado fue aislado por filtración a vacío; el disolvente del filtrado fue eliminado por evaporación a presión reducida y soportado en sílica para ser purificado por columna cromatográfica. Empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (90:10).



Compuesto 19

Aspecto físico: Sólido blanco-amarillo.

Rendimiento: 0.44 g (5.11×10^{-4} mol). 51%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 260, 304.

IR (KBr, cm^{-1}): 3269, 3086, 2948, 2853, 2694, 1604, 1554, 1518, 1446, 1428, 1389, 1351, 1308, 1273, 1238, 1180, 1155, 1127, 1032, 955, 930, 889, 805, 742, 689, 672, 656, 589, 556, 512, 417.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.87 (quint, 4H, CH_2 , $J = 7.6$ Hz), 2.20 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, $\text{CH}\equiv\text{C}$), 2.31 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, $J = 5.8$ Hz), 2.55 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $J = 7.6$), 2.76 (t, 4H, N-CH_2 , $J = 5.8$ Hz), 3.30 (sa, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.33 (sa, 8H, NH-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-}$

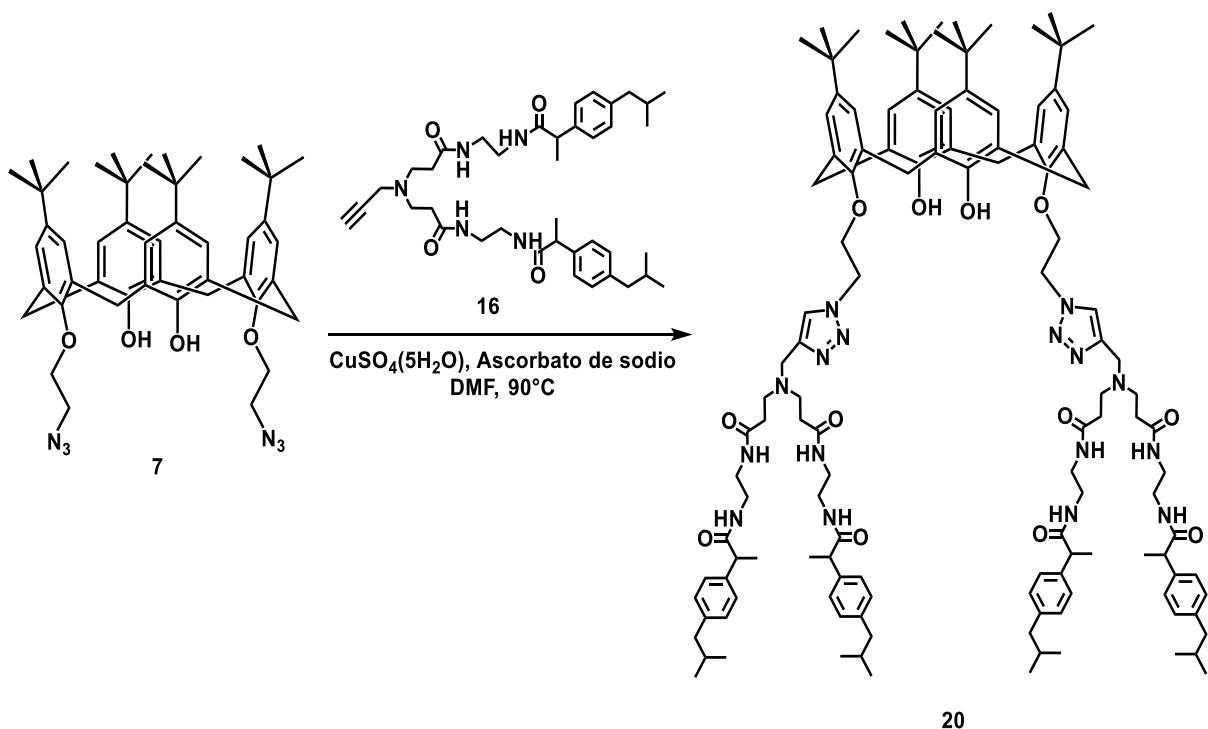
NH), 3.61 (m, 8H, CH₂-Cl), 3.68 (m, 8H, N-CH₂-Ar), 6.61 (d, 4H, Ar, **3**, $J=8.6$), 7.00 (sa, 2H, CO-NH, **2**), 7.04 (d, 4H, Ar, **4**, $J=8.6$ Hz), 7.63 (sa, 2H, CO-NH, **1**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27.6 (CH₂), 33.5 (CH₂-CO), 34.3 (CH₂-Ar), 36.0 (CH₂-CO), 39.6 (CH₂-NH), 39.7 (NH-CH₂), 40.4 (CH₂-N), 40.6 (CH₂-Cl), 49.4 (N-CH₂), 53.7 (N-CH₂), 74.1 (CH-C \equiv), 77.1 (C \equiv), 112.3 (Ar, **3**), 129.7 (Ar, **4**), 130.6 (Ar_{ipso}), 144.5 (Ar_{ipso}), 173.0 (C=O, **1**), 174.4 (C=O, **2**).

EM MALDI-TOF (m/z): 856.257.

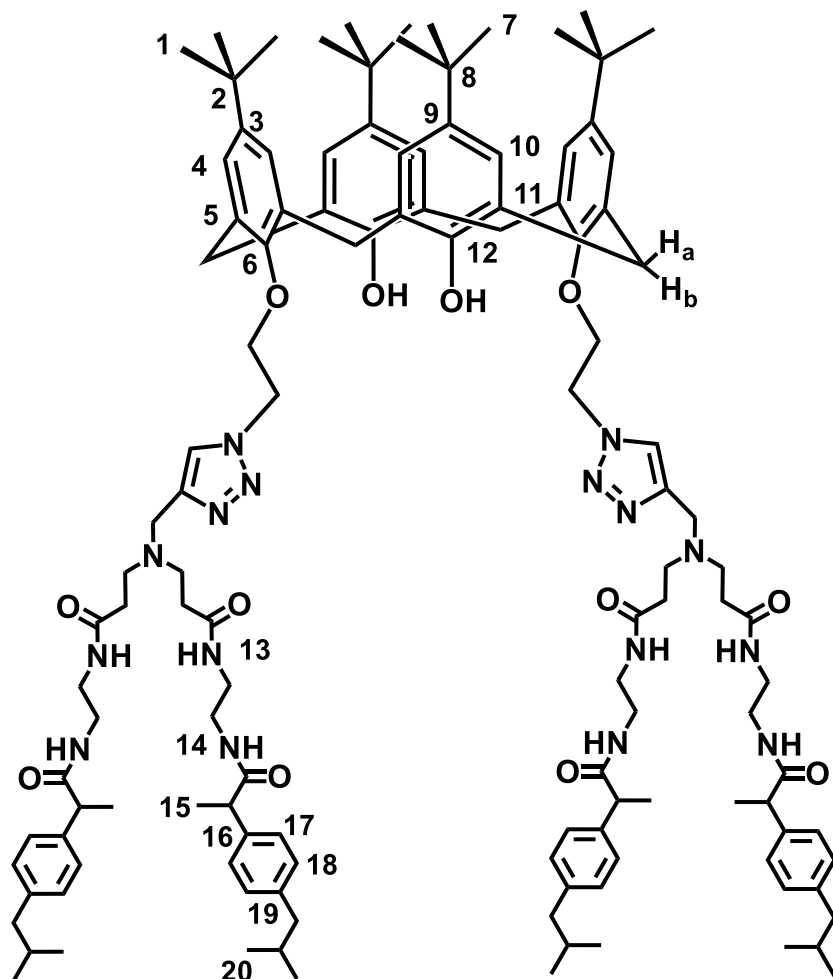
Anal. Calcd. para C₄₁H₅₉Cl₄N₇O₄: C. 57.54, N. 11.46, H. 6.95%. **Encontrado:** C. 57.00, N. 11.54, H. 7.00%.

5.1.8. Síntesis del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0



Esquema 8

Se disolvieron 0.17 g (2.55×10^{-4} mol) del compuesto **16**, 2.10×10^{-3} g (5.00×10^{-5} mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y 1.4×10^{-2} g (7.07×10^{-5} mol) de ascorbato de sodio en 10 mL de DMF y se agitó por 10 minutos. Posteriormente se añadieron 0.10 g (1.27×10^{-4} mol) del compuesto **7** y la reacción se agitó a 90°C por 18 horas. El disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida, dando como resultado un líquido viscoso, el cual se colocó en 60 mL de agua y se agitó por 3 horas. El sólido formado fue aislado por filtración a vacío. El sólido fue disuelto en diclorometano y metanol y se agitó con carbón activado por 2 horas. Al término de ese tiempo, el carbón activado fue separado por filtración y el disolvente del filtrado fue eliminado por evaporación a presión reducida. Obteniéndose un sólido de color crema.



Compuesto 20

Aspecto físico: Sólido crema.

Rendimiento: 0.22 g (1.07×10^{-4} mol). 84%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 230, 283.

IR (KBr, cm^{-1}): 3306, 3053, 2956, 2930, 2868, 1652, 1540, 1484, 1462, 1363, 1298, 1226, 1205, 1123, 1045, 947, 918, 872, 848, 801, 781, 677, 636, 590, 550.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (s, 18H, CH_3 , **1**), 0.87 (d, 24H, CH_3 , **20**, $J=6.7$ Hz), 1.28 (s, 18H, CH_3 , **7**), 1.45 (d, 12H, CH_3 , **15**, $J=6.6$ Hz), 1.81 (non, 4H, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, $J=6.7$ Hz), 2.14 (sa, 8H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.40 (d, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}$, $J=6.9$ Hz), 2.51 (sa, 8H, N-CH_2), 3.24 (m, 20H, NH-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-NH}$, H_a), 3.53 (q, 4H, CH , $J=6.5$ Hz), 3.71 (sa, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.90 (d, 4H, H_b , $J=12.9$ Hz), 4.34 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J=5.0$ Hz), 4.98 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-N=N}$, $J=5.0$ Hz), 6.36 (s, 2H, OH), 6.67 (s, 4H, Ar, **10**), 6.92 (sa, 4H, CO-NH , **14**), 7.02 (s, 4H, Ar, **4**), 7.05 (m, 8H, Ar, **18**), 7.19 (m, 8H, Ar, **17**), 7.67 (sa, 4H, CO-NH , **13**), 8.22 (sa, 2H, $\text{Ar}_{\text{triazol}}$).

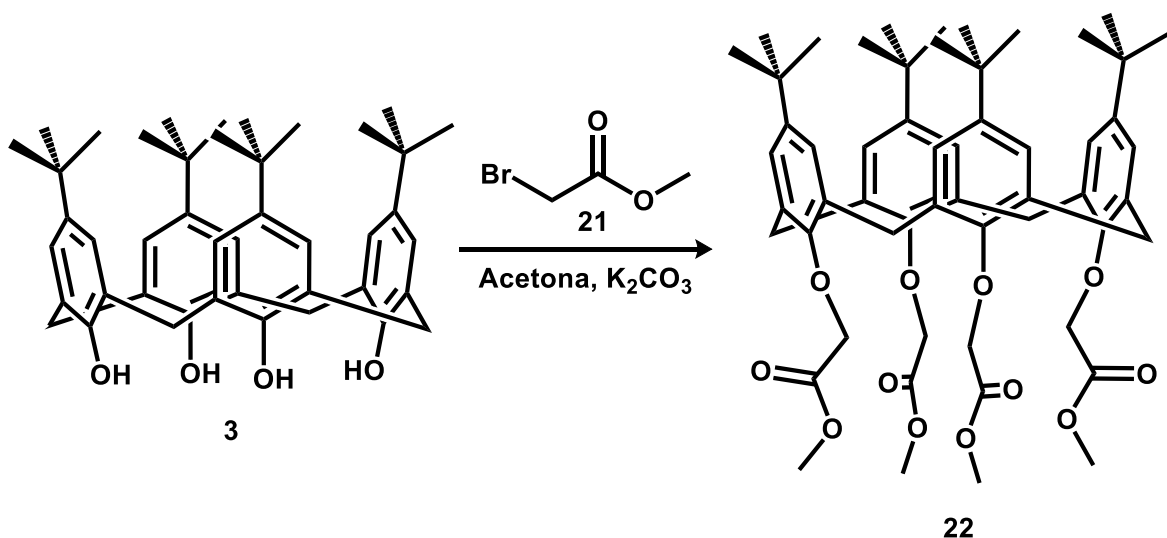
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.8 (CH_3 , **15**), 22.5 (CH_3 , **20**), 30.3 ($\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 31.0 (CH_3 , **7**), 31.2 (Ar- CH_2 -Ar), 31.6 (Cuaternario, **2**), 31.8 (CH_3 , **1**), 33.6 (Cuaternario, **8**), 34.0 ($\text{CH}_2\text{-CO}$), 39.0 (NH-CH_2), 40.0 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 45.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}$), 46.6 (CH-CH_3), 47.4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 49.2 (N-CH_2), 50.5 ($\text{CH}_2\text{-N=N}$), 74.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 124.7 ($\text{Ar}_{\text{triazol}}$), 125.3 (Ar, **4**), 125.8 (Ar, **10**), 127.3 (Ar, **17**), 127.6 (Ar_{ipso} , **11**), 129.5 (Ar, **18**), 131.8 (Ar_{ipso} , **5**), 138.8 (Ar_{ipso} , **16**), 140.6 (Ar_{ipso} , **19**), 142.3 (Ar_{ipso} , **9**), 143.5 (Ar-N), 147.8 (Ar_{ipso} , **3**), 148.8 (Ar-O, **6**), 150.2 (Ar-O, **12**), 173.2 (C=O, **13**), 175.6 (C=O, **14**).

EM MALDI-TOF (m/z): 2109.822 [M+4].

Anal. Calcd. para $\text{C}_{126}\text{H}_{176}\text{N}_{16}\text{O}_{12}$: C. 71.83, N. 10.64, H. 8.42%. **Encontrado:** C. 70.5, N. 9.87, H 8.47%.

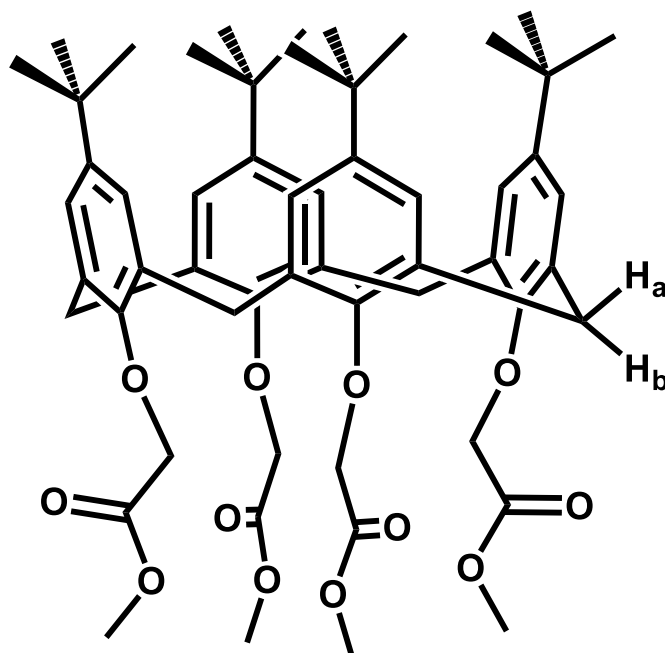
5.2 CONJUGADOS CALIX[4]AREN-DEDRÍMERO CON IBUPROFENO Y CLORAMBUCILO POR EL MÉTODO DIVERGENTE

5.2.1. Síntesis del calix[4]aren-dendrímico de G 0.5



Esquema 9

En un matraz de fondo redondo se colocaron 0.20 g (3.09×10^{-4} mol) de *p*-ter-butylcalix[4]areno **3**, se añadieron 50 mL acetona anhidra y se calentó a reflujo por 30 minutos. Posteriormente se añadieron 0.25 g (1.82×10^{-3} mol) de K₂CO₃ y la mezcla se agitó por 20 minutos. Al término de los 20 minutos, se adicionaron gota a gota 0.47 g (3.09×10^{-3} mol) de bromoacetato de metilo. La reacción se mantuvo a reflujo por 3 días. Finalmente, la reacción se detuvo y el sólido fue aislado por filtración a vacío; el sólido que quedó en el embudo se lavó 5 veces con CH₂Cl₂. El disolvente del filtrado fue eliminado por evaporación a presión reducida, obteniéndose el compuesto **23** como un sólido de color blanco.



Compuesto 22

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.27 g (2.93×10^{-4} mol). 95%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 235, 291, 401.

IR (KBr, cm^{-1}): 2955, 2906, 2866, 1755, 1602, 1585, 1486, 1477, 1434, 1379, 1382, 1300, 1119, 1126, 1071, 976, 946, 871, 795, 770, 723, 701, 662, 633, 574, 524, 488, 418.

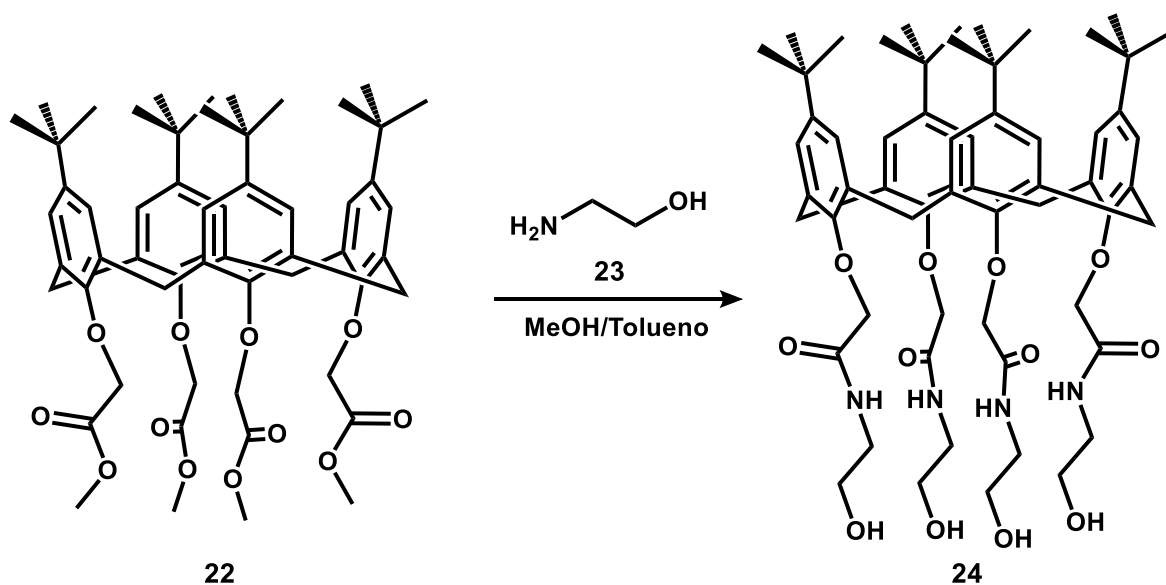
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (s, 36H, CH_3), 3.20 (d, 4H, H_a , $J = 12.9$ Hz), 3.76 (s, 12H, O- CH_3), 4.81 (sa, 8H, O- CH_2), 4.85 (sa, 4H, H_b), 6.78 (s, 8H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.4 (CH_3), 31.8 (CH_2), 33.9 (Cuaternario), 51.5 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 71.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 125.5 (Ar), 133.5 (Ar_{ipso}), 145.4 (Ar_{ipso}), 152.9 (Ar-O), 171.0 (C=O).

EM FAB $^+$ (m/z): 975 [$\text{M}+\text{K}$];

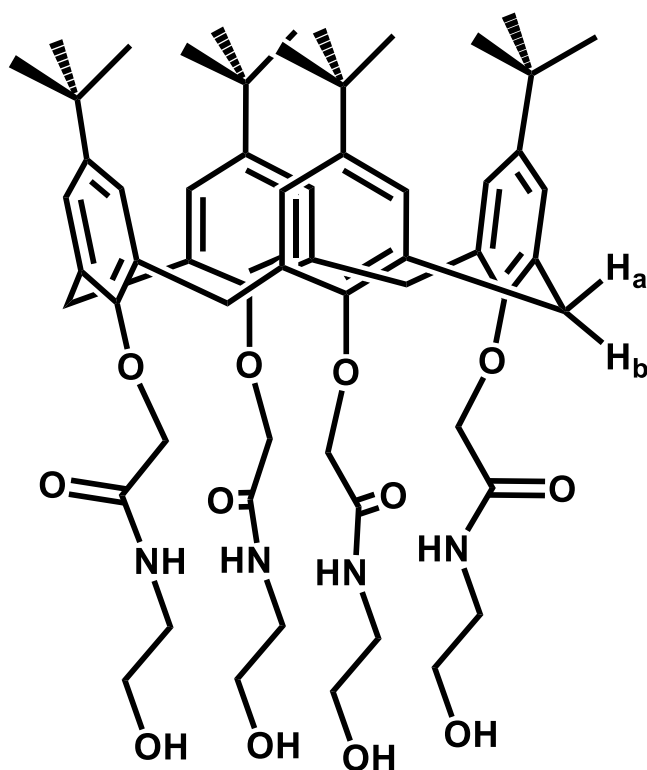
Anal. Calcd. para $\text{C}_{56}\text{H}_{72}\text{O}_{12}$: C. 71.77, H. 7.74%. **Encontrado:** C. 65.90, H. 7.23%

5.2.2. Síntesis del calix[4]aren-dendrímtero de G 1.0



Esquema 10

Se disolvieron 0.67 g (7.20×10^{-4} mol) del compuesto **22** en 40 mL de MeOH y 5 mL de tolueno. Después de 10 minutos se añadieron 0.85 g (1.40×10^{-2}) mol de etanolamina y se calentó a reflujo por 24 horas. Posteriormente, el disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida y se mantuvo en agitación en 80 mL de agua por 6 horas. El precipitado fue aislado por filtración a vacío. Obteniéndose el compuesto **24** como un sólido de color blanco.



Compuesto 24

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.72 g (6.84×10^{-4} mol). 95%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 231, 276.

IR (KBr, cm⁻¹): 3349, 3306, 3079, 2961, 2868, 1661, 1551, 1479, 1394, 1361, 1297, 1237, 1197, 1126, 1072, 1043, 948, 923, 872, 835, 813, 798, 732, 665, 645, 489, 433.

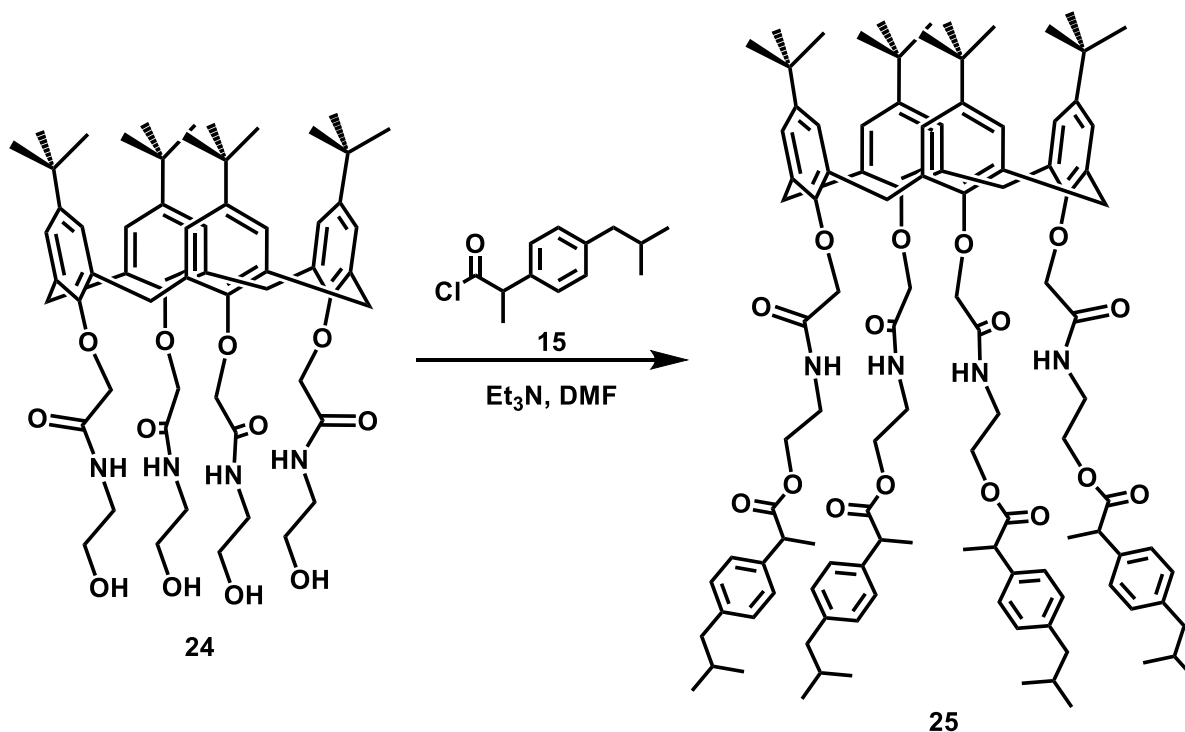
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (s, 36H, CH₃), 3.27 (d, 4H, H_a, $J = 13.1$ Hz), 3.50 (q, 8H, NH-CH₂, $J = 4.3$ Hz), 3.73 (t, 8H, CH₂-O, $J = 4.4$), 4.53 (sa, 4H, H_b), 4.57 (sa, 8H, CH₂-O), 6.79 (s, 8H, Ar), 8.09 (t, 4H, CO-NH, $J = 5.6$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.4 (CH₃), 31.6 (CH₂), 34.0 (Cuaternario), 42.2 (NH-CH₂), 61.1 (CH₂-O), 74.2 (O-CH₂), 126.0 (Ar), 132.8 (Ar_{ipso}), 146.1 (Ar_{ipso}), 152.7 (Ar-O), 171.0 (C=O).

EM FAB⁺ (m/z): 1075 [M+Na];

Anal. Calcd. para $C_{60}H_{84}N_4O_{12}$: C. 68.42, N. 5.32, H. 8.04%. **Encontrado:** C. 68.5, N. 5.10, H. 7.89%.

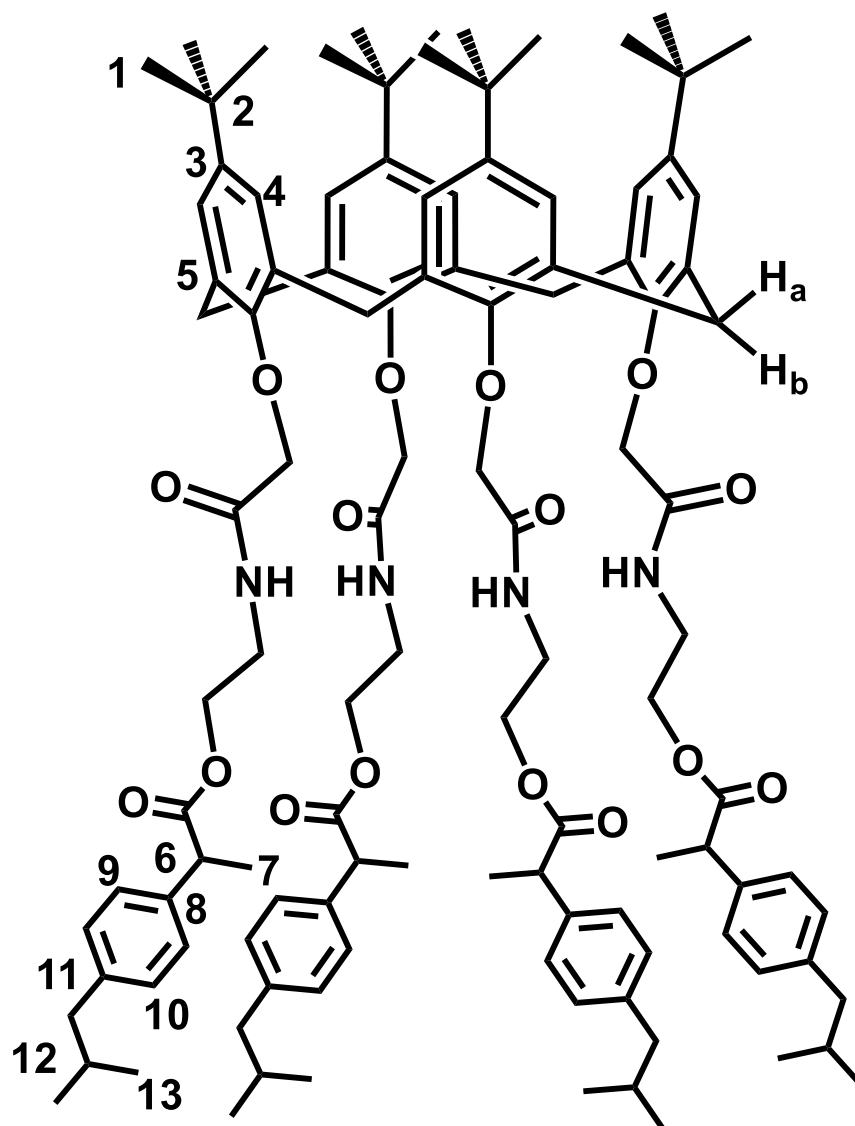
5.2.3 Síntesis del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0



Esquema 11

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.10 g (9.50×10^{-5} mol) del compuesto **24** en 10 mL de DMF y se añadieron 0.14 g (1.43×10^{-3} mol) de trietilamina, la mezcla se mantuvo en agitación por 10 minutos. Después, se añadieron 0.22 g (1.00×10^{-3} mol) del compuesto **15**; la reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida y se adicionó acetato de etilo, el precipitado fue aislado por filtración a vacío, el disolvente del filtrado fue eliminado por evaporación a presión

reducida y soportado en sílica para ser purificado por columna cromatográfica, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (70:30) para retirar el exceso del compuesto **15** y finalmente eluir el producto con acetato de etilo.



Compuesto 25

Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 0.13 g (7.21×10^{-5} mol). 76%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 232. 273.

IR (Película MPOP, cm^{-1}): 3311, 3052, 2957, 2929, 2869, 1904, 1753, 1673, 1543, 1515, 1462, 1386, 1365, 1333, 1297, 1265, 1240, 1196, 1165, 1126, 1092, 1068, 1039, 947, 873, 848, 799, 781, 737, 703.

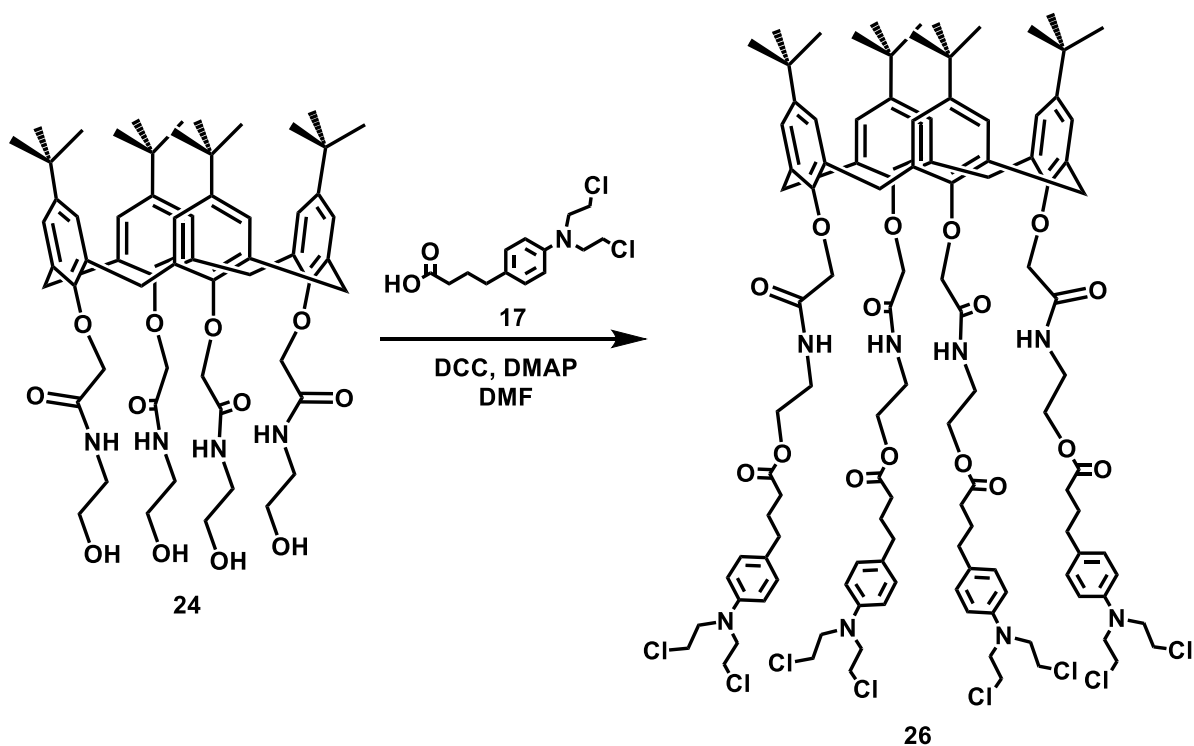
RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (d, 24H, CH_3 , **13**, $J = 6.5$ Hz), 1.09 (s, 36H, CH_3 , **1**), 1.43 (m, 12H, CH_3 , **7**), 1.80 (m, 4H, CH, **12**), 2.39 (d, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}$, $J = 5.5$ Hz), 3.18 (m, 4H, H_a), 3.53 (m, 8H, NH-CH_2), 3.67 (m, 4H, CH, **6**), 4.16 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.34 (m, 12H, O-CH_2 , H_a), 6.80 (s, 8H, Ar, **4**), 7.02 (m, 8H, Ar, **10**), 7.14 (m, 8H, Ar, **9**), 7.63 (m, 4H, NH).

RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.5 (CH_3 , **7**), 22.5 (CH_3 , **13**), 30.3 (CH, **12**), 31.5 (CH_3 , **1**), 31.5 (CH_2), 34.0 (Cuaternario, **2**), 38.2 (NH-CH_2), 45.1 (CH, **6**), 45.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}$), 63.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 74.4 (O-CH_2), 126.0 (Ar, **4**), 127.3 (Ar, **9**), 129.5 (Ar, **10**), 132.8 (Ar_{ipso} , **5**), 137.8 (Ar_{ipso} , **8**), 140.7 (Ar_{ipso} , **11**), 146.0 (Ar_{ipso} , **3**), 152.9 (Ar-O), 170.1 (C=O, amida), 175.0 (C=O, éster).

EM FAB $^+$ (m/z): 1831.826 [M+Na].

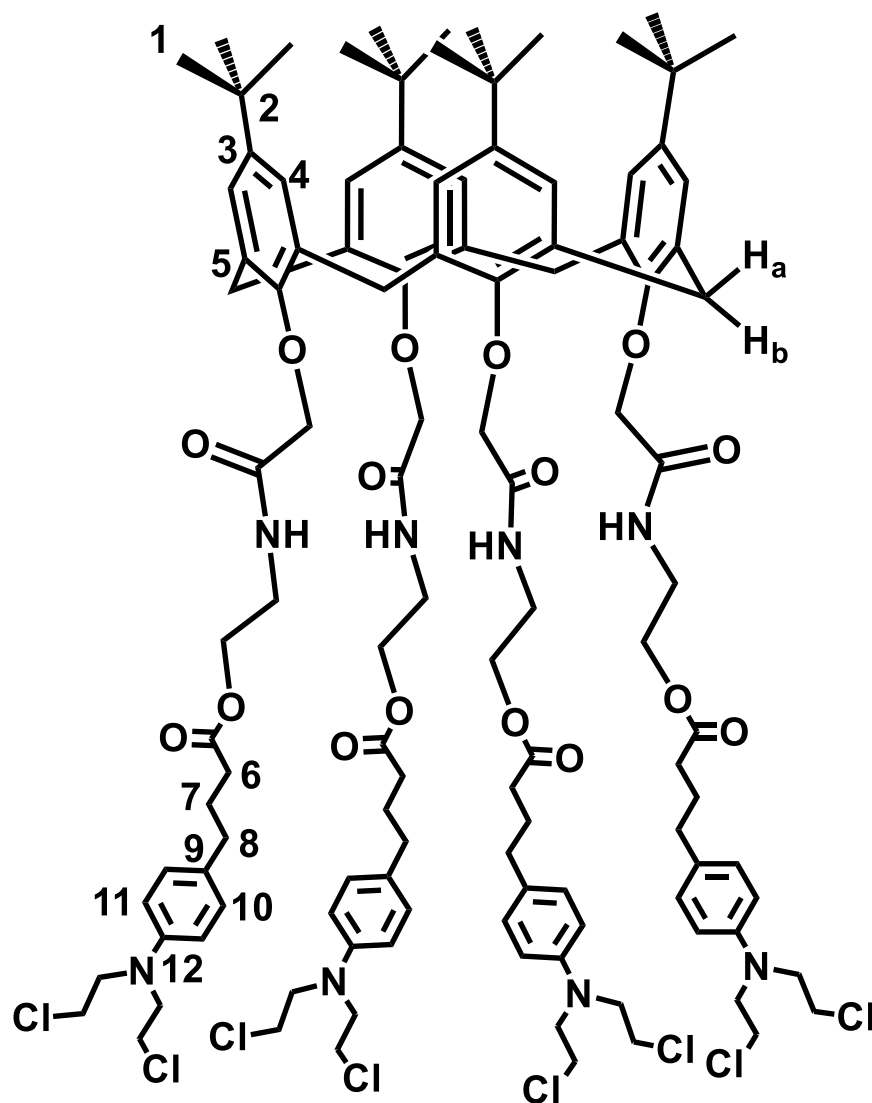
Anal. Calcd. para $\text{C}_{112}\text{H}_{148}\text{N}_4\text{O}_{16}$: C. 74.47, N. 3.10, H. 8.26%. **Encontrado:**
C.74.49, N. 3.12, H. 8.24%

5.2.4 Síntesis del conjugado calix[4]aren-dendrímico con clorambuido de G 1.0



Esquema 12

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.29 g (9.50×10^{-4} mol) del compuesto **17**, 0.19 g (9.05×10^{-4} mol) de DCC y 6×10^{-3} g (4.75×10^{-5} mol) de DMAP en 10 mL de DMF y se mantuvo en agitación en un baño de hielo por una hora. Posteriormente, se añadieron 0.10 g (9.50×10^{-5} mol) del compuesto **24** y se dejó en agitación a T.A. por 48 horas. Al término de ese tiempo, el disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida y el remanente fue disuelto en diclorometano, el precipitado formado fue aislado por filtración a vacío; este procedimiento se realizó tres veces más. El filtrado fue soportado en sílica y purificado por columna cromatográfica, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5) y se fue aumentado la polaridad hasta que el producto eluyó con una mezcla hexano/acetato de etilo (60:40).



Compuesto 26

Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 0.15 g (6.98×10^{-5} mol). 73%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 231, 260, 304.

IR (Película MPOP, cm^{-1}): 3308, 3069, 2957, 2929, 2865, 1734, 1627, 1615, 1519, 1478, 1458, 1389, 1358, 1298, 1276, 1246, 1194, 1147, 1126, 1043, 966, 919, 873, 802, 739.

RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (s, 36H, CH_3 , **1**), 1.86 (quin, 8H, CH_2 , **7**, $J=7.5$ Hz), 2.30 (t, 8H, CH_2 , **6**, $J=7.5$ Hz), 2.51 (t, 8H, **8**, $J=7.5$ Hz), 3.25 (d, 4H, CH, H_a , $J=13.0$ Hz), 3.60 (m, 24H, NH-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.68 (t, 16H, N-CH_2 , $J=7.1$ Hz), 4.19 (t, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J=5.6$ Hz), 4.50 (s, 8H, O-CH_2), 4.52 (d, 4H, H_b , $J=13.0$ Hz), 6.60 (d, 8H, Ar, **10**, $J=8.8$ Hz), 6.79 (s, 8H, Ar, **4**), 7.03 (d, 8H, Ar, **11**, $J=8.8$ Hz), 7.81 (t, 4H, NH, $J=5.9$ Hz).

RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.8 (CH_2 , **7**), 31.5 (CH_3 , **1**), 31.6 (CH_2), 33.6 (CH_2 , **6**), 34.0 (CH_2 , **8**), 34.1 (Cuaternario, **2**), 38.6 (NH-CH_2), 40.7 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 53.7 (N-CH_2), 63.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 74.5 (O-CH_2), 112.3 (Ar, **10**), 126.1 (Ar, **4**), 129.8 (Ar, **11**), 130.6 (Ar_{ipso} , **9**), 132.7 (Ar_{ipso} , **5**), 144.5 ($\text{Ar}_{ipso}\text{-N}$, **12**), 146.2 (Ar_{ipso} , **3**), 153.0 (Ar-O), 170.1 (C=O, amida), 173.8 (C=O, éster).

EM FAB $^+$ (m/z): 2224.785.

Anal. Calcd. para $\text{C}_{116}\text{H}_{152}\text{Cl}_8\text{N}_8\text{O}_{16}$: C. 63.44, N. 5.10, H. 6.88%. **Encontrado:**
C.63.40, N. 5.08, H. 6.84%

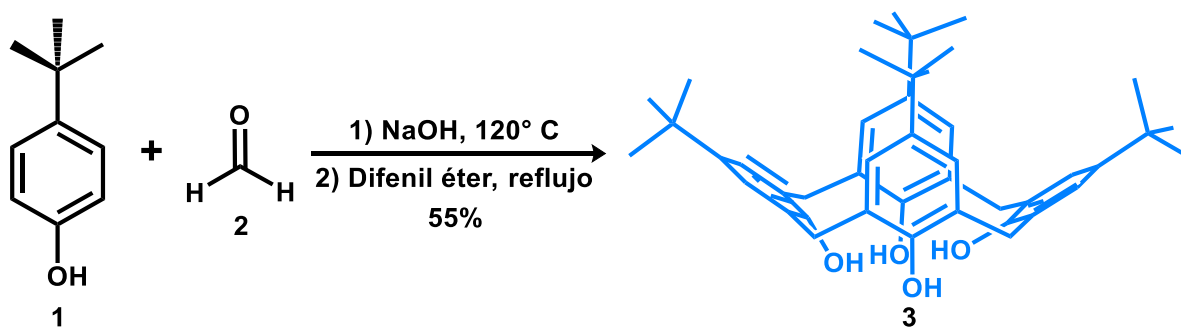
CAPÍTULO 6
RESULTADOS Y
DISCUSIÓN

6.1 OBTENCIÓN DE LOS CONJUGADOS CALIX[4]AREN- DEDRÍMERO CON IBUPROFENO Y CLORAMBUCILO POR EL MÉTODO CONVERGENTE

El interés en la síntesis de compuestos que presenten una gran versatilidad para ser modificados ha ido incrementando en diferentes áreas de la ciencia. Los dendrímeros son macromoléculas que cuentan con dicha característica, dado que la capacidad para tener diferentes grupos en la periferia les permite cambiar sus propiedades fisicoquímicas. Otras ventajas que presentan los dendrímeros, son la baja polidispersidad y su síntesis controlada. En el presente trabajo, se emplearon como centros dendríticos a los calixarenos, macrocíclicos tetraméricos que presentan propiedades únicas, y que debido a sus grupos funcionales permiten el crecimiento dendrimérico sin impedimento estérico.

6.1.1. Obtención del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 26, 27, 28-tetrahidroxi-calix[4]areno

Primeramente, se procedió con la síntesis del *p-ter*-butilcalix[4]areno **3** como núcleo dendrítico. Para ello, se hicieron reaccionar *p-ter*-butilfenol y formaldehído en condiciones básicas.



Esquema 1. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 26, 27, 28-tetrahidroxi-calix[4]areno **3**.

Inicialmente, el compuesto **3** fue caracterizado por RMN ^1H . En la figura 1 se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto **3**, en el que se observa un singulete a 1.25 ppm correspondiente a los hidrógenos de los grupos *ter*-butilo, a 3.50 y 4.37 ppm dos pares de dobletes con constantes de acoplamiento de $J= 13.2$ Hz para cada uno, los cuales corresponden a los hidrógenos H_a y H_b respectivamente. A 7.18 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos de los anillos aromáticos y finalmente a 9.64 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos de los grupos OH.

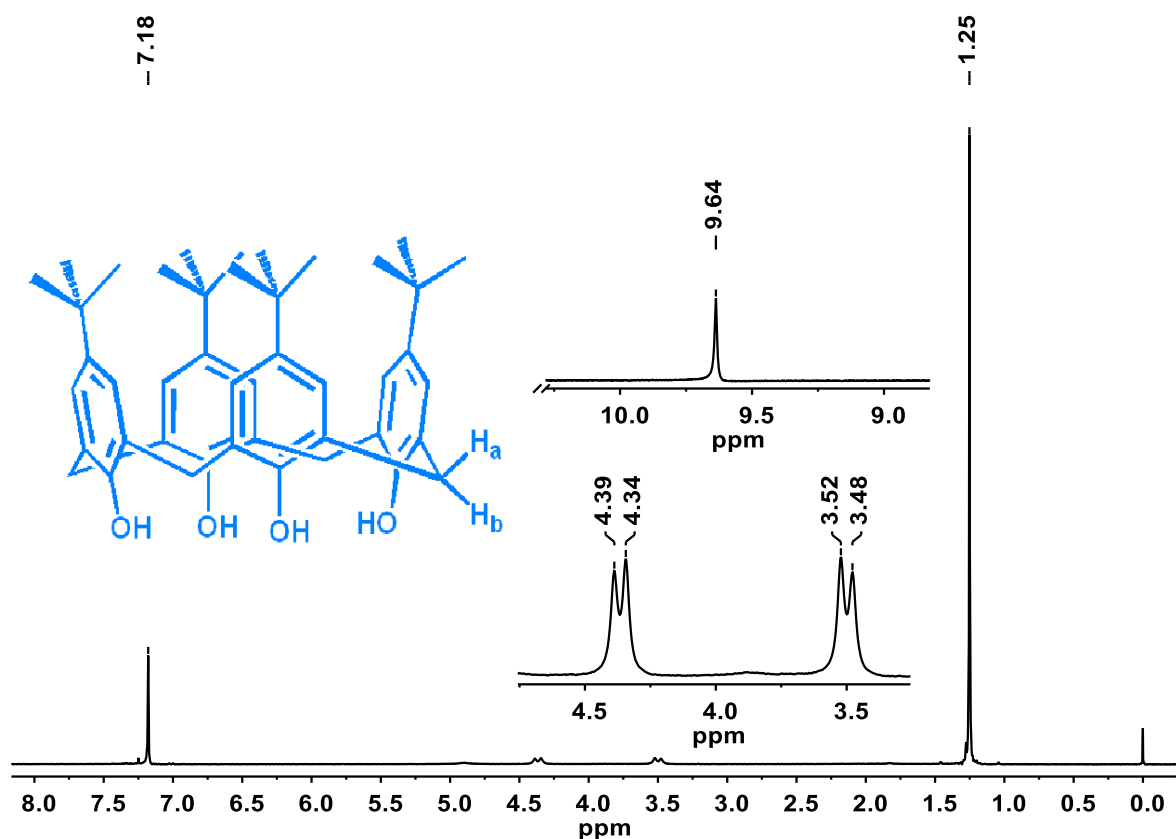


Figura 1. Espectro de RMN ^1H del compuesto **3** (300 MHz, CDCl_3 , 25°C).

Por otra parte, en la figura 2 se presenta el espectro de FT-IR, en el cual se observa una banda a 3244 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de los grupos OH, un par de bandas a 2953 y 2859 cm^{-1} para las vibraciones C-H de los grupos CH_3 y

CH₂ de la molécula. Asimismo, se observa una banda 1486 cm⁻¹ que es característica para los grupos metilos y a 1360, 1246 y 1201 cm⁻¹ se encuentran las bandas que indican la presencia de grupos *ter*-butilo en la estructura.

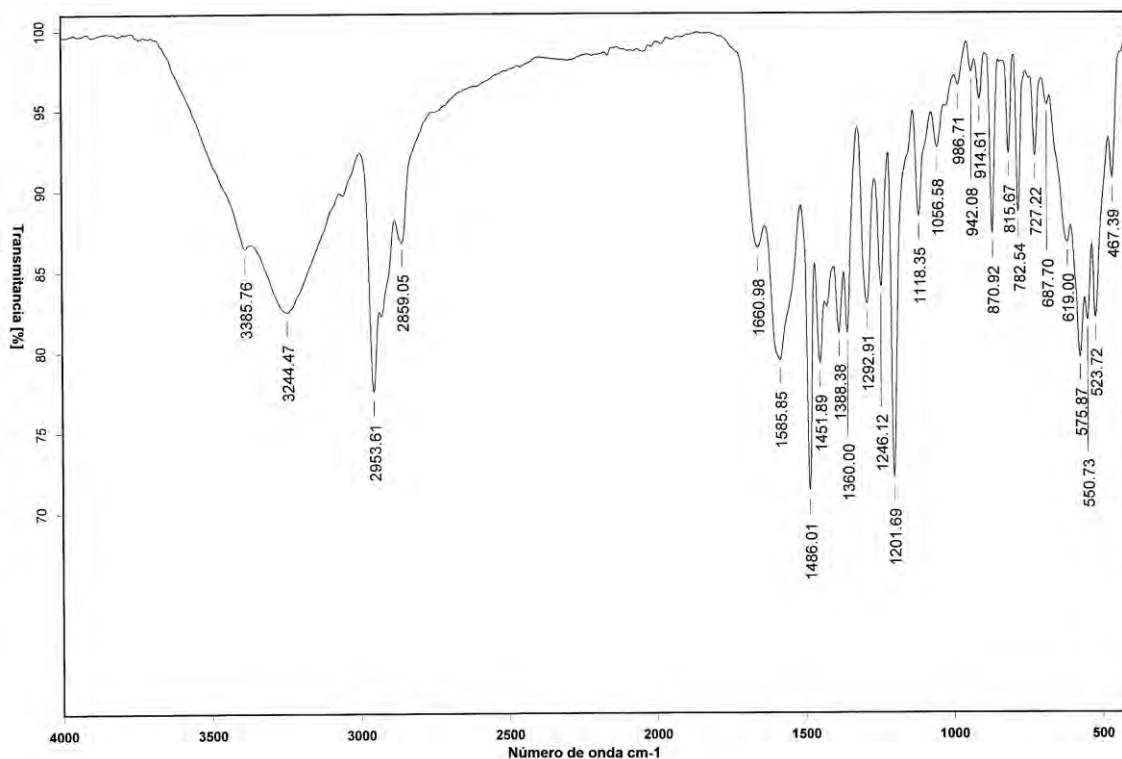


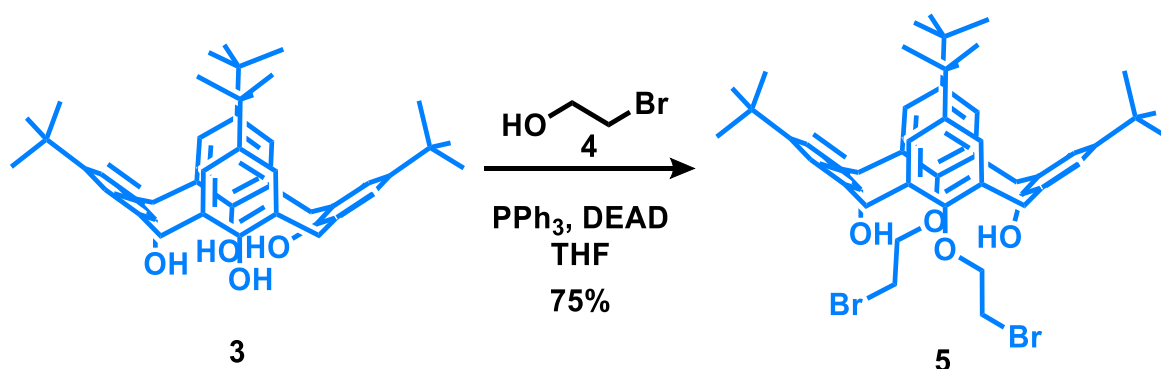
Figura 2. Espectro de FT-IR en pastilla (KBr) del compuesto **3**.

Con base en la presencia de un par de dobletes y del número de señales observadas en el espectro de RMN de ¹H, se concluye que el confórmero obtenido es el que presenta la conformación de cono (u,u,u,u), como lo reportado previamente por Kämmerer.²⁷

6.1.2. Obtención del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 27-bis (2-bromoetoxi)-26, 28-dihidroxi-calix[4]areno

Después de la obtención del *p-ter*-butilcalix[4]areno **3**, se procedió a realizar su modificación mediante una reacción de Mitsunobo; haciendo reaccionar el

compuesto **3** con 2-bromoetanol en presencia de DEAD y PPh₃ en THF. Obteniéndose el respectivo calixareno sustituido en las posiciones 1,3.



Esquema 2. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 27-bis (2-bromoetoxi)-28-dihidroxi-calix[4]areno.

El compuesto **5** fue inicialmente caracterizado por RMN ¹H. En la figura 3 se observan dos singuletes a 0.95 y 1.29 ppm, que corresponden a los hidrógenos de los grupos *ter*-butilo **1** y **7** respectivamente; a 3.33 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 13.1$ Hz correspondiente a los hidrógenos H_a de los metilenos puente. A 3.84 un triplete con una constante de acoplamiento de $J = 6.4$ Hz que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **14** unidos a bromo, a 4.31 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J =$ de 6.4 Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **13** unidos a oxígeno. A 4.31 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 13.1$ Hz que corresponde a los hidrógenos H_b de los metilenos puente. Finalmente, dos singuletes a 6.78 y 7.06 ppm que corresponden a los hidrógenos **4** y **10** respectivamente y un singulete a 6.92 ppm correspondiente a los hidrógenos de los grupos OH.

El compuesto **5** también fue caracterizado por RMN ¹³C. En la figura 4 se observa una señal a 29.4 ppm que corresponde a los carbonos de los metilenos **14** unidos a bromo, a 31.1 ppm una señal correspondiente a los carbonos de los metilos **1**, a 31.8 ppm una señal asignada a los carbonos de los metilos **7**. A 31.8 ppm una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos puente. A 34.0 y 34.1 ppm

aparecen dos señales que corresponden a los carbonos cuaternarios de los grupos *ter*-butilo **8** y **2** respectivamente; a 76.5 ppm se encuentra la señal de los carbonos de los metilenos **13** unidos a oxígeno. En la región de carbonos aromáticos, se observan dos señales a 125.2 y 125.8 ppm que corresponden a los carbonos **10** y **4**. En la sección comprendida de 127 a 148 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos *ipso* a los metilenos puente y los grupos *ter*-butilo. Por último, a 149.5 ppm se observa la señal asignada a los carbonos *ipso* a los grupos 2-bromoetoxi y a 150.6 ppm una señal que corresponde a los carbonos unidos a los grupos OH.

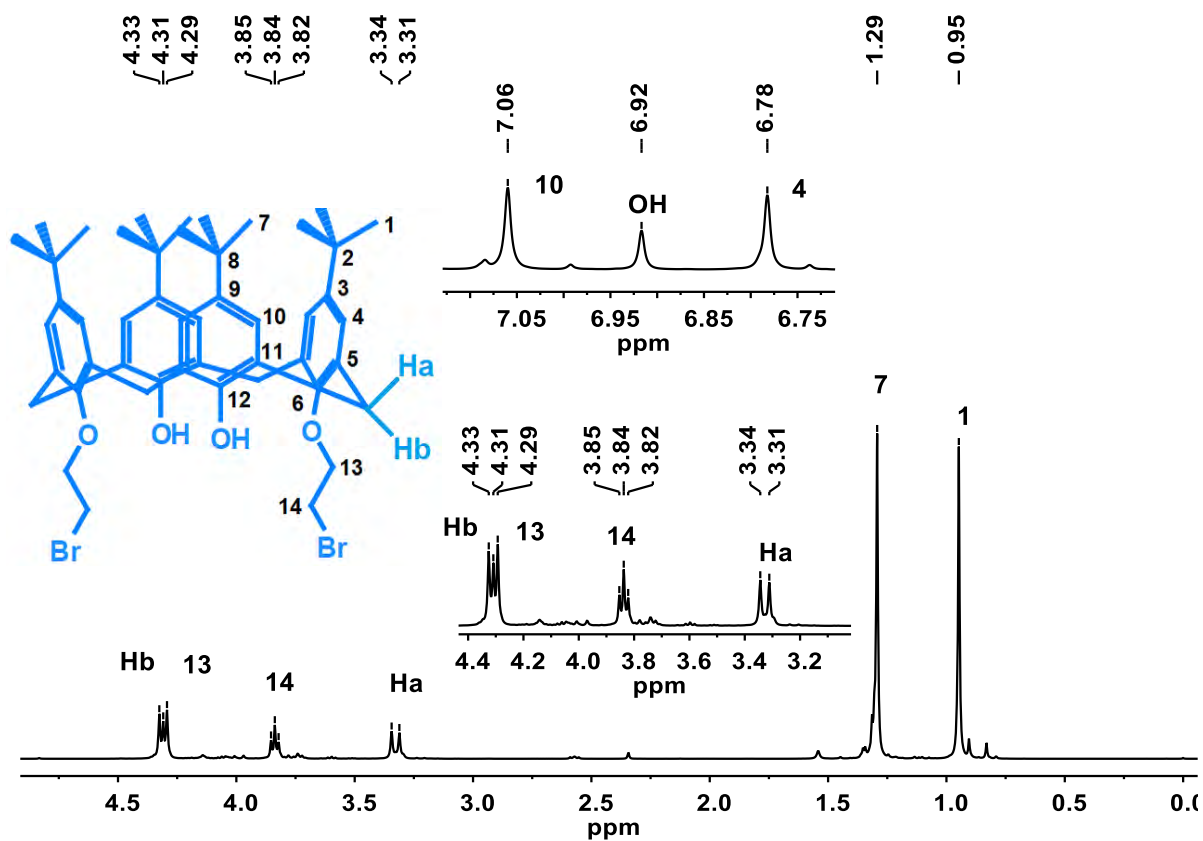


Figura 3. Espectro de RMN ^1H del compuesto **5** (400 MHz, CDCl_3 , 25°C).

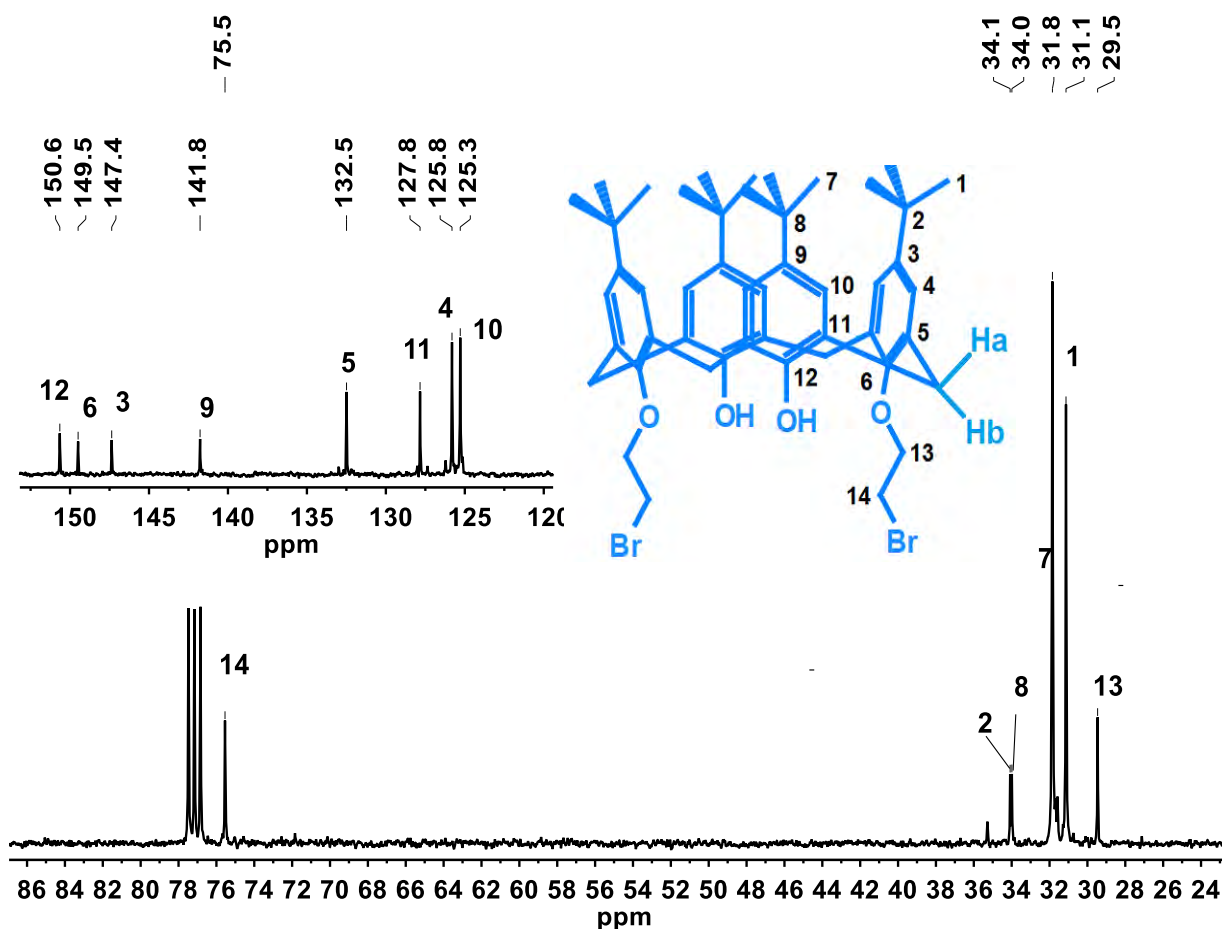
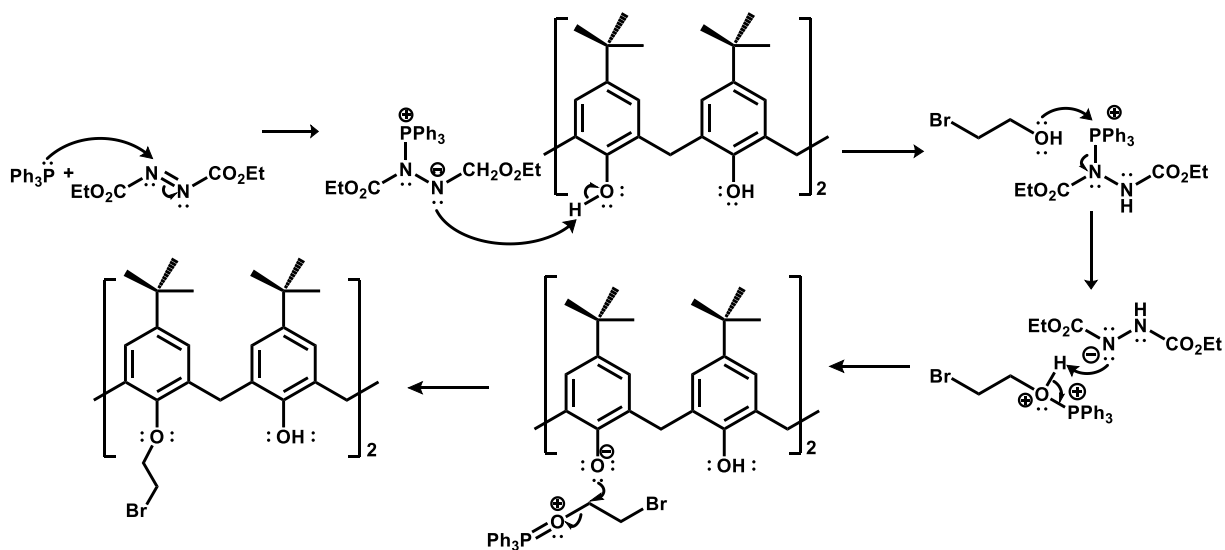


Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **5** (100 MHz, CDCl_3 , 25°C).

Propuesta de mecanismo de reacción

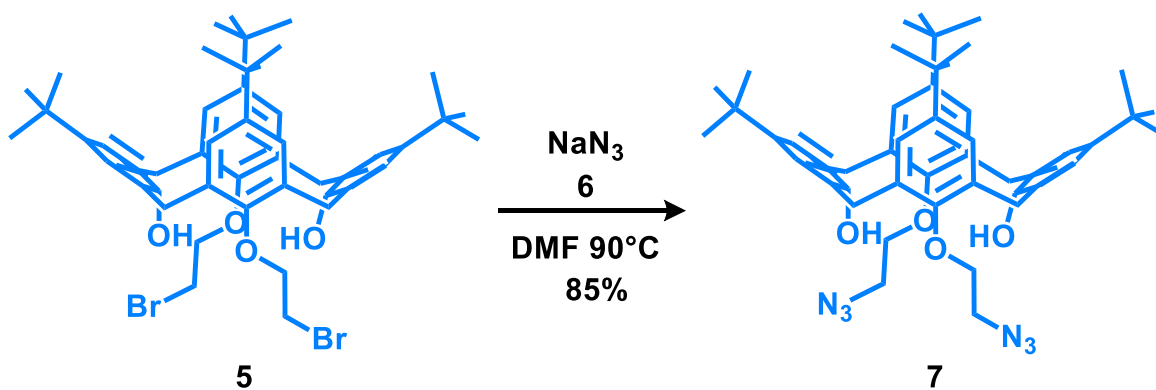
El mecanismo de reacción de Mitsunobu comienza con la reacción entre la PPh_3 y DEAD para dar como resultado un intermediario zwitterionico; este intermediario abstrae el hidrógeno ácido del fenol del *p-ter*-butilxalix[4]areno, dejando una carga negativa sobre el átomo de oxígeno. Posteriormente, el oxígeno del 2-bromoetanol se une al ion fosfonio para obtener una especie electrofílica. Esta especie es atacada por el oxígeno desprotonado del *p-ter*-butilxalix[4]areno por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ para desplazar al ion fosfonio y formar óxido de trifenilfosfina ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) y el compuesto **5**. El mecanismo se muestra en el esquema **3**.



Esquema 3. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación del compuesto **5**.

6.1.3. Obtención del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 27-bis (2-azidoetoxi)-26, 28-dihidroxi-calix[4]areno

La síntesis del compuesto **7** se efectuó por medio de una reacción S_N2 entre el compuesto **5** y azida de sodio en DMF a 90°C .



Esquema 4. Síntesis del 5, 11, 17, 23-tetra (*ter*-butil)-25, 27-bis (2-azidoetoxi)-28-dihidroxi-calix[4]areno.

En la figura 5 se presenta el espectro de FT-IR del compuesto **7**; en el cual se observa una banda a 3439 cm^{-1} que corresponde a las vibraciones de los grupos hidroxilos. A 2959 , 2906 y 2868 cm^{-1} aparecen las bandas correspondientes a las vibraciones C-H de los grupos CH_3 y CH_2 , una banda a 2107 cm^{-1} que corresponde a los estiramientos del grupo azida. También se observa una banda a 1484 cm^{-1} característica de los grupos metilo y a 1387 , 1361 y 1239 cm^{-1} se encuentran las bandas que indican la presencia de los grupos *ter*-butilo en la molécula

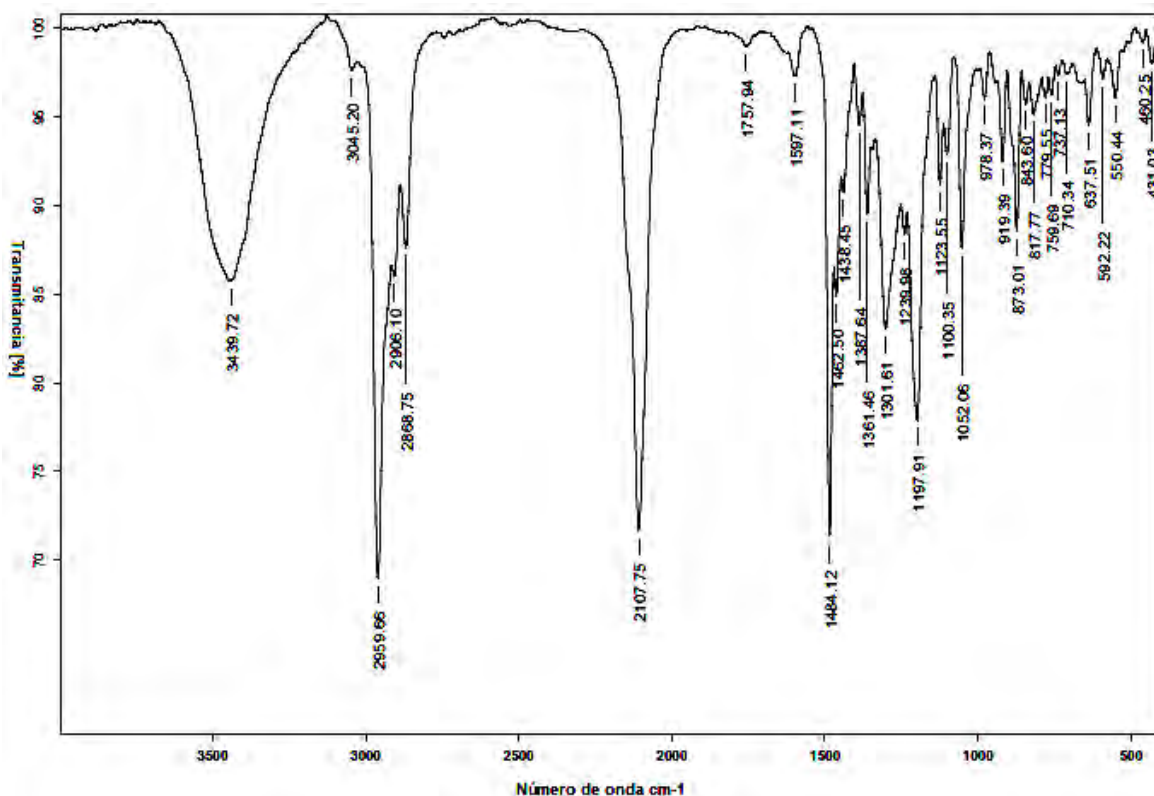


Figura 5. Espectro de FT-IR en pastilla (KBr) del compuesto **7**.

La obtención del compuesto **7** fue confirmada por espectrometría de masas mediante ionización DART. En la figura 6 se muestra el espectro de masas del compuesto **7**, en donde se observa un pico a 788 m/z correspondiente al ion molecular $[\text{M}+1]$ del calixareno **7**.

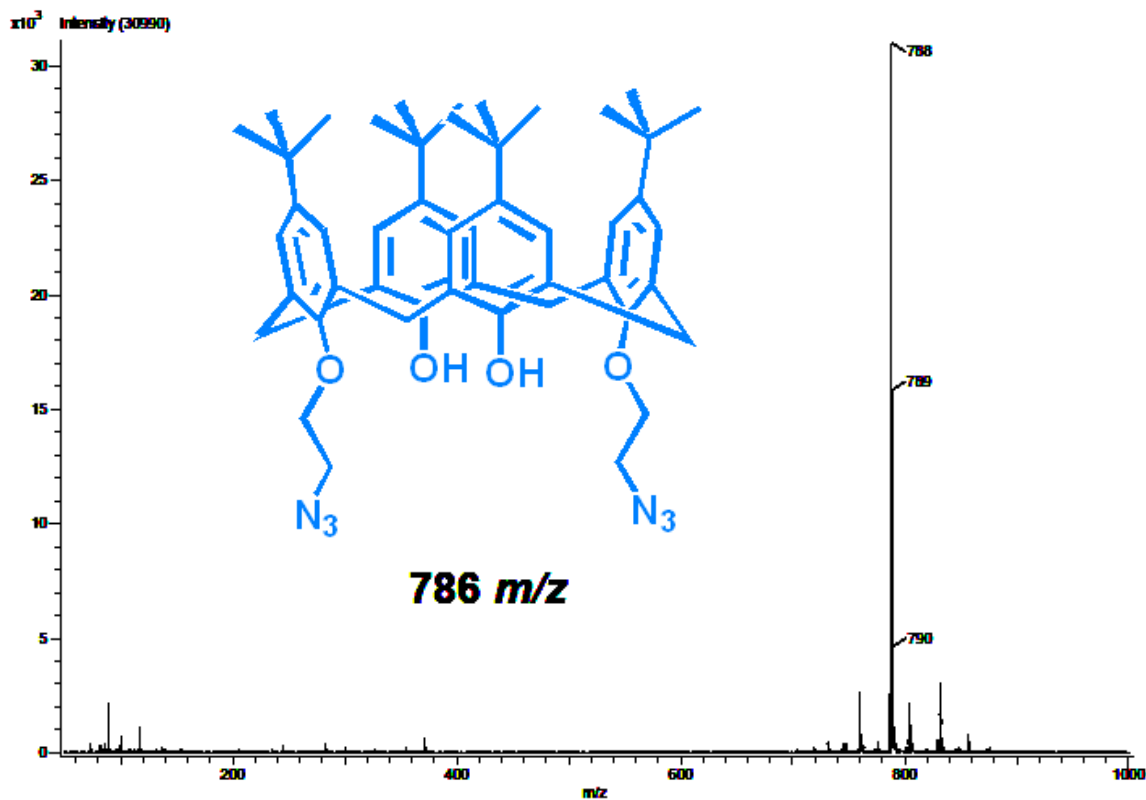
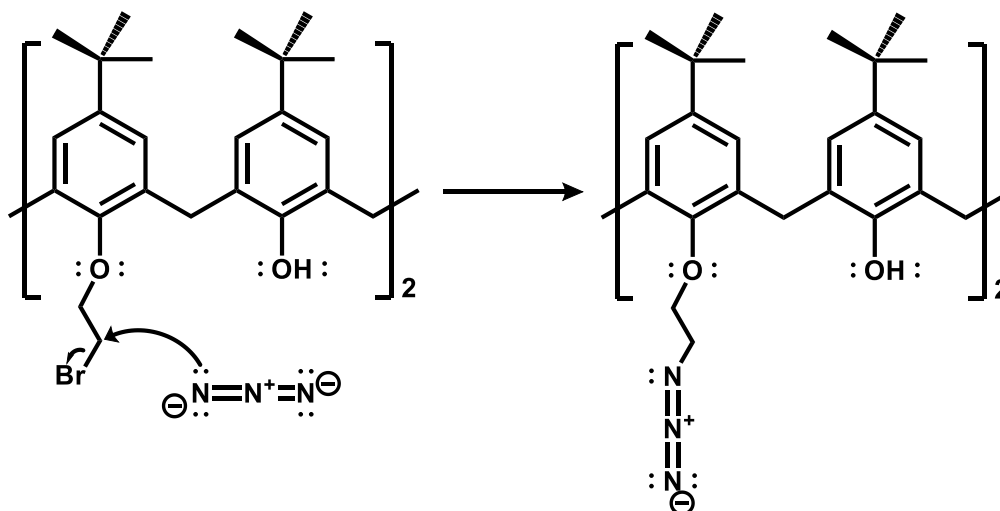


Figura 6. Espectro de masas DART del compuesto 7.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción ocurre mediante una sustitución bimolecular (S_N2) por parte del grupo azida sobre el carbono unido al bromo, dando como resultado el compuesto 7 y bromuro de sodio. El mecanismo se muestra en el esquema 5.

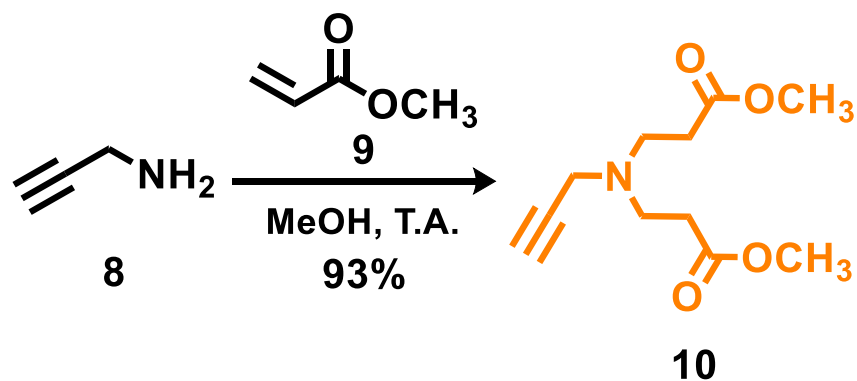


Esquema 5. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación del compuesto 7.

Con base en los resultados de RMN ^1H , ^{13}C , espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas, se confirmó la obtención de los compuestos **3**, **5** y **7**. Además, la presencia de un solo par de dobletes en el espectro de RMN ^1H , indica que los compuestos **5** y **7** corresponden a los derivados 1,3-disustituidos y además, presentan la conformación de cono en disolución.

6.1.4. Obtención del dendrón de G 0.5 (compuesto 10)

Una vez obtenido el calixareno sustituido en las posiciones 1,3 con grupos azida, se comenzó con la síntesis de los dendrones de G 0.5 y G1.0. Para la síntesis del compuesto **10** se realizó una reacción de adición tipo Michael entre la propargilamina **8** y el acrilato de metilo **9**.



Esquema 6. Síntesis del dendrón de G 0.5.

El compuesto **10** fue caracterizado inicialmente por RMN ¹³C. En la figura 6 se presenta el espectro de RMN ¹³C del compuesto **10**, en el cual se observa una señal a 33.0 ppm que corresponde a los metilenos **5** unidos a los grupos carbonilo, a 42.0 ppm una señal correspondiente al metileno **3** proveniente de la propargilamina, a 49.0 ppm una señal asignada a los metilenos **4** unidos a nitrógeno y a 51.7 ppm una señal que corresponde a los metilos **7** unidos a oxígeno. Asimismo, se observan dos señales a 73.4 ppm y 78.2 ppm correspondientes al metino **1** y el carbono cuaternario **2** del alquino terminal. Por último, a 172.8 ppm se encuentra una señal perteneciente al grupo carbonilo **6**.

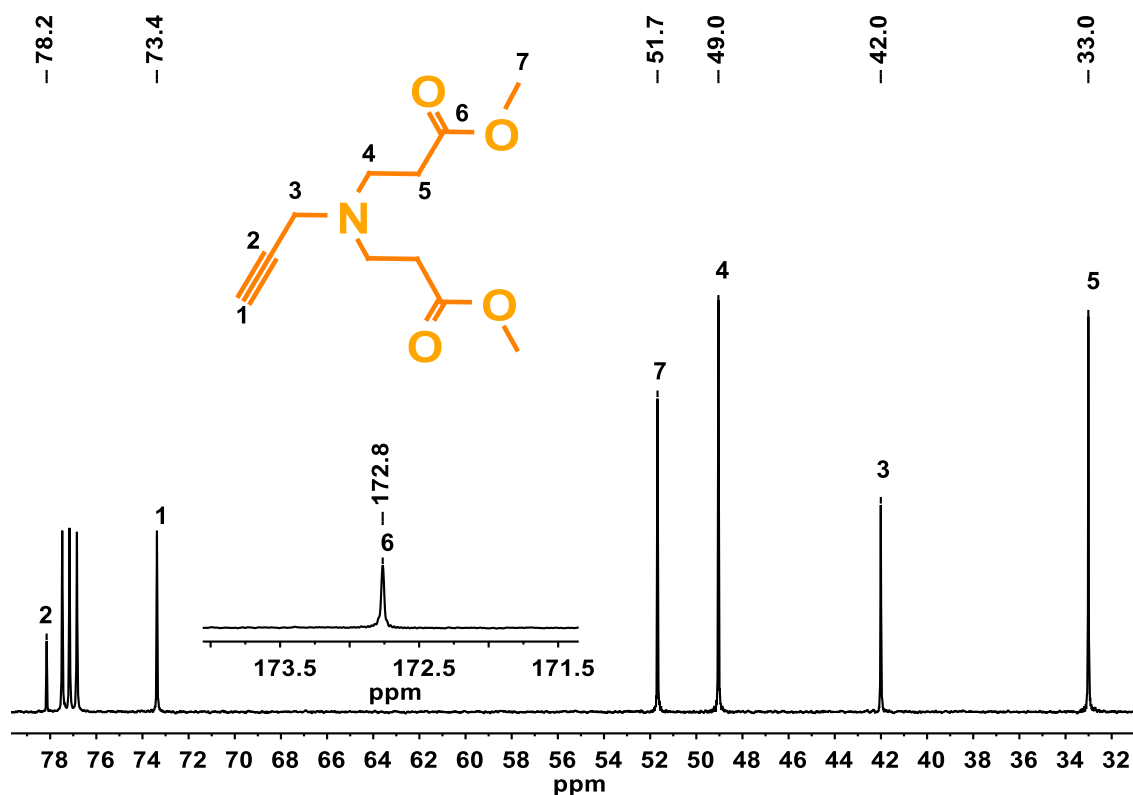


Figura 7. Espectro de RMN ¹³C del compuesto **10** (100 MHz, CDCl₃, 25°C).

Por otro lado, el compuesto **10** también fue caracterizado por espectrometría de masas IE (impacto electrónico). En la figura 8 se muestra el espectro de masas del compuesto **10**, en donde se observa un pico a 227 *m/z* correspondiente al ion molecular del compuesto **10**.

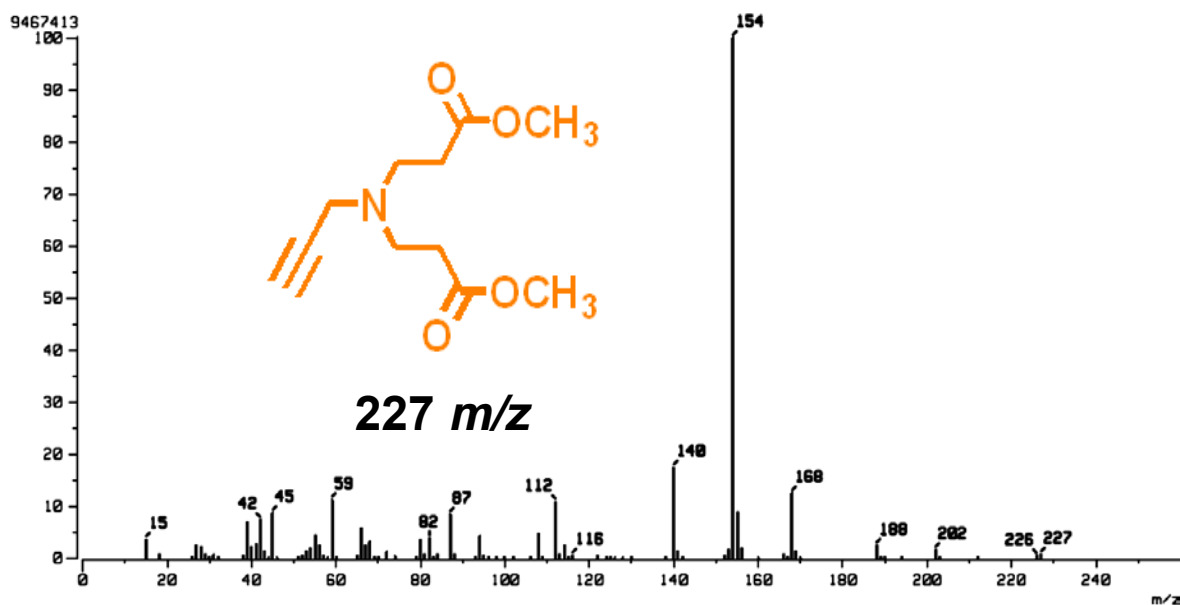
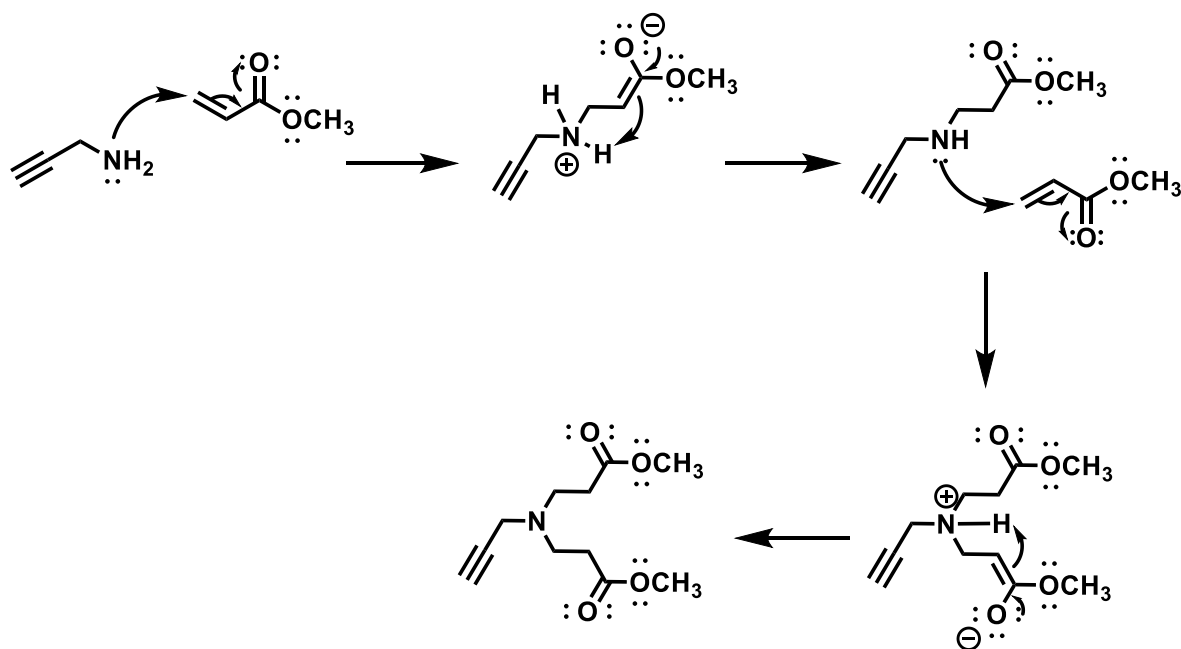


Figura 8. Espectro de masas IE del compuesto **10**.

Propuesta de mecanismo de reacción

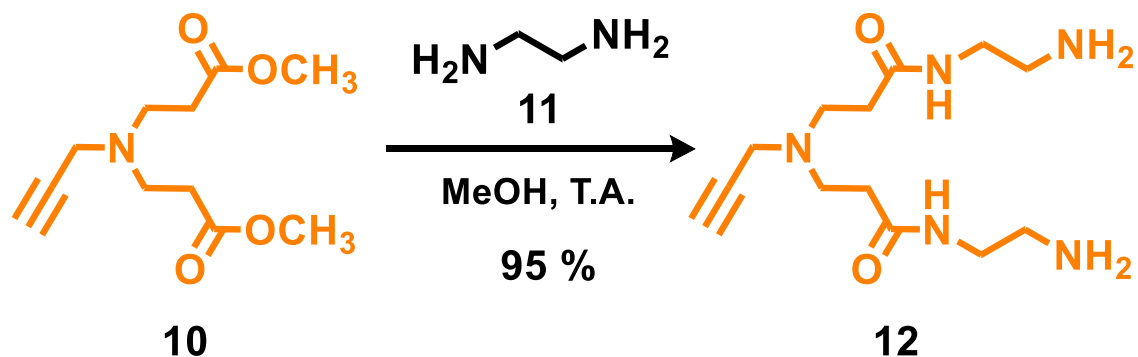
El mecanismo de reacción comienza con la adición de la amina de la propargilamina al doble enlace del acrilato de metilo por medio de una adición 1,4, desplazando el par de electrones hasta el oxígeno del grupo carbonilo. Posteriormente, el par de electrones regresa y el carbono α abstrae el hidrógeno de la amina protonada a través de una reacción intramolecular. El procedimiento se repite dos veces para obtener el compuesto **10**. El mecanismo se muestra en el esquema 7.



Esquema 7. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación del compuesto **10**.

6.1.5. Obtención del dendrón de G 1.0 (compuesto 12)

La síntesis del dendrón de G 1.0 se llevó a cabo por medio de una reacción de aminólisis utilizando el dendrón de G 0.5 y etilendiamina **11** en metanol.



Esquema 8. Síntesis del dendrón de G 1.0.

El compuesto **12** fue caracterizado inicialmente por RMN ^1H . En la figura 9 se observa una señal ancha a 1.85 ppm que corresponde a los hidrógenos de las aminas primarias, a 2.27 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J = 2.4$

Hz correspondiente al metino **1** del alquino terminal, a 2.38 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J = 6.0$ Hz que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **4** unidos al grupo carbonilo. También se observa un triplete a 2.80 ppm con una constante de acoplamiento $J = 5.8$ Hz asignado a los hidrógenos de los metilenos **7** unidos a las aminas terminales; a 2.84 un triplete con una constante de acoplamiento $J = 6.0$ Hz que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **3** unidos a la amina terciaria. Asimismo, se observa un cuarteto a 3.28 ppm con una constante de acoplamiento $J = 5.9$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **6** unidos a los nitrógenos de los grupos amida, un doblete a 3.43 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 2.4$ Hz que corresponde a los hidrógenos del metileno **3** proveniente de la propargilamina y finalmente un triplete a 7.51 ppm con una constante de acoplamiento $J = 5.2$ Hz asignada a los hidrógenos de los grupos amida **5**.

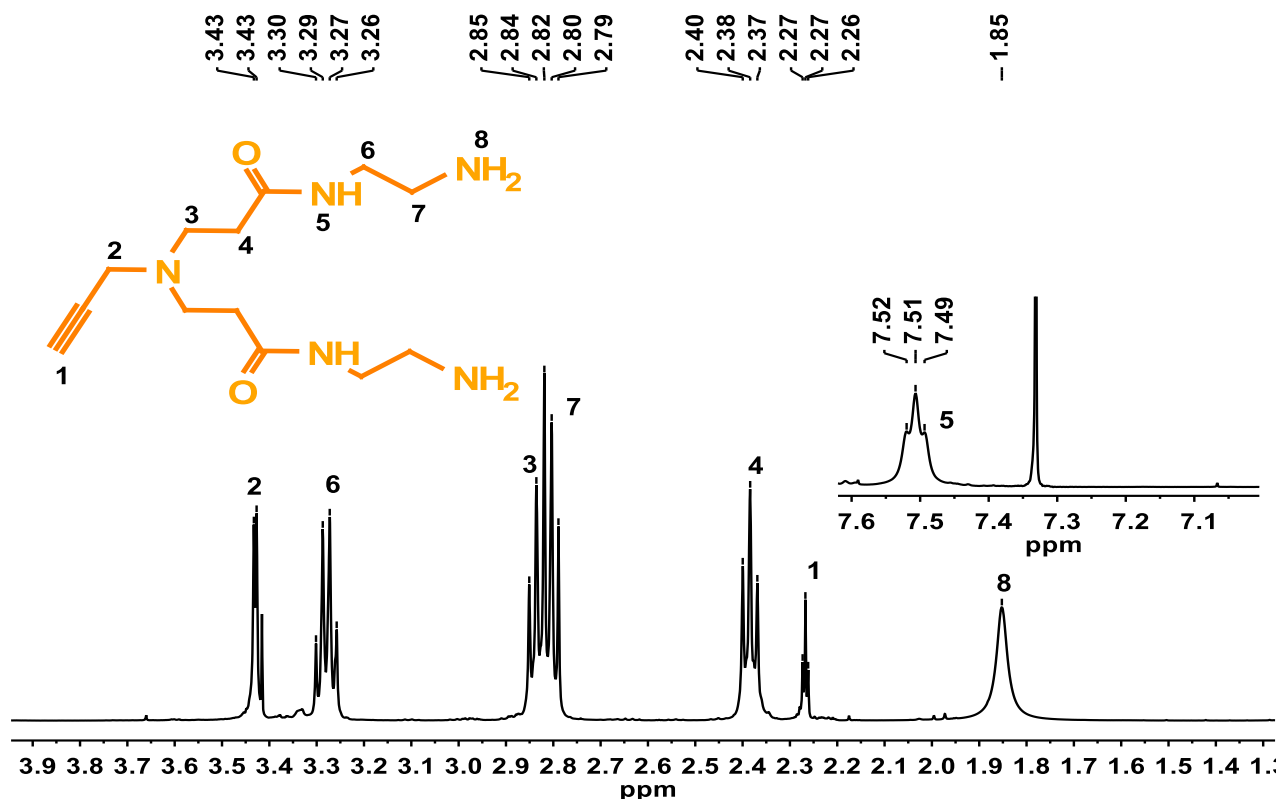


Figura 9. Espectro de RMN ^1H del compuesto **12** (400 MHz, CDCl_3 , 25°C).

De igual manera, el compuesto **12** fue caracterizado por espectrometría de masas IE (impacto electrónico). En la figura 10 se muestra el espectro de masas del compuesto **12**, en el que se observa un pico a 283 m/z correspondiente al ion molecular del compuesto **12**.

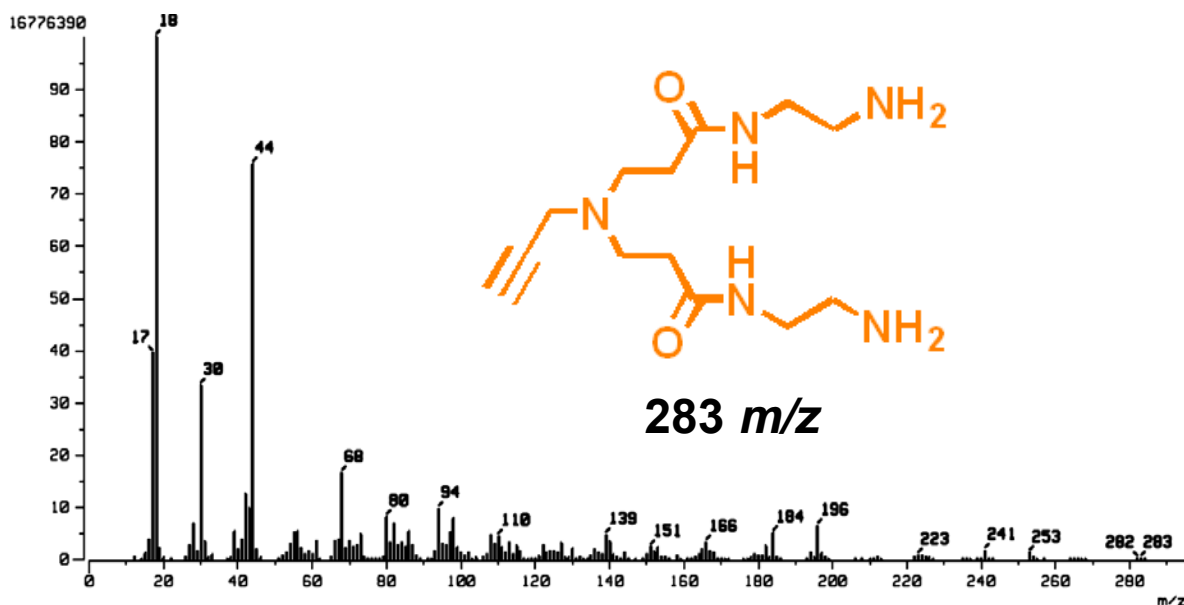
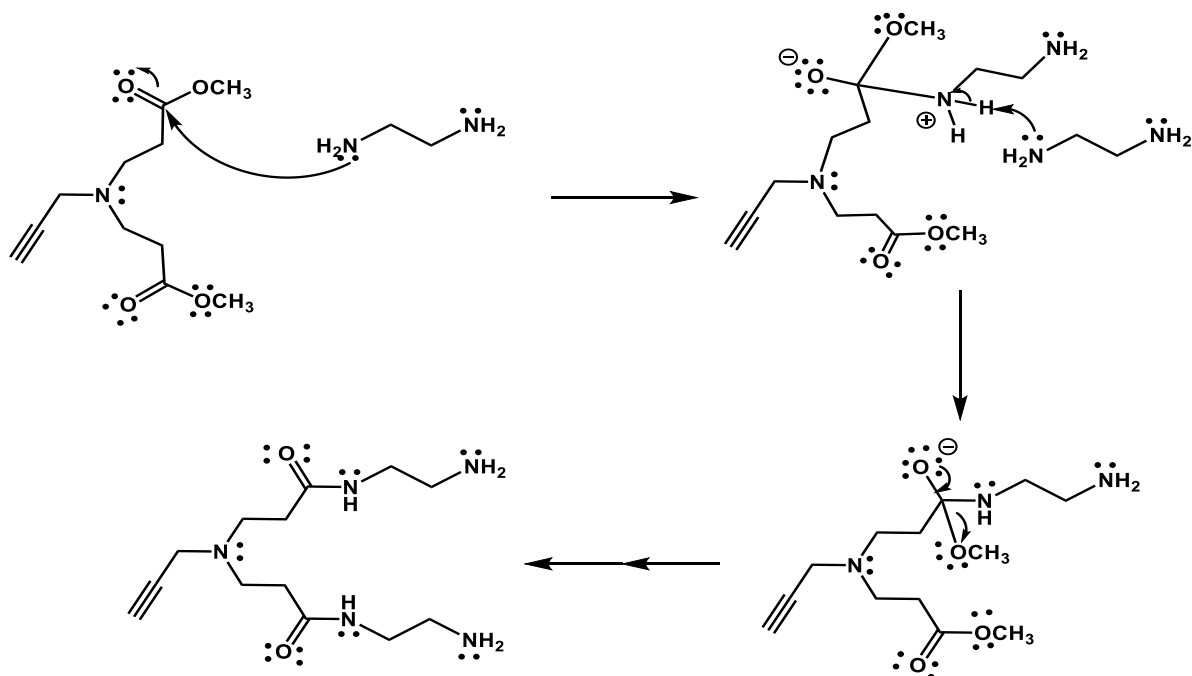


Figura 10. Espectro de masas IE del compuesto **12**.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción inicia con el ataque de la etilendiamina a los grupos éster del dendrón de G 0.5 para formar un intermediario tetraédrico. Después, otra molécula de etilendiamina abstrae un hidrógeno de la amina cuaternaria, este paso se repite un vez más. Posteriormente, el oxígeno regresa el par de electrones para regenerar el doble enlace carbono-oxígeno, desplazando el grupo metóxilo para dar como resultado el compuesto **12**. El mecanismo se muestra en el esquema 9.

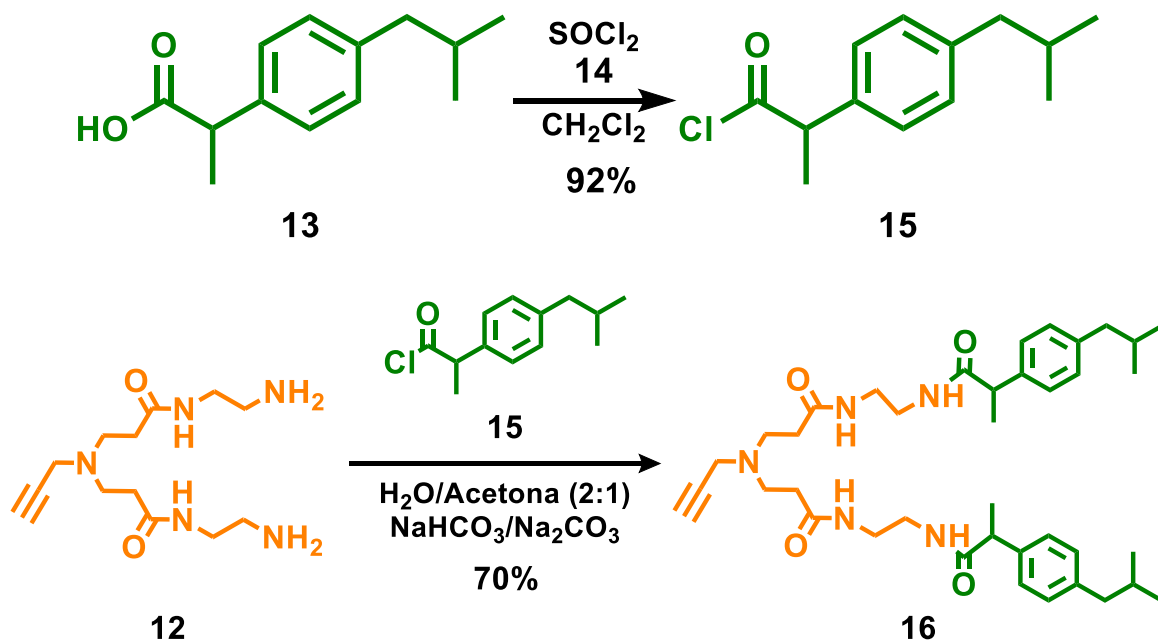


Esquema 9. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación del compuesto **12**.

6.1.6. Obtención del dendrón de G 1.0 conjugado con ibuprofeno

Después de la obtención del dendrón de G 1.0; se procedió a realizar la unión de este con dos fármacos diferentes: ibuprofeno y cloramucilo. Para lo cual, se realizó la modificación del ibuprofeno al convertirlo en su respectivo cloruro de acilo y posteriormente, hacerlo reaccionar con el dendrón de G 1.0 en un medio básico, utilizando como disolvente una mezcla de agua/acetona.

A partir de los resultados de RMN ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas se confirmó la obtención del dendrón de primera generación con 2 grupos amino terminales.



Esquema 10. Síntesis del dendrón de G1.0 conjugado con ibuprofeno.

En la figura 11 se presenta el espectro de ^{13}C del compuesto **16**, en el cual se observa una señal a 18.7 ppm correspondiente a los metilos **11** unidos a los carbonos asimétricos, a 22.5 ppm una señal que corresponde a los metilos **18** de los grupos isobutilo, a 30.2 ppm una señal que corresponde a los metinos **17** de los grupos isobutilo, a 33.4 ppm una señal asignada a los metilenos **5** unidos al grupo carbonilo, a 39.3 y 39.9 ppm las señales correspondientes a los metilenos **7** y **8** que se encuentran entre los dos grupos amida; a 40.4 ppm una señal asignada al metileno **3** unido alquino terminal, a 45.1 ppm una señal perteneciente a los metilenos **16** de los grupos isobutilo, a 46.6 un señal que corresponde a los carbonos asimétricos **10** y a 49.3 ppm una señal correspondiente a los metilenos **4** unidos al nitrógeno de la amina terciaria.

Por otra parte, se observa una señal a 73.9 ppm que fue asignada al carbono del metino **1** del alquino terminal y a 77.2 ppm una señal perteneciente al carbono cuaternario **2** del alquino terminal, el cual tiene un desplazamiento químico similar al cloroformo deuterado. En la región de carbono aromáticos, se observa una señal a 127.3 ppm que corresponde a los carbonos **13** en posición *orto* al carbono *ipso* al

centro asimétrico, a 129.5 ppm una señal correspondiente a los carbonos **14** en posición *orto* al carbono *ipso* al grupo isobutilo; asimismo, a 138.7 y 140.7 ppm se observan las señales que corresponden a los carbonos **12** *ipso* al metino y a los carbonos **15** *ipso* al metileno, respectivamente. Finalmente, a 173.1 ppm y 175.9 ppm se encuentran las señales de los dos grupos carbonilo de la molécula.

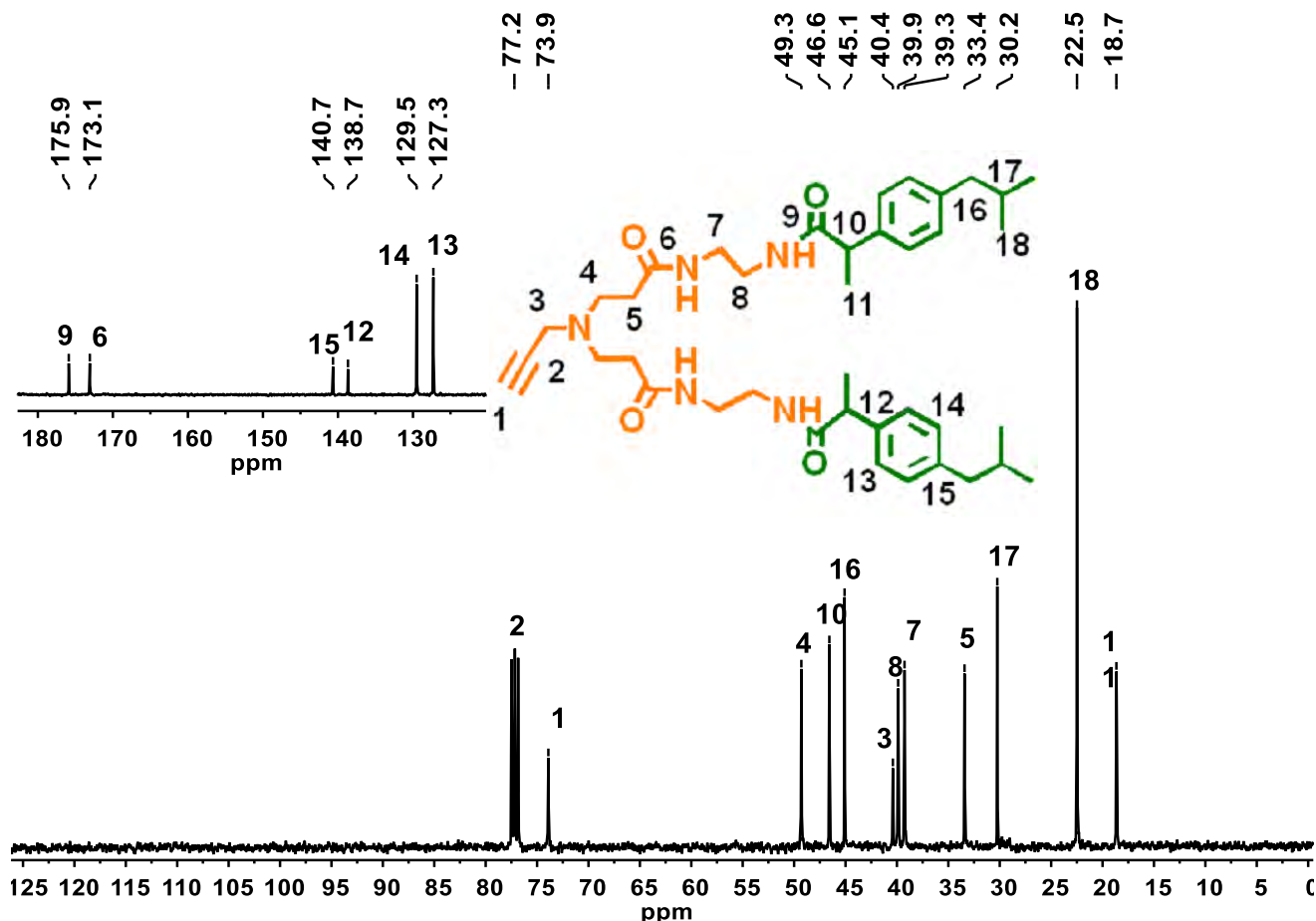


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **16** (100 MHz, CDCl_3 , 25°C).

La obtención del compuesto **16** fue confirmada por espectrometría de masas DART. En la figura 12 se muestra el espectro de masas, en el que se observa un pico a 660 m/z correspondiente al ion molecular $[\text{M}+1]$ del compuesto **16**.

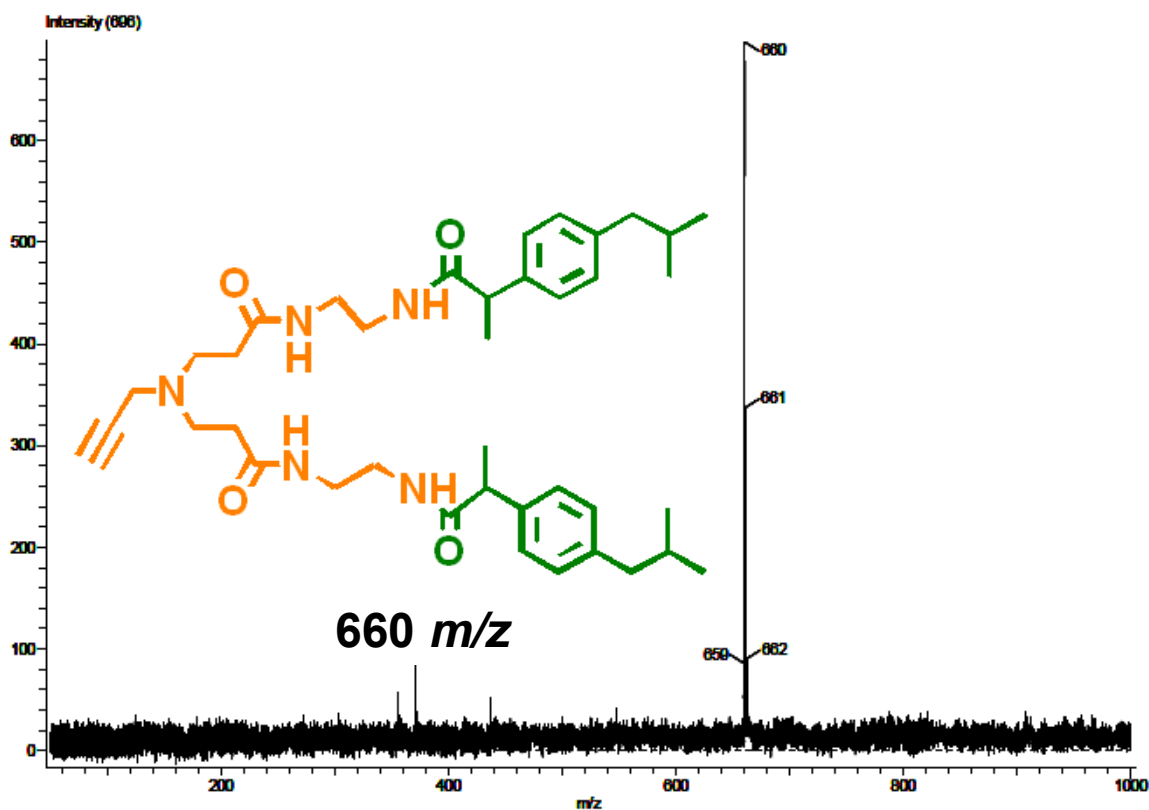
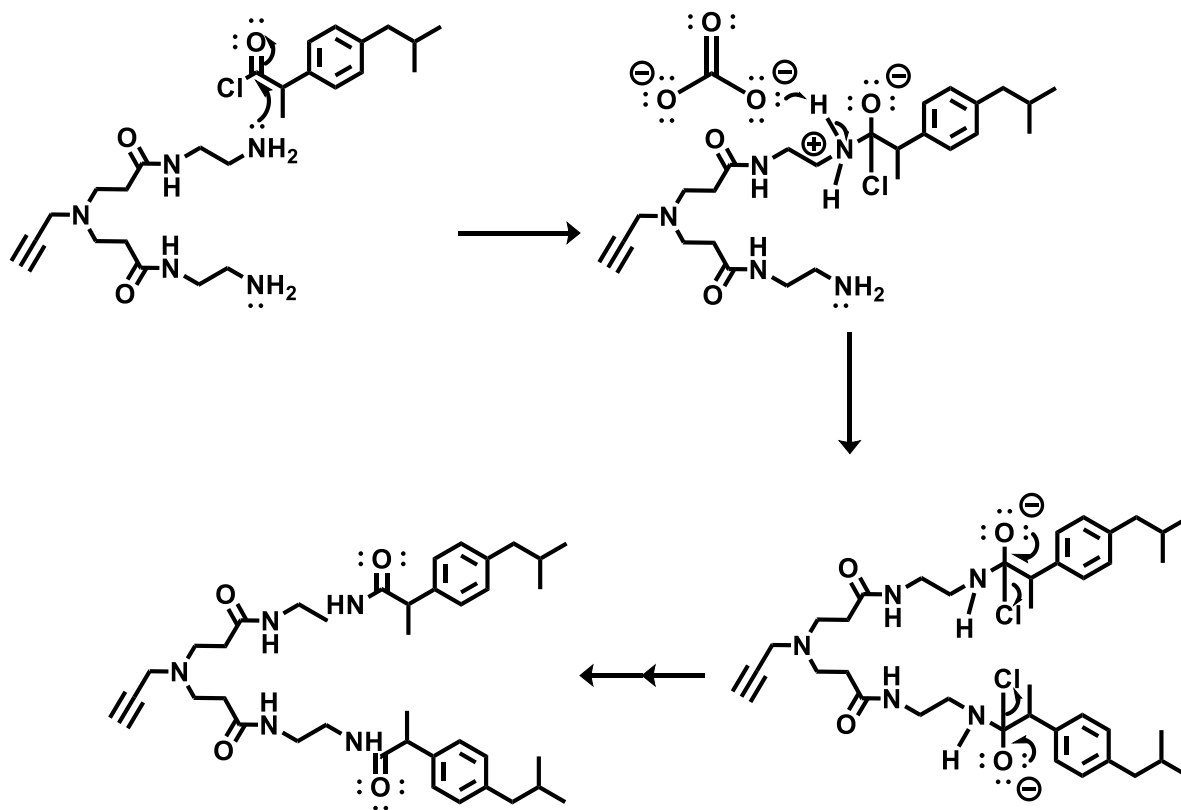


Figura 12. Espectro de masas DART del compuesto 16.

Propuesta de mecanismo de reacción

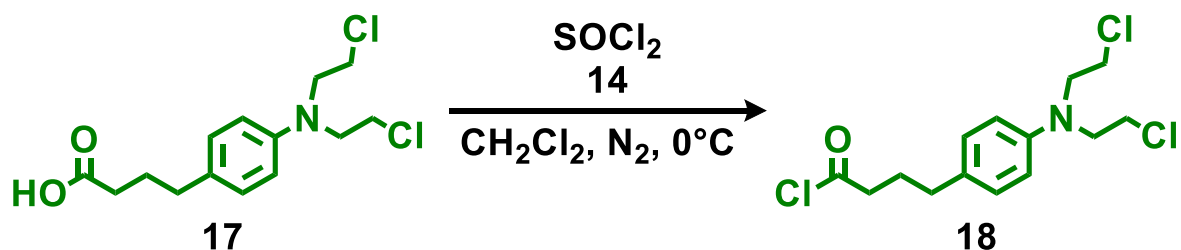
El mecanismo de reacción comienza con la adición de las aminas primarias al cloruro de acilo para formar un intermediario tetraédrico, dejando una carga negativa sobre los átomos de oxígeno. Después, la base inorgánica (Na_2CO_3) abstrae los hidrógenos de las aminas cargadas positivamente. Finalmente, se regeneran los dobles enlaces carbono-oxígeno, eliminando iones cloruro, dando como resultado la amida correspondiente. El mecanismo de reacción se muestra en el esquema 11.

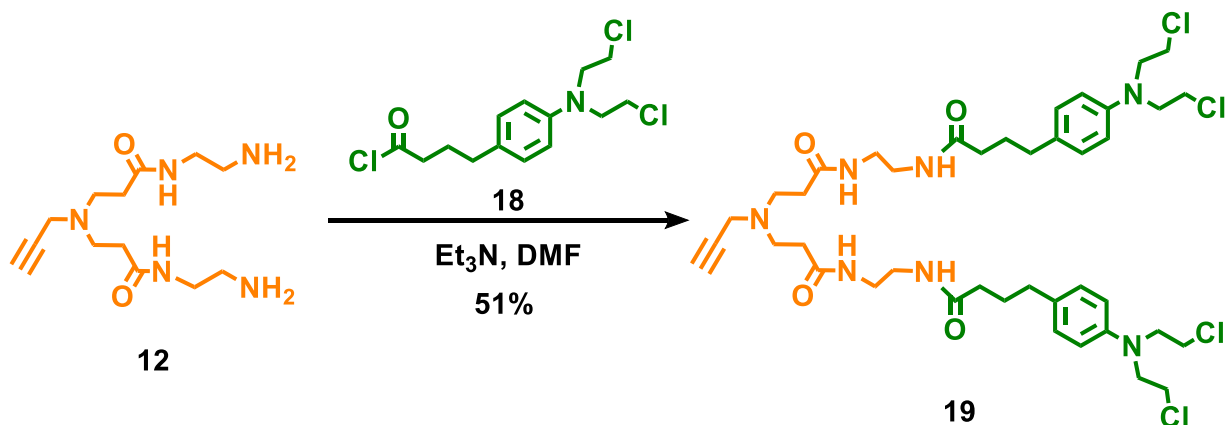


Esquema 11. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 16.

6.1.7. Obtención del dendrón de G 1.0 conjugado con clorambucilo

Para la síntesis del compuesto 19, el clorambucilo fue convertido en su respectivo cloruro de acilo y después se hizo reaccionar con el compuesto 12 en DMF y trietilamina.





Esquema 12. Síntesis del dendrón de G 1.0 conjugado con clorambucilo.

En la figura 13 se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **19**. En el cual se observa un quintuplete a 1.87 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.6$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **10** en posición β al grupo carbonilo del clorambucilo, a 2.20 ppm multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **9** en posición α al grupo carbonilo del clorambucilo y al hidrógeno del metino **1** del alquino terminal; un triplete a 2.31 ppm con una constante de acoplamiento $J = 5.8$ Hz asignado a los hidrógenos de los metilenos **4** unidos al grupo carbonilo del dendrón, un triplete a 2.52 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.6$ Hz perteneciente a los hidrógenos de los metilenos **11** unidos a los anillos aromáticos, un triplete a 2.77 ppm con una constante de acoplamiento $J = 5.8$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **3** unidos al nitrógeno de la amina terciaria, una señal ancha a 3.30 ppm correspondiente al metileno **2** ubicado entre la amina terciaria y el alquino, una señal ancha a 3.34 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **6, 7** que se encuentran entre los dos grupos amidas y dos multipletes a 3.60 ppm y a 3.68 ppm asignados a los metilenos **14** y **15** unidos a cloro y nitrógeno de las cadenas alquil-cloradas, respectivamente.

También se observan dos dobletes a 6.61 y 7.04 ppm con constantes de acoplamiento $J = 8.6$ Hz para cada uno, los cuales corresponden a los hidrógenos

de un sistema A₂B₂ y finalmente, a 7.00 ppm y 7.63 ppm dos señales anchas correspondientes a los hidrógenos de los grupos amida.

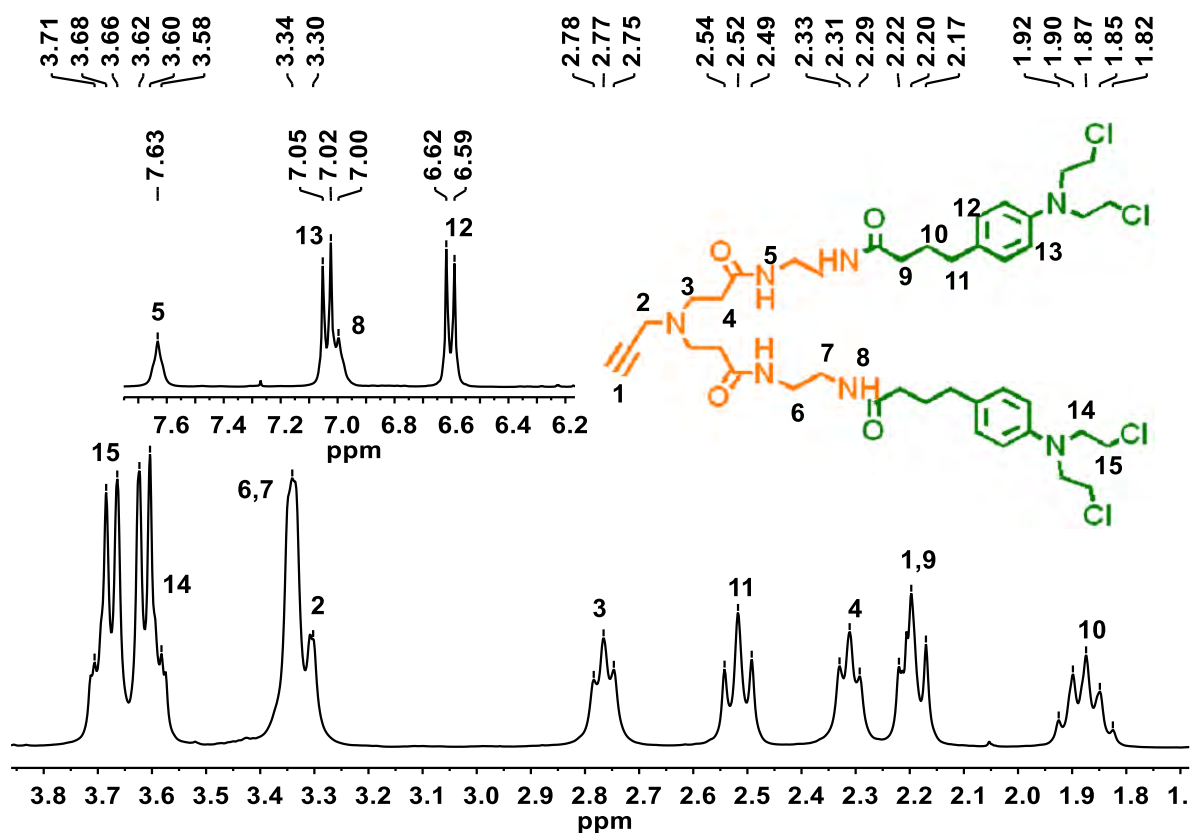


Figura 13. Espectro de RMN ¹H del compuesto **19** (300 MHz. CDCl₃, 25°C).

Asimismo, el compuesto **19** fue caracterizado por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 14 se presenta el espectro de masas, en el que se observa un pico a 856.257 *m/z* correspondiente al ion molecular del compuesto **19**.

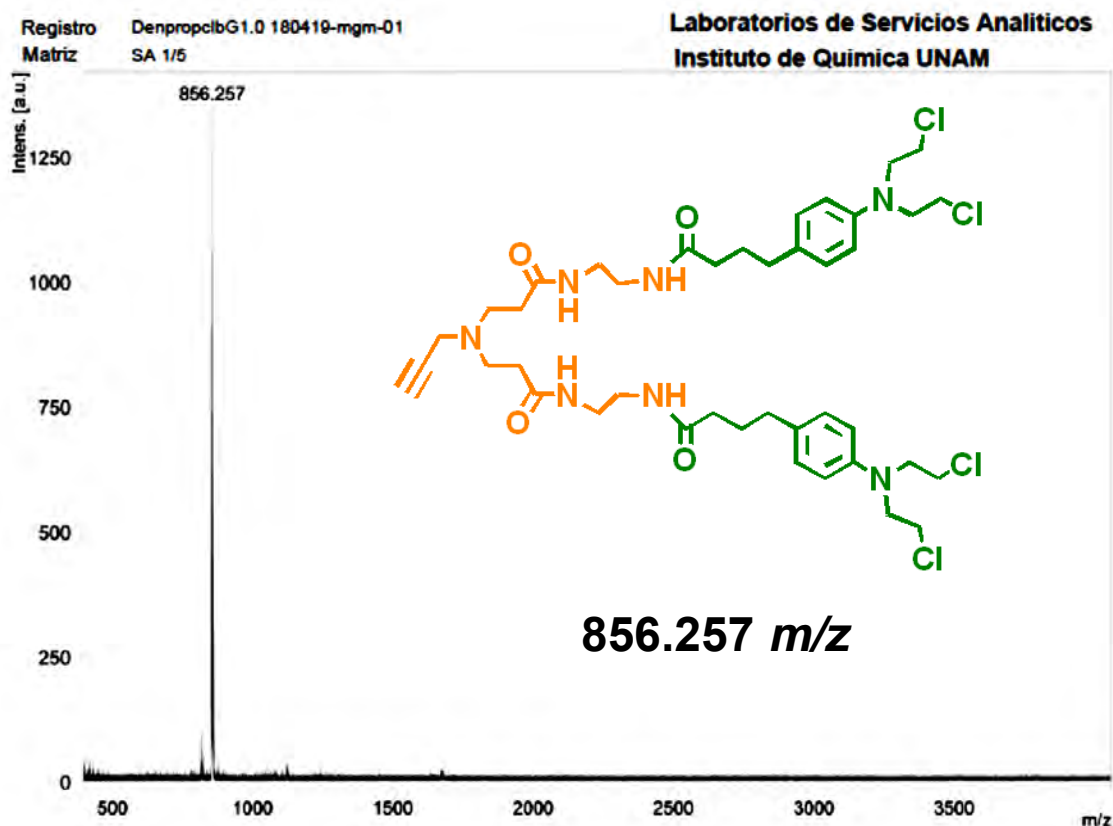
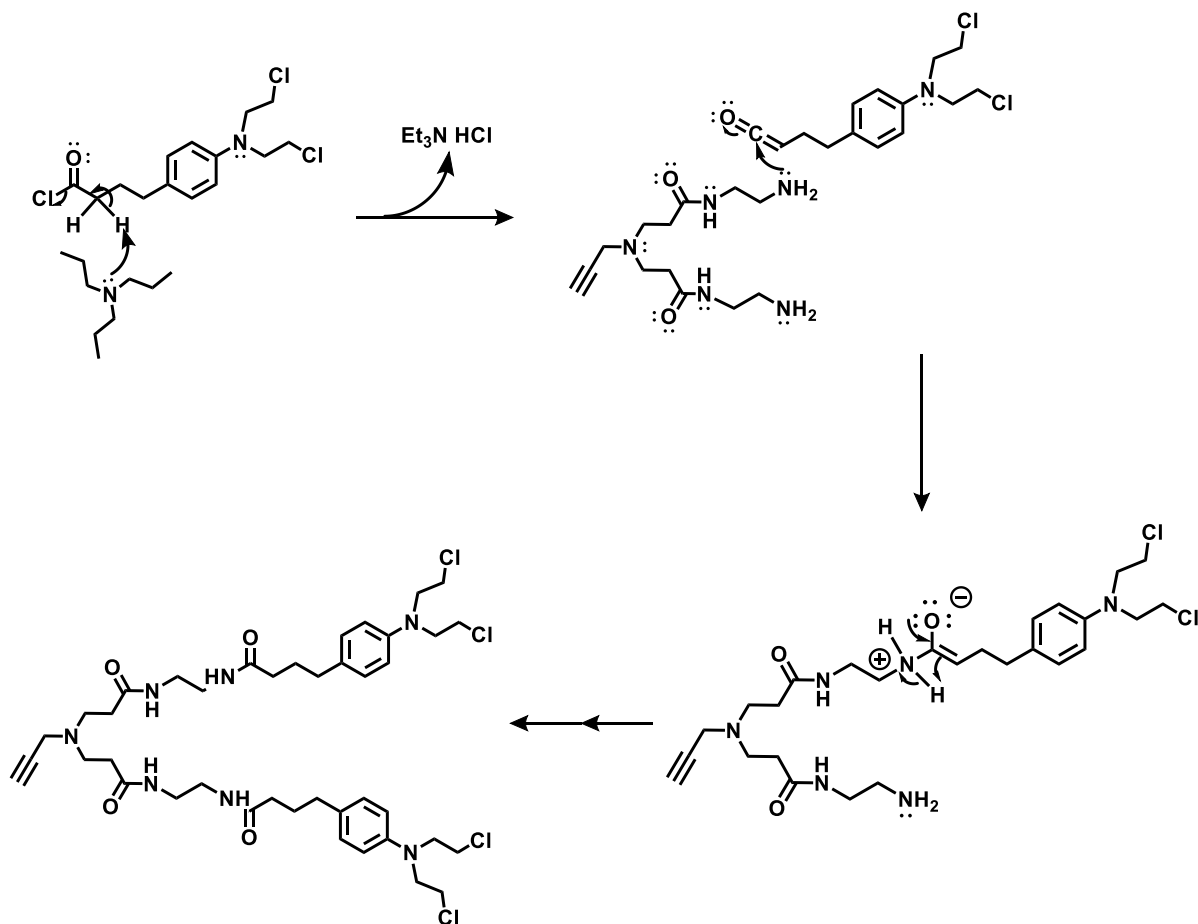


Figura 14. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **19**.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción inicia con la reacción entre la trietilamina y el cloruro del acilo del clorambugilo para formar la respectiva cetena mediante una reacción ácido-base. Después, los pares de electrones de los grupos amino del dendrón de primera generación atacan al carbono del carbonilo, desplazando los pares de electrones de los dobles enlaces. Posteriormente, los pares de electrones regresan para regenerar las dobles ligadura de los grupos carbonilos, provocando la abstracción de los hidrógenos de las aminas cuaternarias a través de una reacción intramolecular para dar como resultado el compuesto **19**.

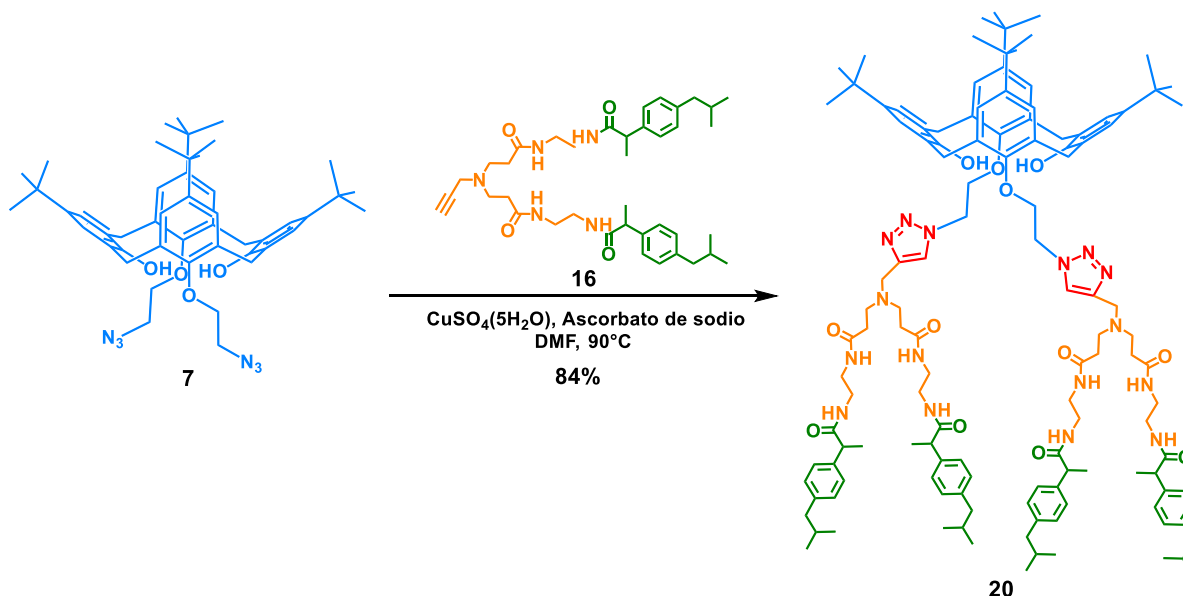
De los resultados de RMN ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas, se confirmó la conjugación del ibuprofeno y el clorambugilo con el dendrón de primera generación con rendimientos moderados.



Esquema 13. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 19.

6.1.8. Obtención del conjugado calixaren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0

Con la obtención del dendrón conjugado con ibuprofeno y clorambucilo, se procedió a realizar la síntesis de los conjugados dendriméricos. Para la síntesis del conjugado con ibuprofeno, se hicieron reaccionar el compuesto 7 y 16, en presencia de sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato de sodio en DMF a 90°C .



Esquema 14. Síntesis del conjugado calixaren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0.

En la figura 15 se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto **20**, en el cual se observa un singulete a 0.86 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilos **1** de los grupos *ter*-butilo, a 0.87 ppm un doblete correspondiente a los hidrógenos de los metilos **29** con una constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz, a 1.28 ppm un singulete asignado a los hidrógenos de los metilos **7** de los grupos *ter*-butilo, a 1.45 ppm un doblete perteneciente a los hidrógenos de los metilos **24** con una constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz y a 1.81 ppm un nonanete que pertenece a los hidrógenos de los metinos de los grupos isobutilo **28** con una constante de acoplamiento $J = 6.7$ Hz.

También, se observa una señal ancha a 2.14 ppm que fue asignada a los hidrógenos de los grupos metilenos **18** unidos a los grupos carbonilo, a 2.40 un doblete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **27** de los grupos isobutilo con una constante de acoplamiento $J = 6.9$ Hz, a 2.51 ppm una señal ancha correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **17** unidos a las aminas terciarias, a 3.24 un multiplete que pertenece a los hidrógenos de los metilenos unidos entre los grupos amida **20**, **21** y los hidrógenos H_a de los metilenos puente y a 3.53 ppm

un cuarteto perteneciente a los hidrógenos de los metinos **23** unidos a los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento $J = 6.5$ Hz.

A 3.71 ppm se observa una señal ancha asignada a los hidrógenos de los metilenos **16** unidos a los anillos triazoles, a 3.90 ppm un doblete que pertenece a los hidrógenos H_b de los metilenos puente con una constante de acoplamiento $J = 12.9$ Hz, a 4.34 ppm un triplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **13** unidos a los oxígenos del calixareno con una constante de acoplamiento $J = 5.0$ Hz y a 4.98 ppm un triplete correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **14** unidos a los nitrógenos de los anillos triazoles con una constante de acoplamiento $J = 5.0$ Hz.

Por último, a 6.36 ppm se encuentra un singulete perteneciente a los hidrógenos de los grupos hidroxilo del calixareno, a 6.67 ppm un singulete asignado a los hidrógenos de los anillos aromáticos **10**, a 6.92 una señal ancha que corresponde a los hidrógenos de los grupos amida **22**, a 7.02 un singulete correspondiente a los hidrógenos aromáticos **4**, a 7.05 y 7.19 ppm dos multipletes que pertenecen a los hidrógenos **26** y **25**, a 7.67 una señal ancha que fue asignada a los hidrógenos de los grupos amida **19** y a 8.22 ppm una señal ancha perteneciente a los hidrógenos de los triazoles **15**.

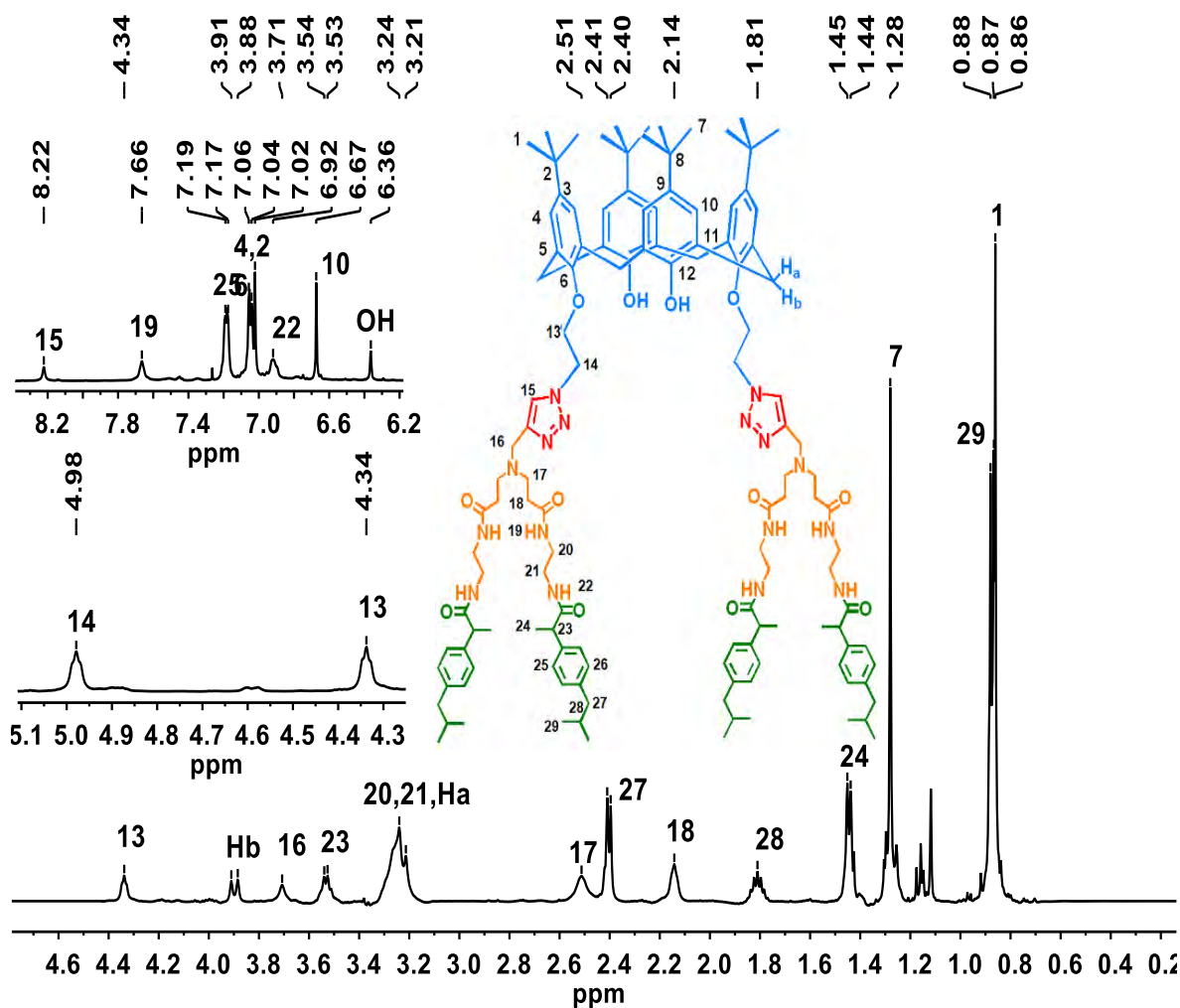


Figura 15. Espectro de RMN ^1H del compuesto **20** (500 MHz, CDCl_3 , 25°C).

La obtención del compuesto **20** fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 16 se presenta el espectro de masas, en el cual se observa un pico a $2109.822\ m/z$ que corresponde al ion molecular $[\text{M}+4]$ del compuesto **20**.

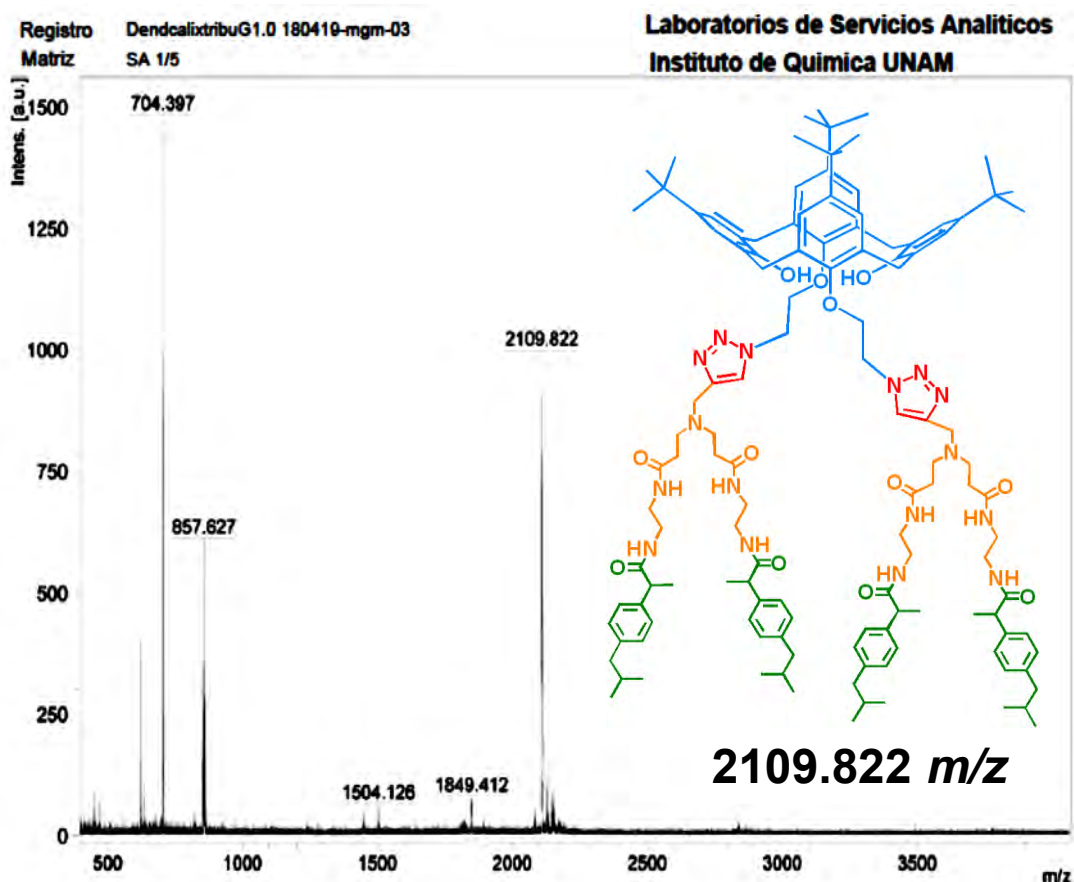
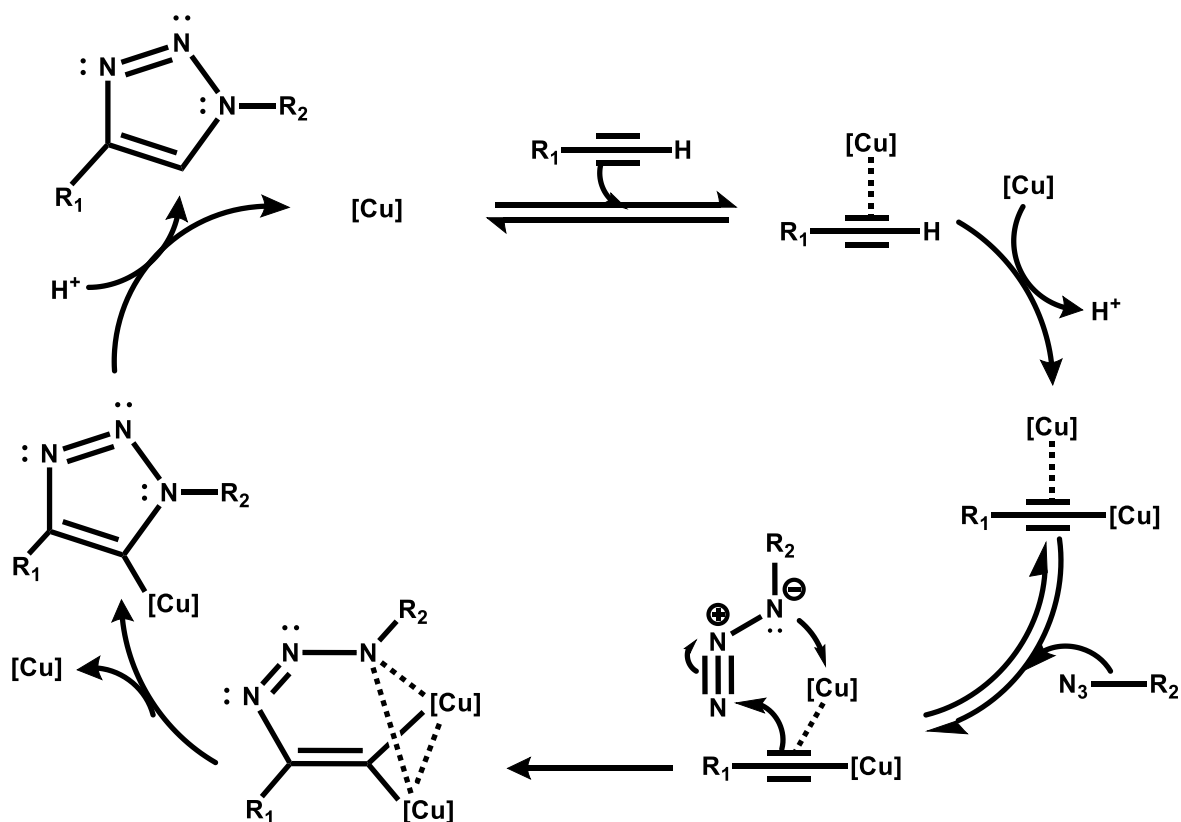


Figura 16. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto 20.

Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción empieza con la coordinación del triple enlace a un átomo de cobre. Posteriormente, otro átomo de cobre se coordina al mismo triple enlace, desplazando al otro átomo de cobre para formar el acetiluro. Después, la azida se enlaza a unos de los átomos de cobre para generar un metalacilo dinuclear de cobre (III), el cual puede ser estabilizado por la presencia de los grupos OH del calixareno, favoreciendo la contracción de anillo para formar el derivado de triazolil cobre y liberando al otro átomo de cobre. Finalmente, el producto de la reacción es liberado a través de una protonólisis, dando como resultado el compuesto 20.



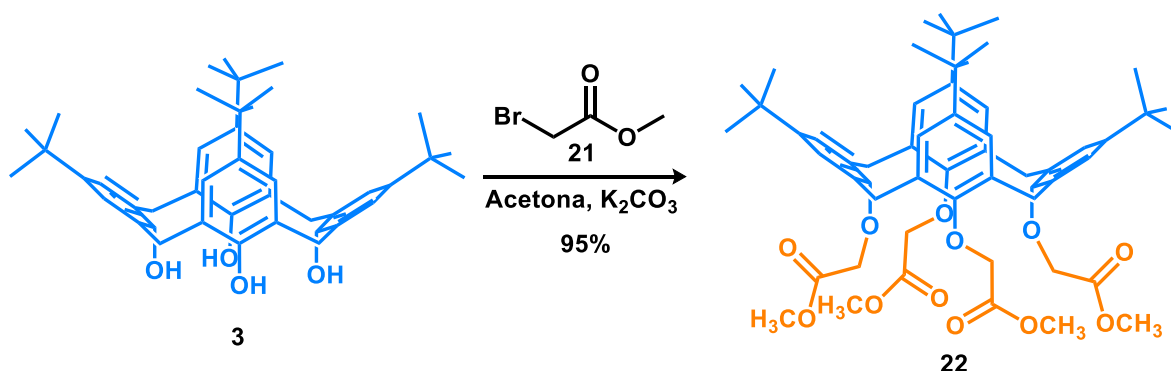
Esquema 15. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 20.

Con base en los resultados de RMN ¹H y espectrometría de masas se confirmó la obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de primera generación, el cual presenta cuatro moléculas de fármaco en la periferia. Asimismo, se corroboró que el dendrímico presenta conformación de cono en disolución, debido a la presencia de un par de dobletes en el espectro de RMN ¹H.

6.2 OBTENCIÓN DE LOS CONJUGADOS CALIX[4]AREN- DEDRÍMERO CON IBUPROFENO Y CLORAMBUCILO POR EL MÉTODO DIVERGENTE

6.2.1. Obtención del calix[4]aren-dendrímero de G 0.5

Por otro lado, se procedió con la síntesis de los conjugados entre los calix[4]aren-dendrímero y los dos diferentes fármacos por el método divergente. Para lo cual, se comenzó con la síntesis del dendrímero de G 0.5, haciendo reaccionar el compuesto **3** con bromoacetato de metilo **21** en presencia de carbonato de potasio en acetona.



Esquema 16. Síntesis del calix[4]aren-dendrímero de G 0.5.

El compuesto **22** fue caracterizado por RMN ¹³C. En la figura 19 se presenta el espectro de RMN ¹³C, en el que se observa una señal a 31.4 ppm correspondiente a los carbonos de los metilos **1** de los grupos *ter*-butilo, a 31.8 ppm una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos puente, a 33.9 ppm una señal asignada a los carbonos cuaternarios **2** del grupo *ter*-butilo, a 51.5 ppm una señal perteneciente a los carbonos de los metilos **10** unidos a oxígeno y a 71.2 ppm una señal correspondiente a los metilenos **8** unidos a oxígeno. También, se observa una señal a 125.5 ppm que corresponde a los carbonos **4** del anillo aromático sin sustituyente, a 133.5 ppm una señal asignada a los carbonos **5 ipso** a los metilenos puente, a 145.4 ppm una señal perteneciente a los carbonos aromáticos **3 ipso** a

los grupos *ter*-butilo, a 152.9 una señal para los carbonos aromáticos unidos a oxígeno y finalmente una señal a 171.1 ppm una señal que pertenece a los carbonos del grupo carbonilo.

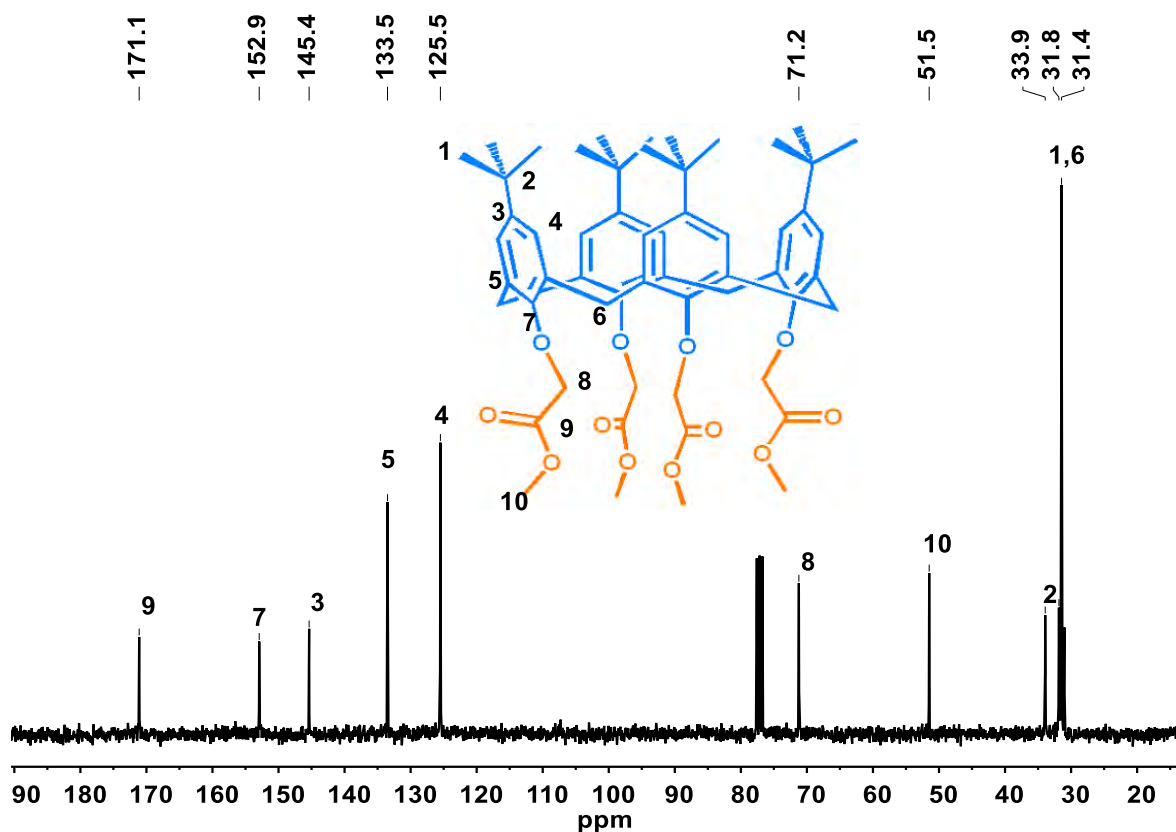


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **22** (75 MHz, CDCl_3 , 25°C).

El compuesto **23** también fue caracterizado por FT-IR, en la figura 20 se muestra el espectro de infrarrojo, en el cual se observan tres bandas a 2955, 2908 y 2866 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones C-H de los grupos metilo y metilenos de la molécula, a 1755 cm^{-1} se observa una banda indicando la presencia del grupo carbonilo y en la región de 1071 a 1300 cm^{-1} se observan una serie de bandas anchas características de un grupo éster.

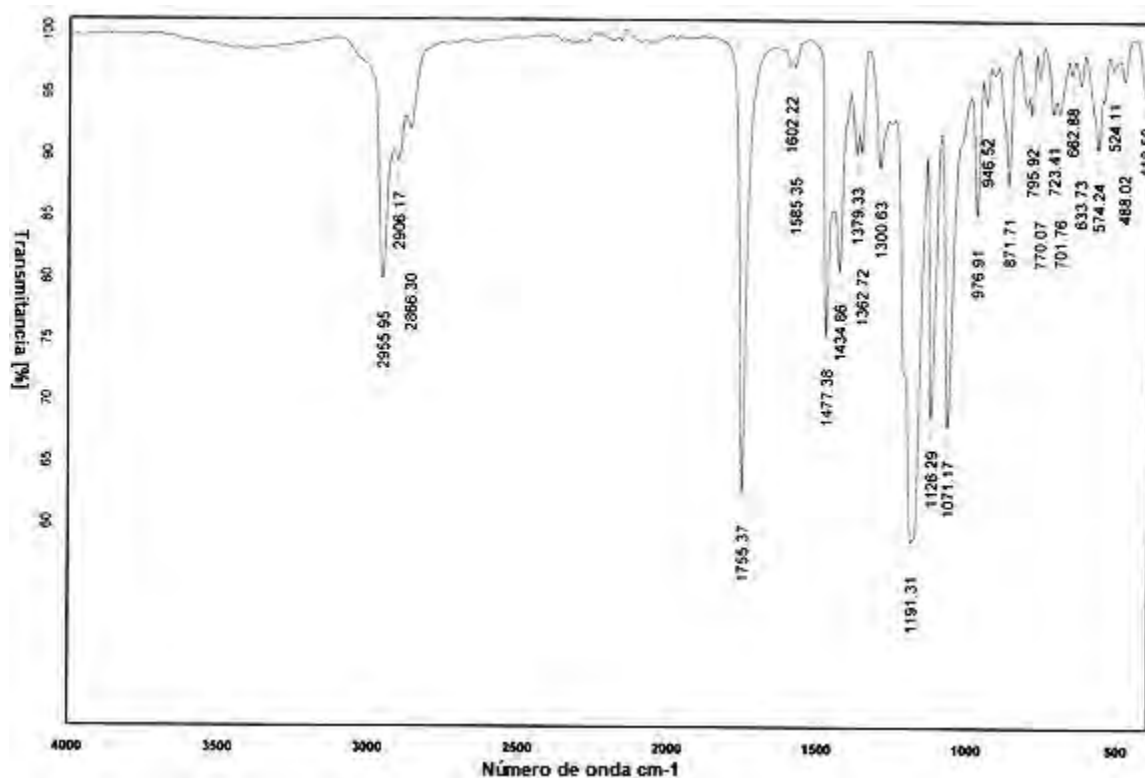
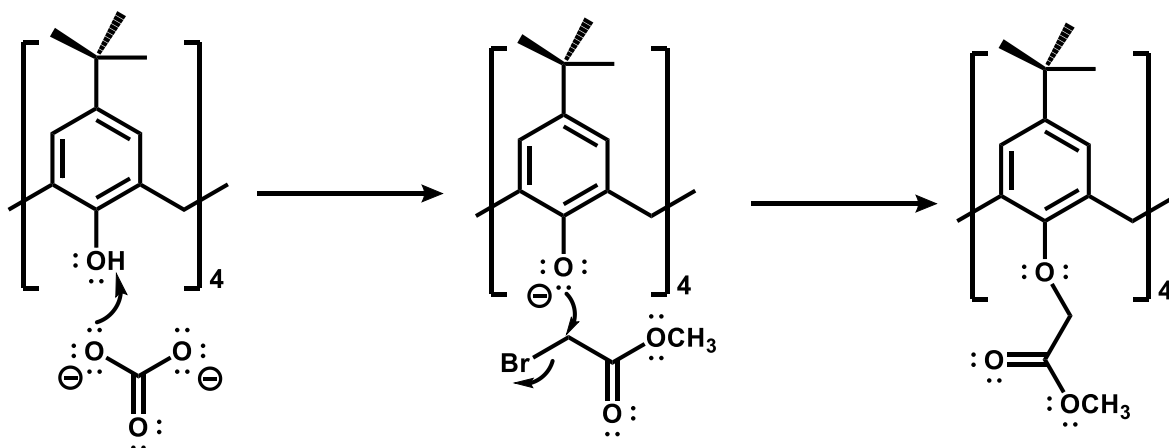


Figura 18. Espectro de FT-IR del compuesto 22.

Propuesta de mecanismo de reacción

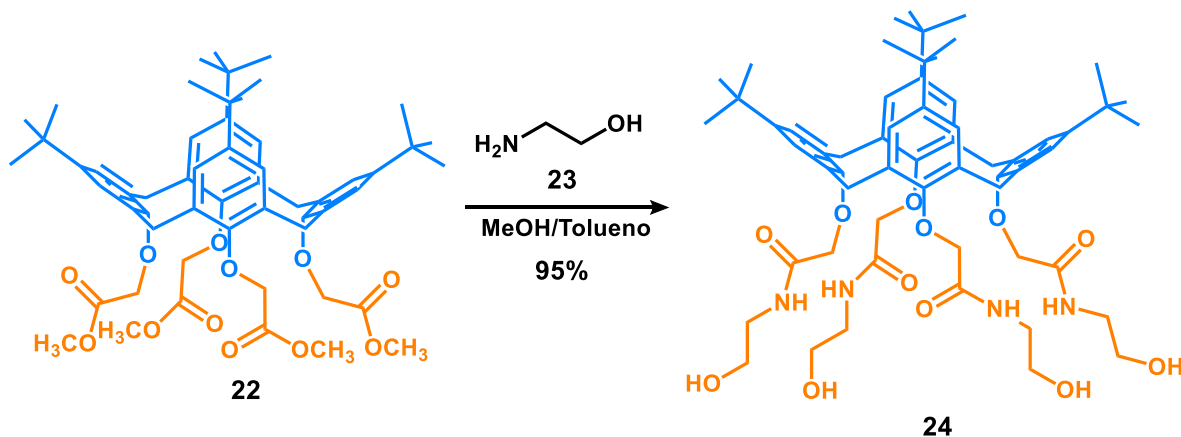
El mecanismo de reacción comienza con la reacción ácido-base entre el carbonato de potasio y el *p-ter*-butilcalix[4]areno, generando los respectivos iones fenóxido. Posteriormente, a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) los iones fenóxido desplazan al bromo del bromoacetato de metilo, para dar como resultado el dendrímero de G 0.5 y KBr. El mecanismo de reacción se muestra en el esquema 17.



Esquema 17. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 22.

6.2.2. Obtención del calix[4]aren-dendrímero de G 1.0

Para la obtención del dendrímero de G 1.0 se realizó una aminólisis al hacer reaccionar el dendrímero de G 0.5 con etanolamina en una mezcla MeOH/tolueno bajo calentamiento a reflujo.



Esquema 18. Síntesis del calix[4]aren-dendrímero de G 1.0.

En la figura 19 se presenta el espectro de RMN ^1H , en el que se observa un singulete a 1.07 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilos **1** de los grupos *ter*-butilo, a 3.27 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J = 13.1$ Hz

correspondiente a los hidrógenos H_a de los metilenos puente, a 3.50 ppm un cuarteto con una constante de acoplamiento $J= 4.3$ Hz asignada a los hidrógenos de los metilenos **5** unidos al nitrógeno de la amida, a 3.73 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 4.4$ Hz perteneciente a los hidrógenos de los metilenos **6** unidos a oxígeno, a 4.53 una señal ancha que pertenece a los hidrógenos H_b de los metilenos puente y a 4.57 ppm una señal ancha para los hidrógenos de los metilenos **3** unidos a los oxígenos del calixareno. Finalmente, un singulete a 6.79 ppm que corresponde a los hidrógenos de los anillos aromáticos y a 8.09 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 5.6$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los grupos amida.

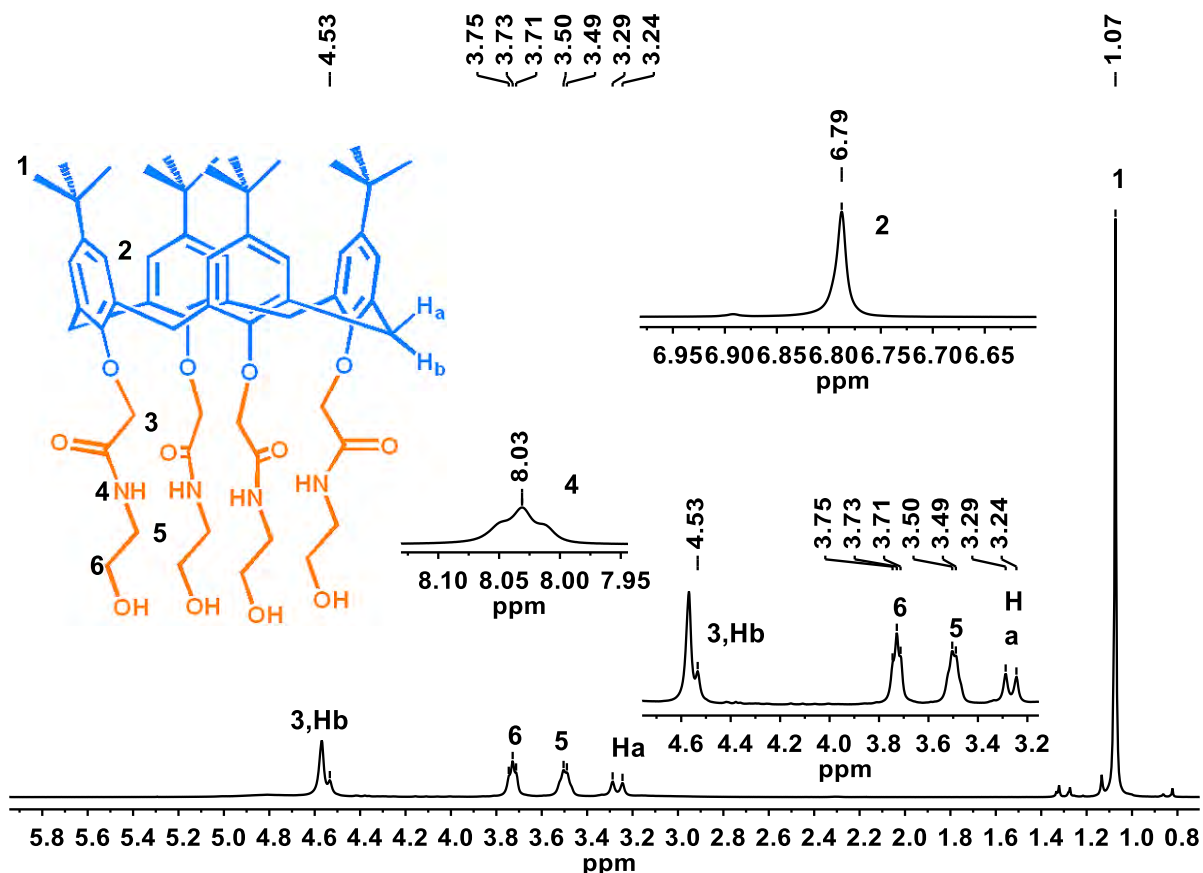


Figura 19. Espectro de RMN 1H del compuesto **24** (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C).

En el espectro de FT-IR de la figura 20 se observan dos bandas a 3306 y 3349 cm^{-1} para las vibraciones de los grupos NH y OH de la molécula, a 2961 y 2868 cm^{-1} aparecen dos bandas para las vibraciones C-H de los grupos metilenos y metilo del dendrímero. Por último, se observa una banda muy intensa a 1661 cm^{-1} que indica la presencia de los carbonilos de los grupos amida.

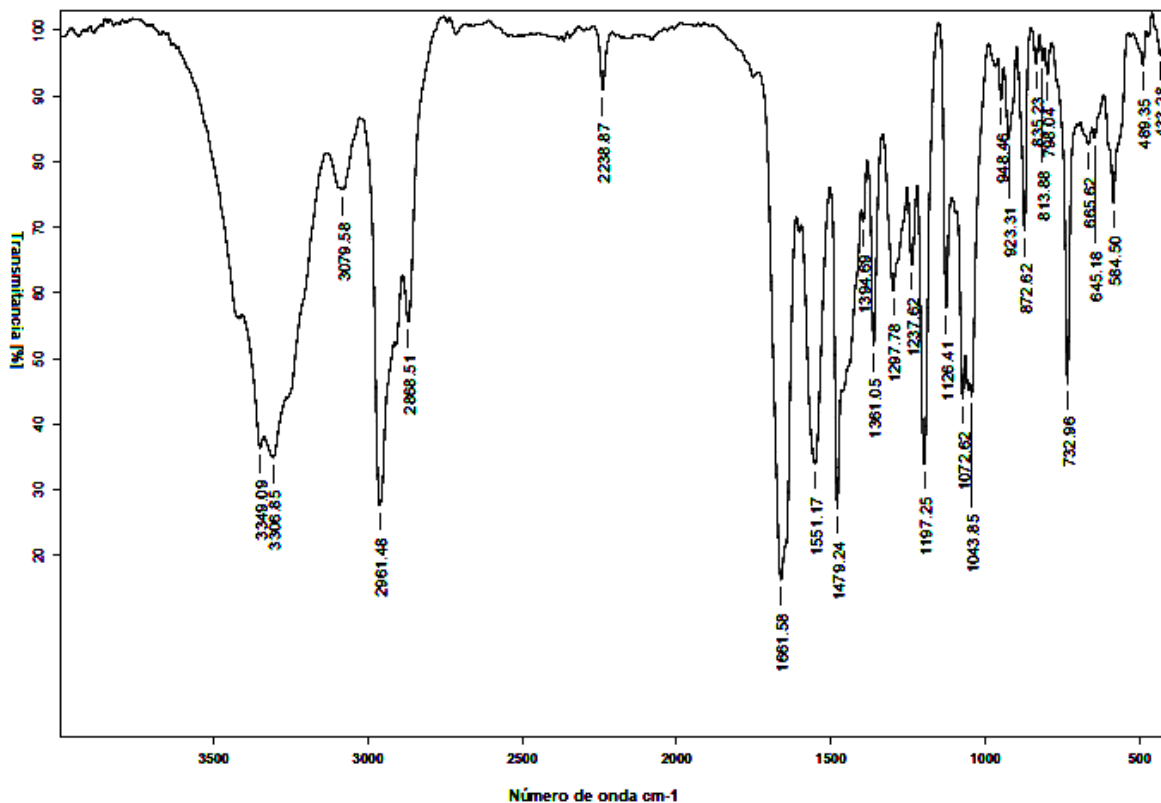
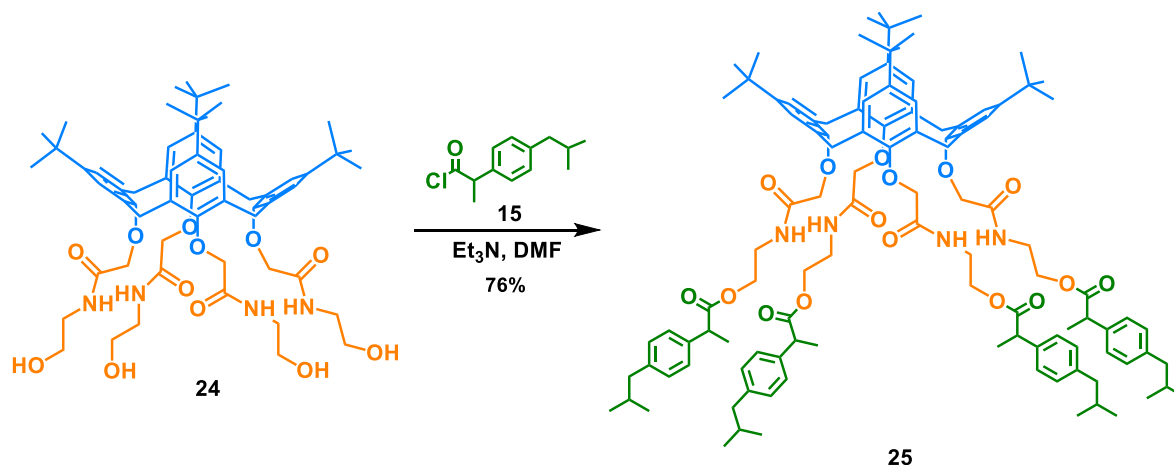


Figura 20. Espectro de FT-IR del compuesto 24.

A partir de los resultados de RMN ^1H , ^{13}C y espectroscopía de infrarrojo se confirmó la obtención de los dendrímeros de G 0.5 y primera generación. También, se corroboró que los compuestos mantienen la conformación de cono, ya que, en el espectro de RMN ^{13}C solo aparece una señal para los metilenos puente y en el espectro de RMN ^1H , solo se observa un par de dobletes.

6.2.3. Obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0

Una vez obtenido el calix[4]aren-dendrímico de G 1.0, se procedió a realizar la síntesis de los conjugados dendriméricos con el ibuprofeno y el clorambucilo. Para la obtención del conjugado **25** se hicieron reaccionar el calix[4]aren-dendrímico de G 1.0 y cloruro de acilo del ibuprofeno con trietilamina en DMF.



Esquema 19. Síntesis del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de G 1.0.

En la figura 21 se presenta el espectro de RMN ^{13}C , en el cual se observa una señal 18.5 ppm que corresponde a los carbonos de los metilos **14**, a 22.5 ppm una señal correspondiente a los carbonos de los metilos **21** de los grupos isobutilo, a 30.3 ppm una señal que pertenece a los carbonos de lo metinos **20**, a 31.5 una señal perteneciente a los carbonos de los metilos de los grupos *ter*-butilo y a los carbonos de los metilenos puente. A 34.0 ppm una señal asignada a los carbonos cuaternarios **2**, a 38.3 una señal que fue asignada los carbonos de los metilenos **10** unidos a los nitrógenos de los grupos amida. A 45.1 ppm se observan dos señales correspondientes a los carbonos de los metilenos **13** de los grupos isobutilo y a los carbonos de los metinos **19**. También, se observan las señales de los carbonos de los metilenos unidos a oxígeno a 63.2 y 74.4 ppm.

En la región de los carbonos aromáticos, aparece una señal a 126.0 ppm que corresponde a los carbonos aromáticos **4**, a 127.3 ppm una señal asignada a los carbonos **16**, a 129.5 ppm una señal que pertenece a los carbonos **17**, a 132.8 ppm una señal asignada a los carbonos *ipso* a los metilenos puente, a 137.8 ppm una señal que fue asignada a los carbonos *ipso* **15**, a 140.7 una señal correspondiente a los carbonos *ipso* **18**, a 146.0 ppm una señal que corresponde a los carbonos *ipso* a los grupos *ter*-butilo y a 152.9 ppm una señal que pertenece a los carbonos *ipso* a oxígeno. Finalmente, a 170.1 ppm se observa la señal de los carbonilos de los grupos amida y a 175.0 ppm la señal de los carbonilos de los grupos éster.

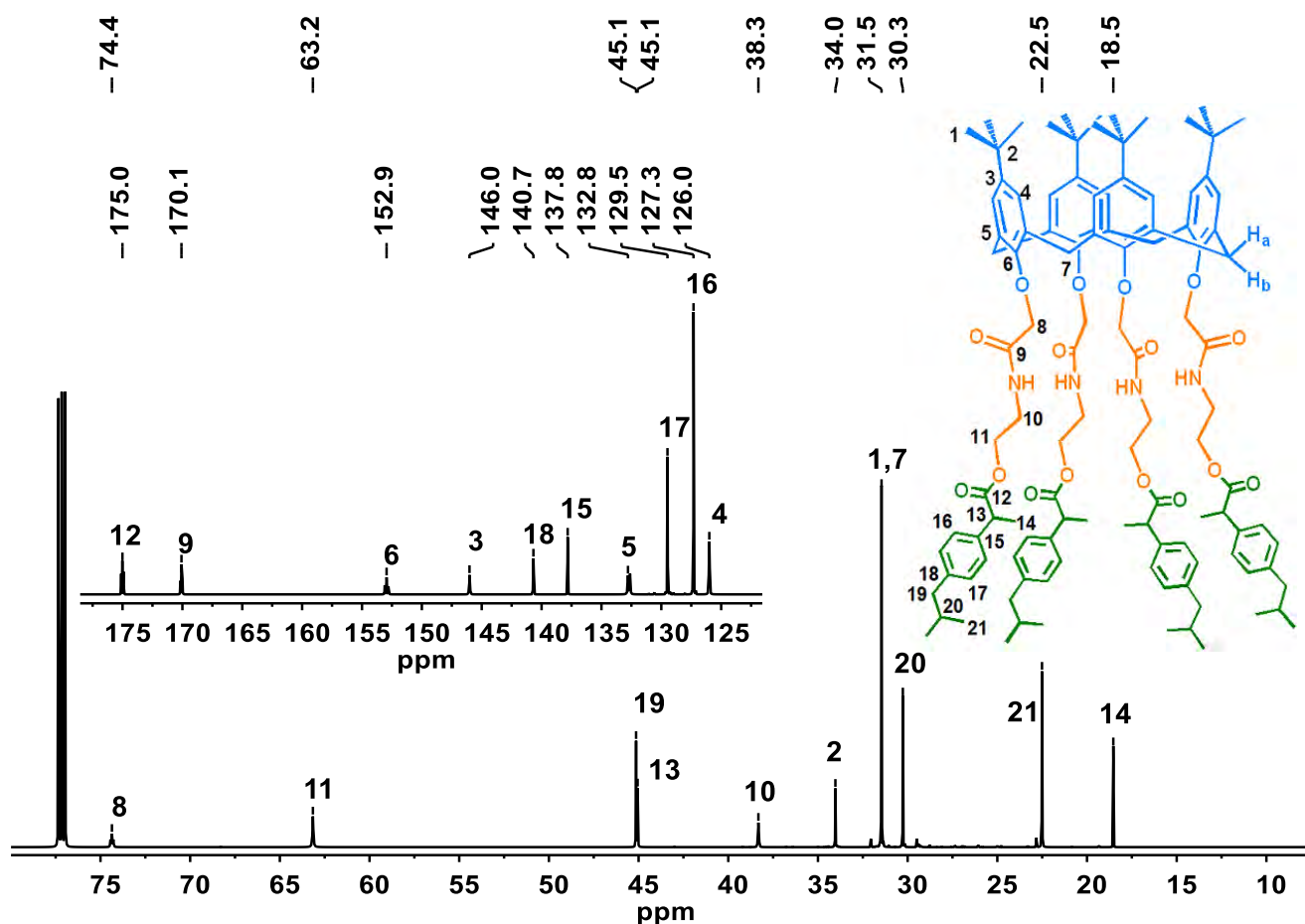


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **25** (175 Hz, CDCl_3 , 25°C).

Por otra parte, el compuesto **25** también fue caracterizado por espectrometría de masas de masas MALDI-TOF. En la figura 22 se muestra el espectro de masas, en el cual se observa un pico a 1831.826 m/z que corresponde al ion molecular de compuesto más un átomo de sodio.

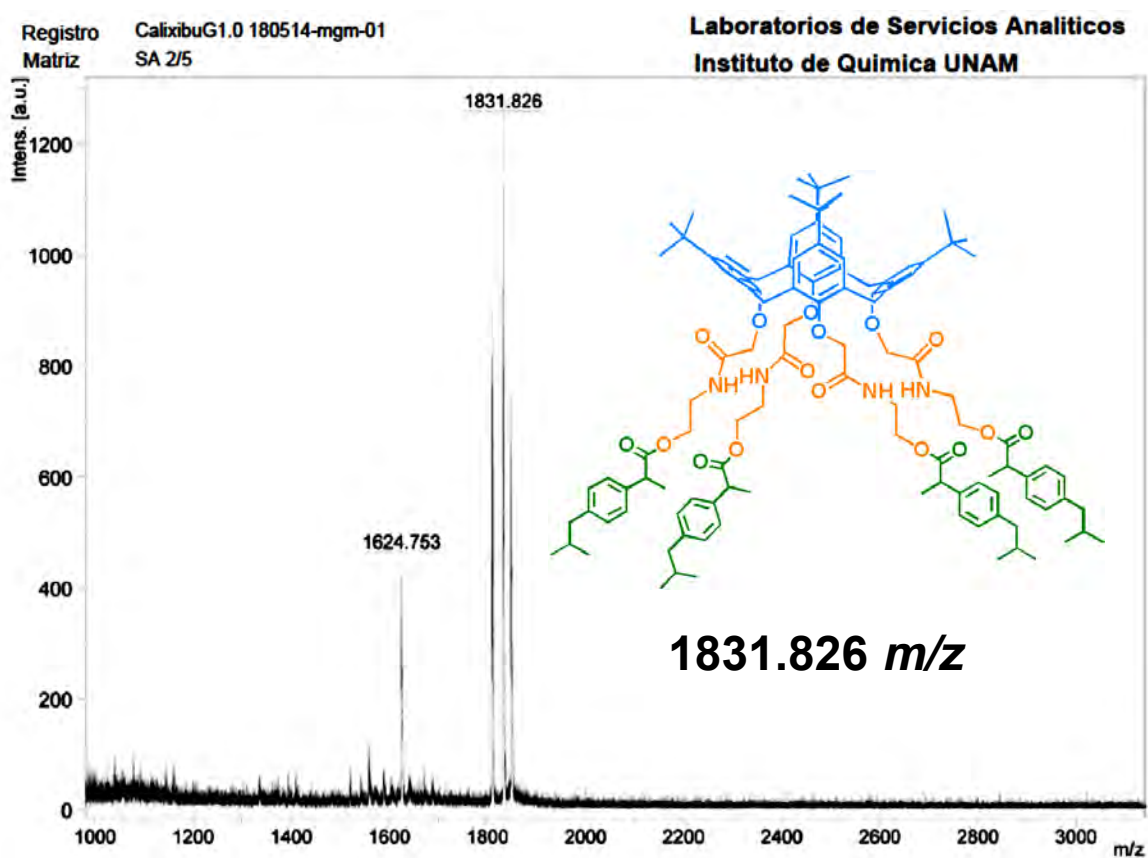
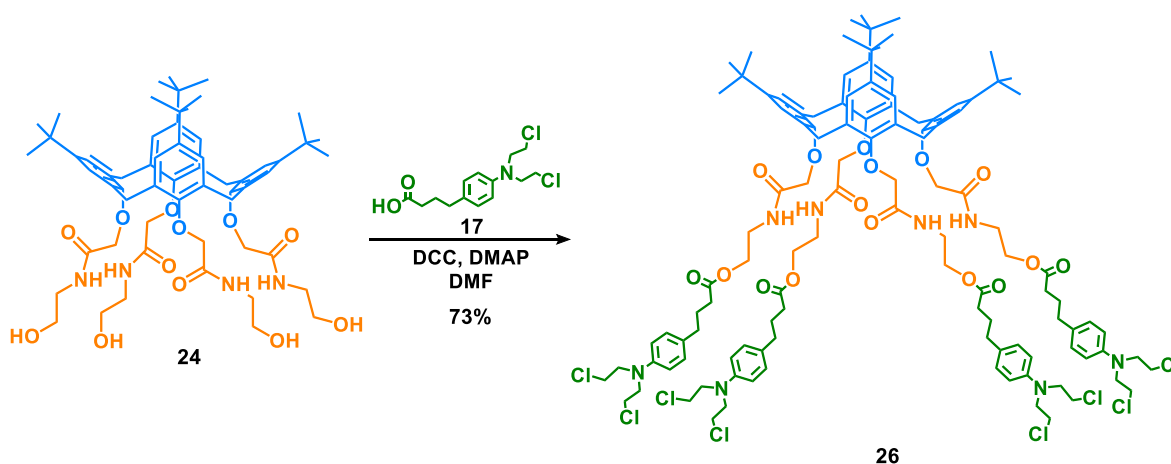


Figura 22. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **25**.

6.2.4. Obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con clorambucilo de G 1.0

Para la síntesis del conjugado de primera generación con el clorambucilo, se hicieron reaccionar el dendrímico **24** y el compuesto **17** en presencia de DCC y DMAP en DMF a temperatura ambiente.



Esquema 20. Síntesis del conjugado calix[4]aren-dendrímico con clorambucilo de G 1.0.

El conjugado **26** fue inicialmente caracterizado por RMN ^1H . En la figura 23 se presenta el espectro de RMN ^1H , en el cual se observa un singulete a 1.08 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilos **1** de los grupos *ter*-butilo, a 1.86 ppm un quintuplete con una constante de acoplamiento $J = 7.5$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **8**, a 2.30 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J = 7.5$ Hz perteneciente a los hidrógenos de los metilenos **7** unidos a los grupos carbonilos, a 2.51 un triplete con una constante de acoplamiento $J = 7.5$ Hz que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **9**, a 3.25 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J = 13.0$ Hz que pertenece a los hidrógenos H_a de los metilenos puente, a 3.60 ppm un multiplete que fue asignado a los hidrógenos de los metilenos **5** unidos a los grupos amida y a los hidrógenos de los metilenos **13** unidos a cloro y 3.68 un triplete con una constante de acoplamiento $J = 7.1$ Hz asignado a los hidrógenos de los metilenos **12** unidos a nitrógeno.

Asimismo, a 4.19 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento $J = 5.6$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **6** unidos a oxígeno, a 4.50 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos unidos a los oxígenos del calixareno y a 4.52 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J = 13.0$ Hz que pertenece a los hidrógenos H_b de los metilenos puente. En la región comprendida de 6.5 a 8.0 ppm, aparece un par de dobletes a 6.60 y 7.03 ppm con constantes de acoplamiento $J = 8.8$ Hz que pertenecen a los hidrógenos **10** y **11** respectivamente (sistema A₂B₂); a 6.79 ppm un singulete asignado a los hidrógenos de los anillos aromáticos del calixareno y a 7.81 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J = 5.9$ Hz que fue asignado a los hidrógenos de los grupos amida.

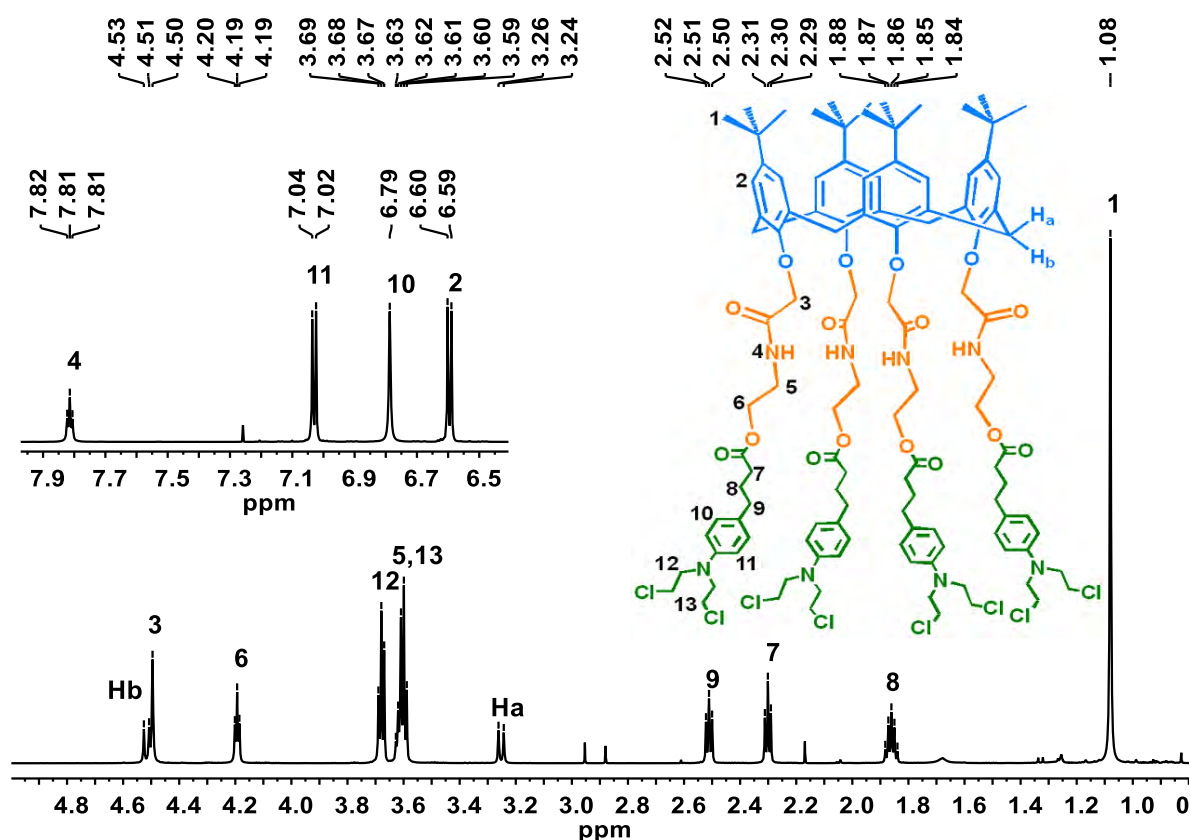


Figura 23. Espectro de RMN ¹H del compuesto **26** (700 MHz, CDCl₃, 25°C).

La obtención del compuesto **26** fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 24 se muestra el espectro de masas, en el que se observa un pico a $2224.785\ m/z$ que corresponde al ion molecular del compuesto **25** más una molécula de metanol.

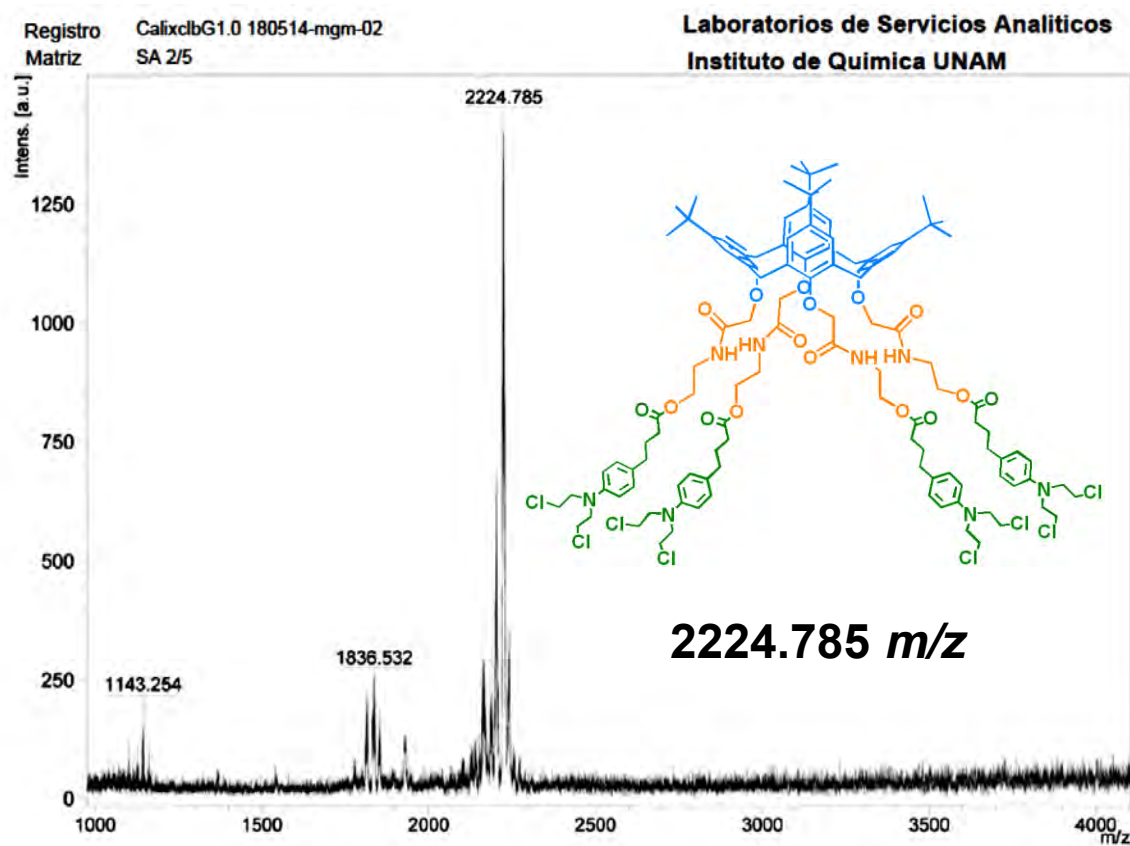


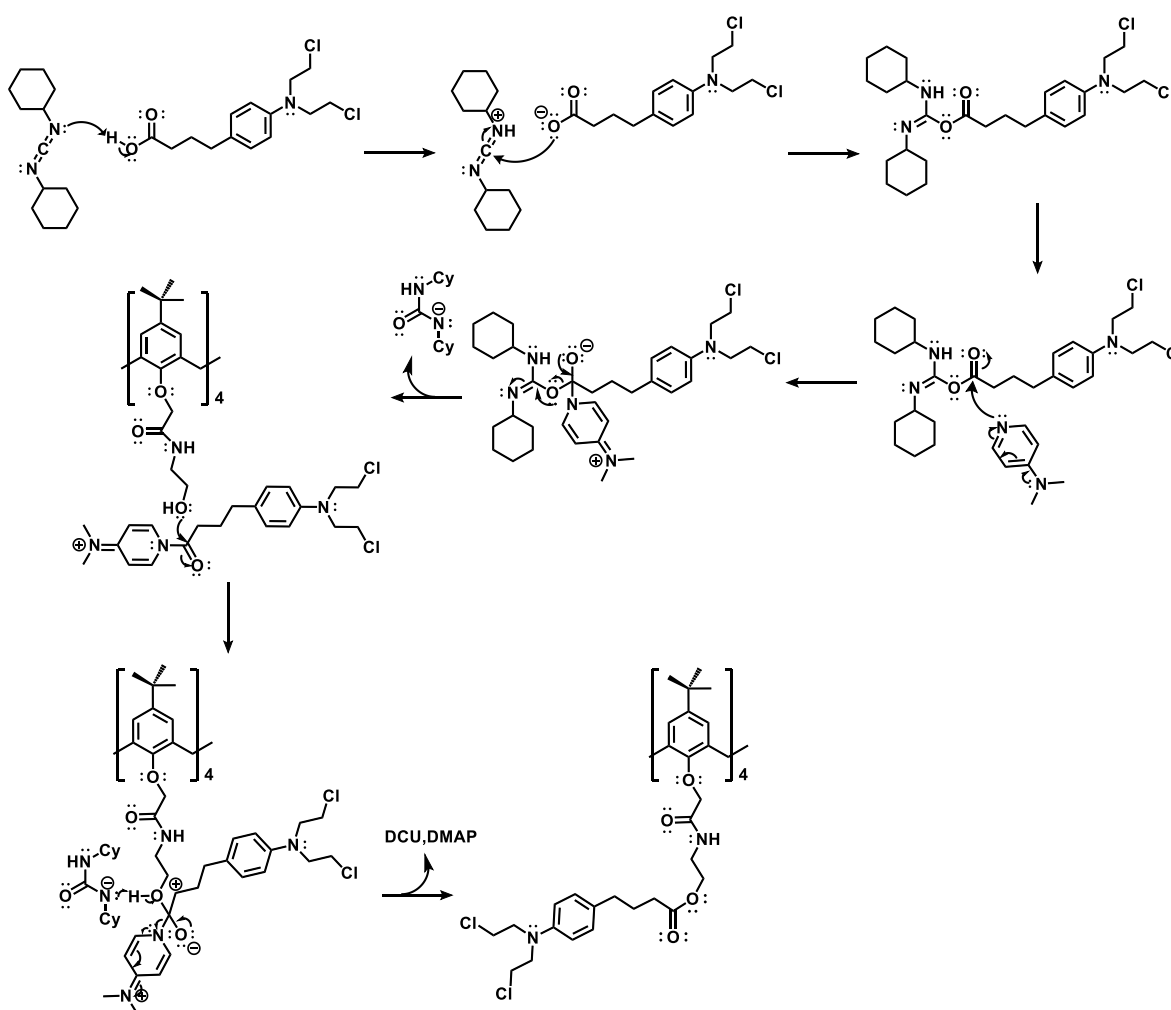
Figura 24. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **26**.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción comienza con la reacción ácido-base entre la DCC y el clorambucilo lo cual conlleva a la formación de la *O*-acilsourea correspondiente. Posteriormente, la 4-(dimetilamino)-piridina ataca al carbono del grupo carbonilo del clorambucilo para liberar el anión de la dicitohexilurea y dejar un éster activado, el

cual reacciona rápidamente con los grupos alcoholes del calix[4]aren-dendrímico de primera generación produciendo un intermediario tetraédrico.

El anión de la diciclohexilurea generado anteriormente abstrae el hidrógeno del grupo alcohol que quedó cargado positivamente después del ataque nucleofílico. El par de electrones regresa para volver a formar el doble enlace del grupo carbonilo, dando como producto el compuesto **26**, regenerando la 4-(dimetilamino)-piridina y como subproducto la diciclohexilurea.



Esquema 21. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **26**.

De los resultados de RMN ^1H , ^{13}C y EM se confirmó la obtención de los conjugados calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno y clorambucilo; los cuales presentan cuatro moléculas de fármaco en su estructura. De igual manera, la presencia de una sola señal en el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **25** para los metilenos puente y de un par de dobletes en el espectro de RMN ^1H del compuesto **26** para los hidrógenos H_a y H_b , indican que los conjugados dendriméricos mantienen la conformación de cono en disolución.

CAPÍTULO 7
CONCLUSIONES

- ❖ Con base en las propiedades espectroscópicas y espectrométricas se puede concluir que el *p-ter*-butilcalix[4]areno y sus derivados di-sustituidos presentan la conformación de cono en disolución.

- ❖ A partir de los resultados de RMN ¹H, ¹³C, FT-IR y EM se confirmó la obtención del conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno sintetizado a partir del método convergente. Asimismo, se confirmó la obtención de los conjugados calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno y clorambucilo sintetizados por el método divergente. Además, los tres dendrímeros mantienen la conformación de cono.

- ❖ Se sintetizó por primera vez el conjugado calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno de primera generación por el método convergente, mediante una reacción de cicloadición de Huisgen azida-alquino, el cual presenta cuatro moléculas de fármaco en la periferia.

- ❖ Se sintetizaron por primera vez los conjugados calix[4]aren-dendrímico con ibuprofeno y clorambucilo de primera generación por el método divergente, los cuales presentan cuatro moléculas de fármaco en la periferia.