



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DISEÑO Y SÍNTESIS DE PORFIRINAS ASIMÉTRICAS DENDRIMÉRICAS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Ing. Q. Guillermo Leobardo Rodríguez Acosta

Dr. Marcos Martínez García
Instituto de química UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. JUNIO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Vladimir A. Bassiouk Evdokimenko

VOCAL: Dr. José Federico del Río Portilla

VOCAL: Dra. Patricia Guadarrama Acosta

VOCAL: Dr. Héctor García Ortega

SECRETARIO: Dr. Marcos Hernández Rodríguez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 6-C, Instituto de Química, UNAM

Asesor del tema:

Dr. Marcos Martínez García

Sustentante:

I. Q. Guillermo Leobardo Rodríguez Acosta

Agradecimientos

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

Al proyecto No. IN232220 (DGAPA-UNAM) por el apoyo financiero otorgado para la realización de este proyecto.

Al CONACYT por el apoyo económico proporcionado para la mantención, desarrollo y conclusión de este trabajo. CVU: 995645

A mi familia, por su apoyo incondicional.

Al Dr. Marcos Martínez por aceptarme en su grupo de trabajo y su laboratorio, por todo su apoyo y dirección durante el desarrollo de este proyecto.

A mis sinodales: Dr. Vladimir A. Bassiouk Evdokimenko, Dr. José Federico del Río Portilla, Dra. Patricia Guadarrama Acosta, Dr. Héctor García Ortega y el Dr. Marcos Hernández Rodríguez por sus comentarios y aportaciones a este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio: Carlos Montalbán, Daniel Pedro, Fernando García, Irving Castillo, Julio Medina y Sabrina Vega; por su compañerismo y hacer mi estancia más interesante y divertida.

Al Instituto de Química por permitirme el uso de sus instalaciones y brindarme las facilidades para llevar a cabo este proyecto, así como a sus técnicos académicos:

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar

Q. María de los Ángeles Peña González

M. en C. Héctor Ríos Olivares

Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez

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 Ruiz

Dr. Francisco Javier Pérez Flores

Dra. María del Carmen García González

Q. María de la Paz Orta Pérez.

Dedicado a mi papá, a quien amo y extraño.

Tabla de contenido

i. Listado de abreviaturas	I
1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1. Porfirinas	5
2.1.1. Síntesis	8
2.1.1.1. Síntesis a través de monopirroles	8
2.1.1.1.1. Síntesis de Rothmund	8
2.1.1.1.2. Síntesis de Adler-Longo	9
2.1.1.1.3 Síntesis de Little	10
2.1.1.1.4 Síntesis de Lindsey	12
2.1.1.2. Síntesis a través de dipirrometanos	13
2.1.1.2.1. Síntesis de MacDonald	14
2.1.1.2.2 Síntesis de Ogoshi	14
2.1.2. Aplicaciones en la Biomedicina	15
2.2. Dendrímeros	17
2.2.1 Estructura de los dendrímeros	17
2.2.2 Síntesis de dendrímeros	19
2.2.2.1. Métodos convencionales de síntesis	20
2.2.2.2. Métodos acelerados de síntesis	22
2.2.3 Dendrímeros PAMAM	24
2.2.4 Otros tipos de dendrímeros	26
2.2.5 Autoensamblaje supramolecular en dendrímeros	27
2.2.6 Dendrímeros en biomedicina	29
2.2.6.1 Dendrímeros como acarreadores de fármacos	30
2.2.6.1.1. Interacciones fármaco-dendrímero	31
2.3. Porfirinas dendriméricas	35
2.3.1. Porfirinas dendriméricas como sistemas de transporte ...	38
2.3.2. Porfirinas dendriméricas tipo PAMAM	40

3. Objetivos e Hipótesis	43
3.1. Objetivos General	44
3.1.1. Objetivos Específicos	44
3.2. Hipótesis	44
4. Equipos y Reactivos	45
4.1. Equipos	46
4.2. Reactivos y disolventes	47
5. Sección experimental	48
5.1. Síntesis de <i>p</i>-dodeciloxibenzaldehido	49
5.2. Síntesis de porfirinas	50
5.3. Síntesis de dendrímero G 0.5	57
5.4. Síntesis de dendrímero G 1.0	59
5.5. Síntesis de dendrímero G 1.5	60
5.6. Síntesis de dendrímero G 2.0	61
6. Discusión de resultados	63
6.1. Síntesis de <i>p</i>-dodeciloxibenzaldehido	64
6.2. Síntesis de porfirinas	67
6.3. Síntesis de dendrímero G 0.5	84
6.4. Síntesis de dendrímero G 1.0	86
6.5. Síntesis de dendrímero G 1.5	90
6.6. Síntesis de dendrímero G 2.0	94
7. Conclusiones	98
7.1. Conclusiones	99
7.1. Perspectivas	99

Listado de abreviaturas

°C: Grado Celsius

λ : Longitud de onda

δ : Desplazamiento químico

Ar: Aromático

c: Cuarteto

EM: Espectrometría de masas

FAB: Fast Atom Bombardment

(bombardeo con átomos rápidos)

FT-IR: Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier

G: Generación

J: Constante de acoplamiento

m: Multiplete

MALDI: Desorción/ionización mediante láser asistida por Matriz

MeOH: Metanol

MHz: Megahertz

mL: Mililitro

nm: Nanómetro

PAMAM: Poli(amidoamina)

pH: Potencial de hidrógeno

PPI: Poli(propilenimina)

ppm: Partes por millón

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

sa: Señal ancha

t: Triplete

TMS: Tetrametilsilano

q: Quinteto

UV-vis: Ultravioleta-visible

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La formación de sistemas a nanoescala con tamaños y formas bien definidos es requerido en aplicaciones biomédicas como la administración de fármacos y la transfección de genes. En la primera parte de este manuscrito se revisará brevemente la historia de las porfirinas, que son moléculas que poseen propiedades fotoquímicas y fotofísicas únicas que las han llevado a su uso generalizado en la fotomedicina. Su capacidad para coordinar metales y la formación de diferentes tipos de nanopartículas pueden ofrecer diferentes oportunidades de aplicación que van desde el seguimiento de carga específica hasta su uso como agente teragnósticos, por lo que son prometedoras en el área de la nanomedicina.

En la segunda parte describiremos a los dendrímeros. Los dendrímeros han atraído la atención de muchos grupos de investigación, ya que son componentes con arquitecturas altamente controlables. Su estructura, funcionalidad múltiple periférica, tamaño y forma difieren de los polímeros tradicionales, lo que da como resultado propiedades físicas y químicas distintas. Describiremos las características de estas estructuras moleculares, los diferentes enfoques sintéticos para obtenerlos y sus aplicaciones como profármacos antitumorales. Los dendrímeros de poli(amidoamina), también denominados dendrímeros PAMAM, se han utilizado en un amplio campo de aplicaciones desde su primera síntesis por Tomalia. Uno de los campos de interés más atractivos es su uso como portadores de fármacos, debido a la presencia de un gran número de aminas primarias periféricas y aminas terciarias interiores. Con base en estos hallazgos, nuestro grupo ha diseñado y sintetizado dendrímeros PAMAM con un núcleo de porfirina, que, al estar más extendido, se esperaba que estos porfirina-PAMAM dendrímeros dieran unidades de ramificación y grupos terminales menos densamente empaquetados, lo que conduce a más espacios de apertura que podrían aumentar la accesibilidad del fármaco.

En el presente trabajo se realizó la síntesis de seis diferentes porfirinas, algunas de ellas con la versatilidad para poder modificarse en diferentes regiones, a la porfirina con solo un grupo hidroxilo en su estructura. Se realizaron las reacciones de activación y acoplamiento a las porfirinas para obtener los dendrímeros tipo PAMAM, para posteriormente formar un dendrímero anfifílico al que se le pudiera conjugar con un fármaco. Este conjugado debería presentar dos sistemas: uno hidrofóbico y otro hidrofílico, esto nos permitiría formar micelas dendriméricas, y ser empleadas como nanomedicinas.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2. Antecedentes

2.1. Porfirinas

Las porfirinas son una clase de macrociclos orgánicos que desde su descubrimiento despertaron el interés de la comunidad científica por formar parte de funciones fundamentales para la vida, y jugar un papel muy importante en la continuidad de ésta sobre la tierra.¹ Estos macrociclos están compuestos por cuatro unidades de pirrol interconectados en el carbono α a través de puentes metino (Figura 1). En la nomenclatura aceptada por la IUPAC se identifican las posiciones meso, las posiciones β y las posiciones α .²

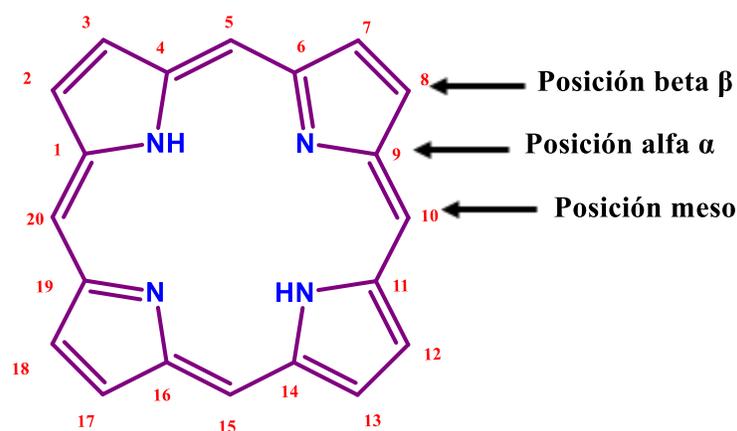


Figura 1. Estructura y nomenclatura de las porfirinas.

Cuando se encuentran en sistemas naturales, las porfirinas y moléculas analogas se coordinan a un núcleo metálico; en conjunto con estos iones metálicos pueden actuar como agentes oxidantes, transportadores de electrones, catalizadores para reordenamientos moleculares y transportadores de oxígeno.³ En la molécula de clorofila (Figura 2a), la clorina se encuentra coordinada a un átomo de magnesio, y

¹ D. Dolphin, A. Jasat, *Chem. Rev.* **1997**, 97(6), 2267-2340.

² IUPAC, *Pure and Applied Chemistry*, **1995**, 67(8-9), 1307-1375.

³ T.K. Whith, *J. Biochem.* **1980**, 11(3-4), 189-200.

es esencial para la fotosíntesis permitiendo que las plantas absorban energía de la luz.⁴ El grupo hemo (Figura 2b) se encuentra en diversas proteínas destacando entre ellas la hemoglobina. Este grupo consiste en un átomo de hierro coordinado a una porfirina sustituida y es necesaria para el transporte de oxígeno en la sangre.⁵ La vitamina B12 (Figura 2c) contiene corrina, que es un derivado de la porfirina que contiene cobalto; normalmente está implicada en el metabolismo de las células del cuerpo humano, especialmente en la síntesis y regulación del ADN.⁶

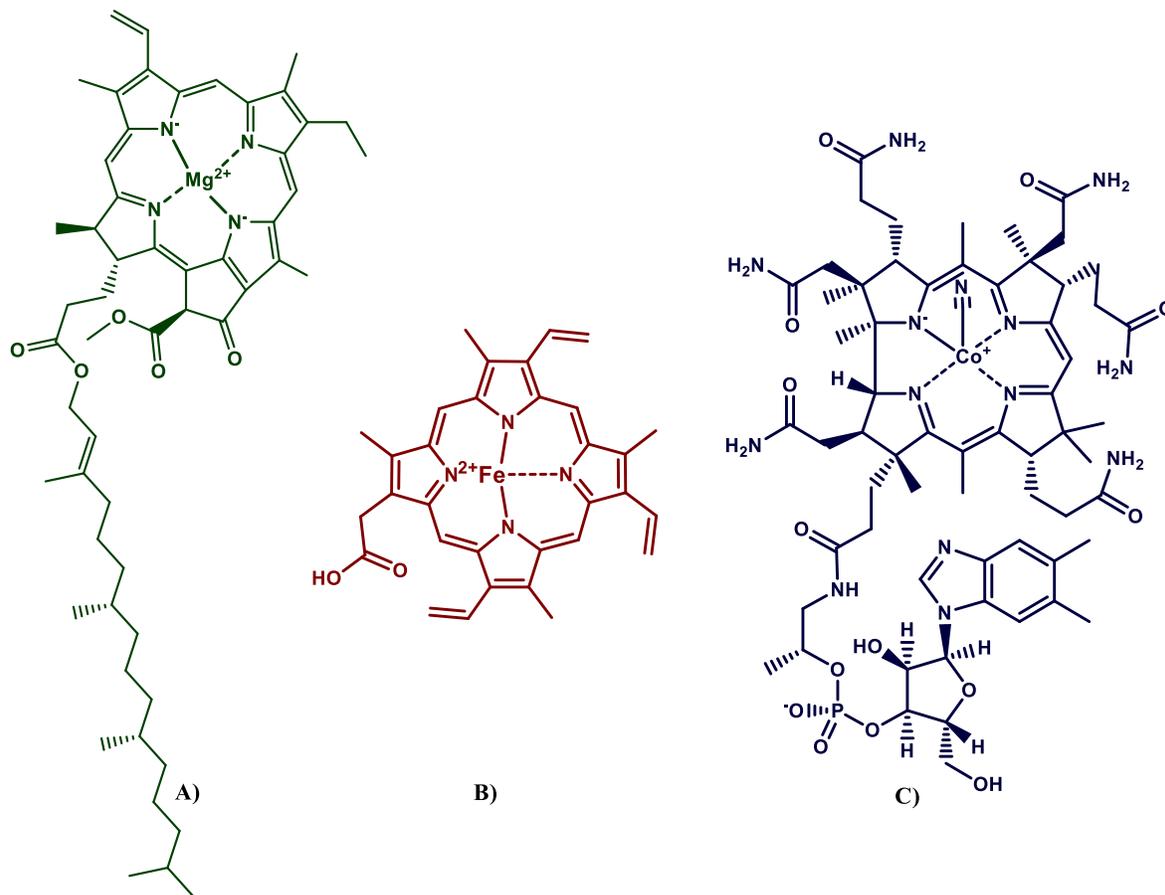


Figura 2. Estructuras de las moléculas de a) clorofila-a, b) grupo hemo y c) vitamina B12.

⁴ J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, (5ta ed.). (2002). *Biochemistry*, sección 19.2, New York: W. H. Freeman.

⁵ Y. Tong, M. Guo., *Archives of biochemistry and biophysics*, **2009**, 481(1), 1-15.

⁶ K. Yamada, *Met. Ions Life Sci.*, **2013**, 13, 295–320.

Las porfirinas tienen un total de 26 electrones π , de los cuales 18 forman un ciclo conjugado que confiere planaridad a la molécula, por lo cual el anillo de la porfirina a menudo se describe como aromático.⁷ Debido a este gran sistema de dobles enlaces conjugados, las porfirinas tienen un espectro de absorción característico. En el espectro de ultravioleta-visible se puede observar una banda intensa de absorción cerca de los 400 nm (Figura 3) que corresponde a la excitación de la porfirina desde su estado fundamental hasta su segundo estado excitado (S_0 a S_2) y es comúnmente conocida como la banda de Soret (Figura 3). Cuando estas moléculas son irradiadas con luz de esta longitud de onda presentan una intensa fluorescencia de color rojo que permite su fácil identificación. También presentan cuatro bandas de absorción más débiles conocidas como bandas Q; éstas corresponden a la excitación desde el estado fundamental hasta el primer estado excitado (S_0 a S_1) y tienen longitudes de onda de entre 500 y 700 nm.^{8,9}

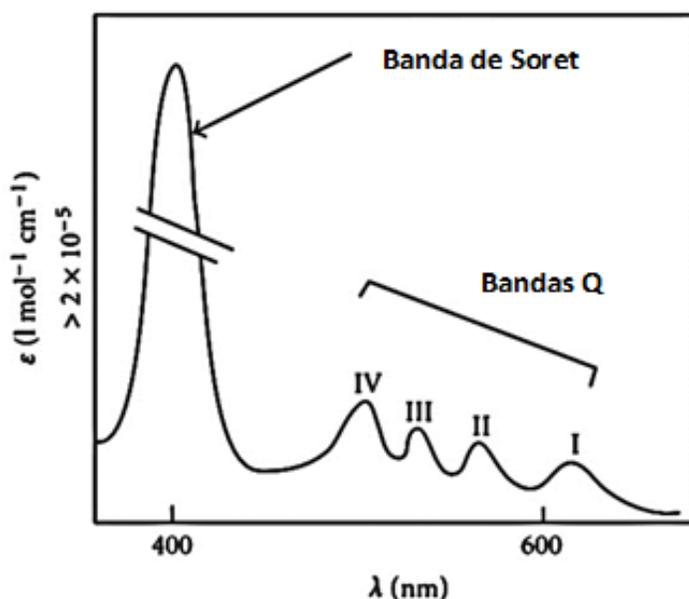


Figura 3. Espectro de UV-Vis de una porfirina.

⁷ T. Lash, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2011**, 15(11-12), 1093–1115.

⁸ W. Daniel, E. A. Martell, T. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78(7), 1332-1335.

⁹ M. R. Dayer, A. Moosavi-Movahedi, M. S. Dayer, *Protein & Peptide Letters*, **2010**, 17(4), 473-479

El carácter aromático de las porfirinas también puede ser observado por espectroscopía de RMN. Debido al efecto anisotrópico del anillo aromático de la porfirina los protones en las posiciones *meso* están desprotegidos y sus señales en RMN de ^1H para aparecen a campo bajo (8 a 10 ppm), mientras que las señales para los protones internos protegidos en los átomos de nitrógeno aparecen a un campo muy alto (-2 a -4 ppm).¹⁰

2.1.1. Síntesis

Todos los métodos que se han desarrollado para la síntesis de porfirinas comparten dos mecanismos consecutivos: 1) sustituciones electrofílicas en las posiciones 2 y 5 del pirrol, formando macrociclo y 2) oxidación para producir el anillo aromático. La elección la ruta sintética depende de las características de simetría del producto deseado.¹¹

2.1.1.1. A través de tetramerización de monopirroles.

La síntesis a través de monopirroles fue la primera ruta reportada en la síntesis de porfirinas,¹² y sigue siendo uno de las rutas más recurridas en la actualidad.

2.1.1.1.1- Síntesis de Rothemund.

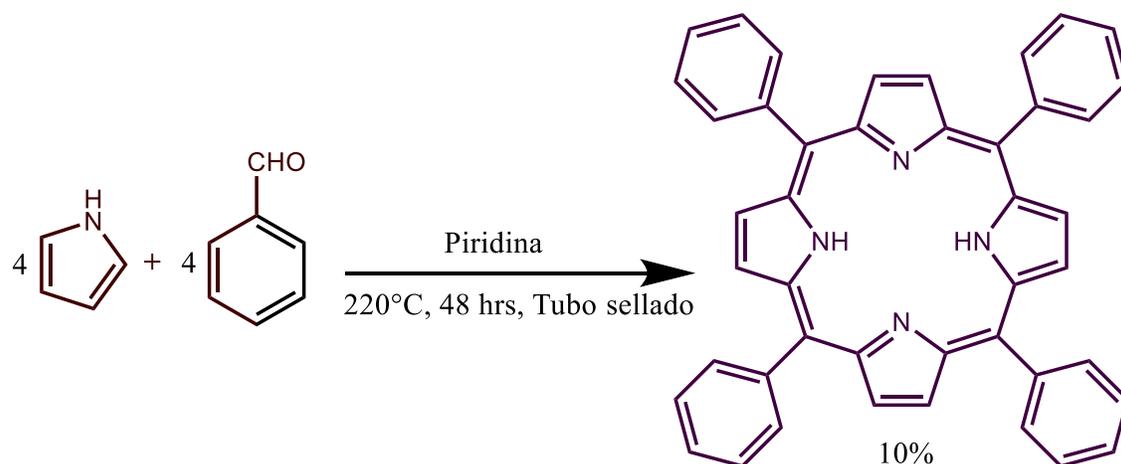
El pionero en la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas fue Rothemund en 1935, con la síntesis de tetrametilporfirina, usando pirrol y benzaldehído en metanol en un tubo cerrado obteniendo un rendimiento del 4%.¹² Usando las mismas condiciones sintetizó tetrafenilporfirina en un 4-5% de rendimiento. Tiempo después pudo

¹⁰ J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827.

¹¹ M. Vicente, K. Smith, *Curr. Org. Synth.*, **2014**, 11(1), 3–28.

¹² P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57(10), 2010-2011.

mejorar el rendimiento de este mismo producto a un 10% utilizando piridina como disolvente y aumentando la temperatura (Esquema 1).¹³



Esquema 1. Síntesis de porfirinas de Rothemund.

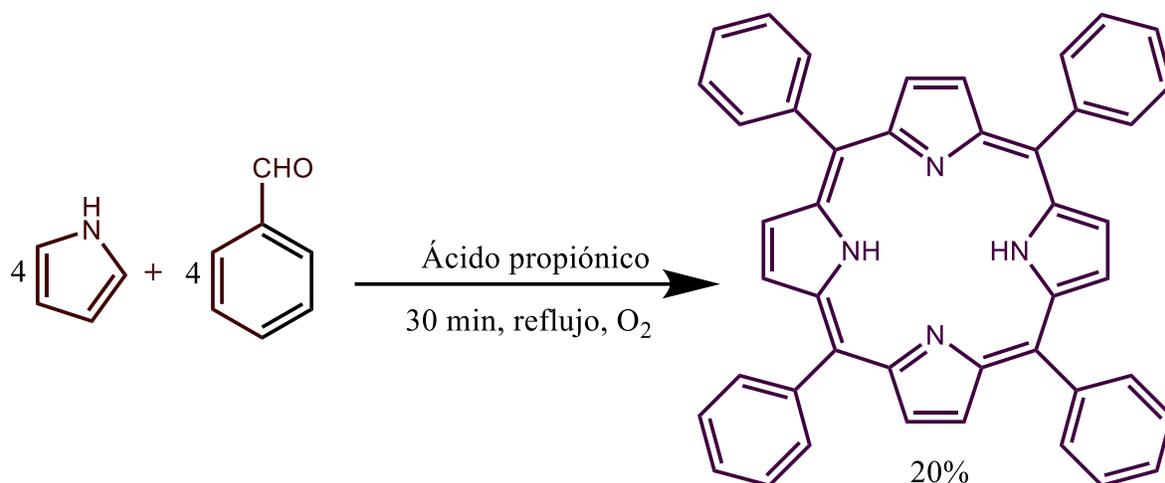
2.1.1.1.2. Síntesis de Adler-Longo

En 1964 Adler y Longo desarrollaron una síntesis de porfirinas meso-sustituidas por condensación de pirrol y aldehído utilizando ácido acético a reflujo durante 30 minutos en presencia de oxígeno para oxidar el porfirinógeno intermediario.¹⁴ Poco tiempo después mejoraron su síntesis utilizando mezclas equimolares de los reactantes además de ácido propiónico y aire;¹⁵ utilizando estas condiciones y lavando la mezcla de reacción con agua caliente y metanol lograron obtener un rendimiento del 20% para la síntesis de tetrafenilporfirina (Esquema 2). Sin embargo, este método aún tiene limitaciones importantes; ya que los aldehídos sensibles al aire no pueden ser usados y la purificación suele ser difícil.

¹³ P. Rothemund, A. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63(1), 267-270.

¹⁴ A. Adler, F. Longo, J. Shergalis, *Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86(15), 3145–3149.

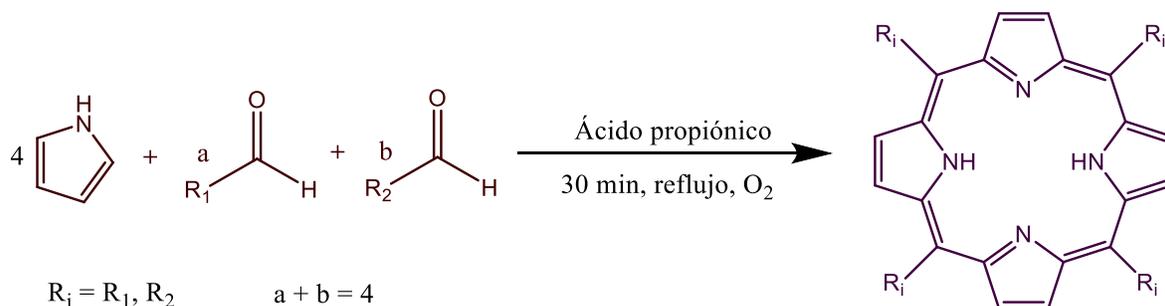
¹⁵ A. Adler, F. Longo, J. Finarelli, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32(2), 476–476.



Esquema 2. Síntesis de porfirinas de Adler-Longo.

2.1.1.1.3. Síntesis de Little.

Desarrollado en 1975, este método también es llamado "método de aldehídos mixtos" y deriva del método de Adler-Longo.¹⁶ Es utilizado para obtener meso-aril porfirinas no simétricas y consiste en colocar pirrol y dos aldehídos diferentes en ácido propiónico a reflujo durante 30 min (Esquema 3). Este enfoque proporciona una amplia gama de porfirinas no simétricas; sin embargo, no hay forma de controlar la reactividad del sustituyente durante la reacción, lo que conduce a una mezcla de seis productos (Esquema 4).



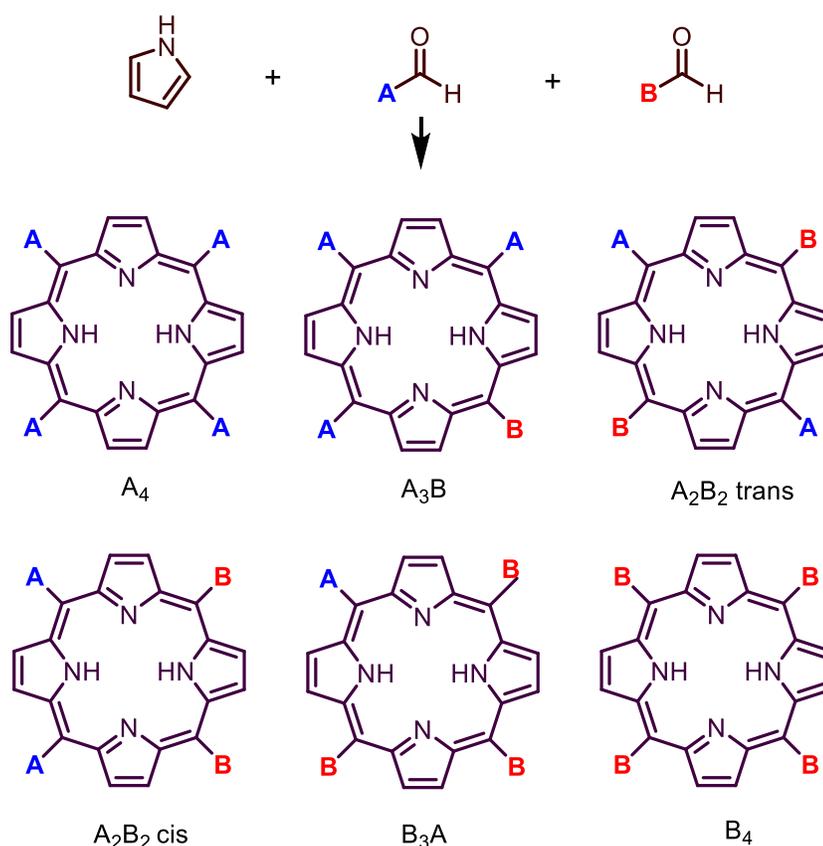
Esquema 3. Síntesis de porfirinas de Little.

¹⁶ R. Little, J. Anton, P. Loach, J. Ibers, *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 12(2), 343–349.

Tabla 1. Porcentaje relativo de porfirinas en reacción de Little (estequiometría 1:1).

Porfirina	% Relativo
A ₄	6.25
A ₃ B	25
A ₂ B ₂ – trans	12.5
A ₂ B ₂ – cis	25
B ₃ A	25
B ₄	6.25

Las porfirinas obtenidas por este método son las dos porfirinas simétricas A₄ y B₄ y las porfirinas híbridas A₃B, B₃A, A₂B₂ cis y A₂B₂ trans. La distribución esperada haciendo las consideraciones estadísticas se enumeran en la Tabla 1.^{17,18}



Esquema 4. Porphirinas obtenidas en la síntesis de Little.

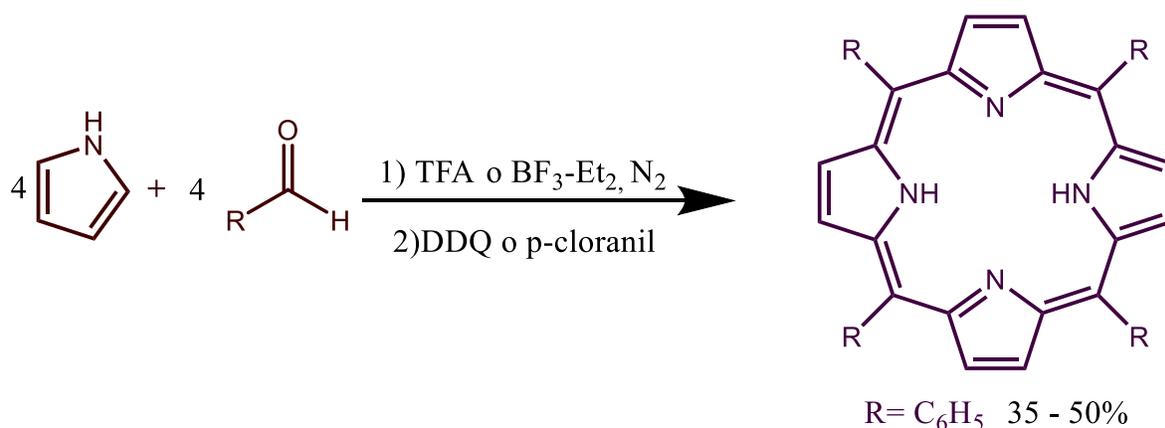
¹⁷ J. Lindsey, *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations*, **1994**, 17, 49–86.

¹⁸ M. Taniguchi, H. Du, J. Lindsey, *J. Chem. Inform. Mod.*, **2011**, 51(9), 2233–2247.

Con una relación 3:1 de aldehídos se obtiene un rendimiento relativo de 42.2% de la porfirina A₃B.¹⁹ Por lo tanto, para un rendimiento general del 25%, el rendimiento total de la porfirina A₃B sería del 10.5%.

2.1.1.1.4. Síntesis de Lindsey

A principios de la década de 1980 Lindsey logró la síntesis de porfirinas en condiciones suaves.²⁰ La condensación de pirrol y aldehído se llevó en atmósfera inerte, usando diclorometano o cloroformo. La reacción es catalizada por un ácido de Lewis (BF₃.OEt₂) o ácido trifluoroacético (TFA) generando tetrapirrolmetano (porfirinógeno). El porfirinógeno no es estable y necesita ser oxidado para formar el macrociclo estable de porfirina; dado que el oxígeno en el aire no es suficiente para oxidarlo; se agrega un oxidante como tetracloro-1,4-benzoquinona (*p*-cloranil) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de porfirinas de Lindsey.

Comparando este método con los anteriormente descritos, por ejemplo, para la síntesis de tetrafenilporfirina se obtiene un rendimiento óptimo del 35-50%. Es

¹⁹ S. Staley, B. Eliasson, J. Lindsey, (1998) *Molecular Electronic Devices*, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.

²⁰ J. Lindsey, H. Hsu, C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27(41), 4969-4970.

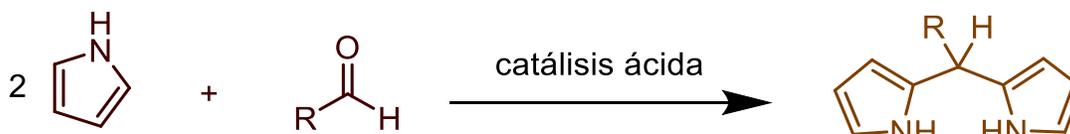
importante mencionar que esta ruta también se puede usar para la obtención de porfirinas asimétricas.^{21,22}

Uno de los problemas en la síntesis de dos pasos en un matraz de porfirinas mesosustituidas, es la formación de los oligómeros acíclicos derivados de la condensación aldehído-pirrol, que típicamente constituyen $\geq 50\%$ de los productos.²³

Las reacciones tipo condensación de pirrol con aldehídos se han ido optimizando utilizando diferentes condiciones dando como resultado mejores rendimientos. Algunos de los nuevos métodos utilizan reactivos diferentes como yodo,^{24,25} y microondas.^{26,27}

2.1.1.2.- A través de dipirrometanos [2 + 2]

Los dipirrometanos *meso*-sustituidos son intermediarios importantes en la síntesis de porfirinas. Estas moléculas se obtienen generalmente de la condensación de dos pirroles con un aldehído (Esquema 6). Las condiciones de reacción varían, pero en la mayoría de ellas se utiliza catálisis ácida.^{28,29,30}



Esquema 6. Procedimiento general para la síntesis de dipirrometanos.

²¹ K. Kadish. (1ra Ed.). (2000). *The Porphyrin Handbook: Synthesis and organic chemistry*; Elsevier.

²² J. Lindsey, *Accounts of Chemical Research*, **2010**, 43(2), 300–311.

²³ G. R. Geier, J. S. Lyndsey, *Journal of the Chemical Society*, **2001**, 2(5), 677–686.

²⁴ R. Lucas, J. Vergnaud, K. Teste, P. Krausz, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49(38), 5537–5539.

²⁵ B. Boëns, P. Faugeras, J. Vergnaud, R. Lucas, K. Teste, R. Zerrouki, *Tetrahedron*, **2010**, 66(11), 1994–1996.

²⁶ M. Warner, G. Succaw, J. Hutchison, *Green Chemistry*, **2001**, 3(6), 267–270.

²⁷ S. Pinto, C. Henriques. *J. Porph. and Phthalo.*, **2016**, 20(1-4), 45–60.

²⁸ C. Lee, J. Lindsey, *tetrahedron*, **1994**, 50(39), 11427-11440.

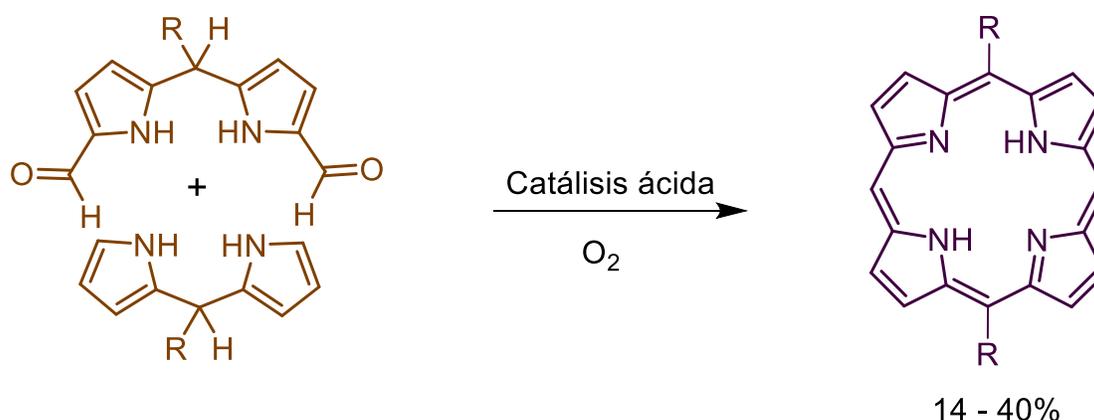
²⁹ J. Laha, S. Dhanalekshmi, M, Taniguchi, A. Ambroise, J. Lindsey, *Org. Procc. Res. Develop.*, **2003**, 7(6), 799–812.

³⁰ J. Sobral, N. Rebanda, R. Gonsalves, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44(20), 3971–3973.

2.1.1.2.1. Síntesis de MacDonald.

En 1960 MacDonald diseñó una nueva ruta para sintetizar porfirinas *trans meso*-sustituidas.³¹ Este método incluye el uso de dipirrometanos y diacildipirrometanos para obtener 5,15-diarilporfirinas en presencia ácido y oxígeno (Esquema 7).

Mas tarde, Lindsey reportó el uso de 1,9-diacildipirrometanos para la síntesis de estos macrocíclos. Primero haciendo una reducción con NaBH₄ en THF/metanol para obtener el dipirrometano-dicarbino, seguido de una condensación con dipirrometano y finalmente una oxidación con alguna quínona.^{32,33}



Esquema 7. Procedimiento general para la síntesis de MacDonald.

2.1.1.2.2. Síntesis de Ogoshi.

En 1978, Ogoshi desarrolló una variante del enfoque anterior utilizando un aldehído aromático, benceno y TFA como catalizador para obtener 5,15-diarilporfirina con rendimientos que van del 30 al 40%.³⁴ Este método fue mejorado por Manka y

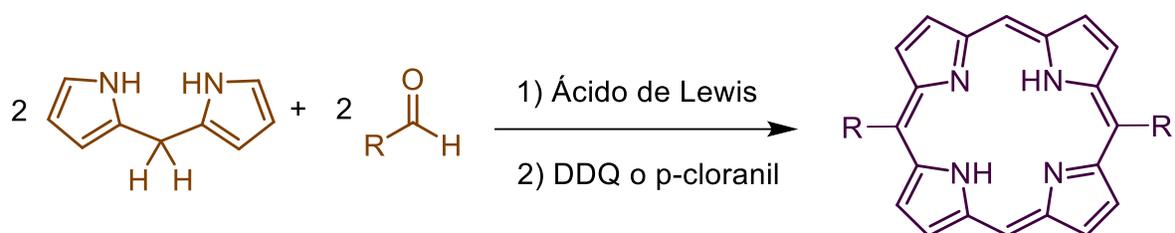
³¹ P. Arsenault, E. Bullock, S. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82(16), 4384–438.

³² P. Rao, S. Dhanalekshmi, B. Littler, J. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(22), 7323–7344.

³³ C. Lee, F. Li, K. Iwamoto, J. Dadok, A. Bothner, J. Lindsey, *Tetrahedron*, **1995**, 51(43), 11645–11672.

³⁴ H. Ogoshi, H. Sugimoto, Z. Yoshida, *Chem. Lett.*, **1978**, 7(1), 29–32.

Lawrence en 1989 (Esquema 8) utilizando quinonas como oxidantes en vez de aire, los rendimientos reportados en esta reacción generalmente son de un 70-90%.^{22,35}



Esquema 8. Procedimiento general para la síntesis de Ogoshi.

2.1.2 Aplicaciones en la fotomedicina

Las porfirinas poseen propiedades fotoquímicas y fotofísicas únicas que han llevado a su uso generalizado en la fotomedicina. Su capacidad para coordinar metales y los diferentes tipos de nanopartículas que pueden formar, ofrecen oportunidades que van desde el seguimiento de carga hasta teragnósticos.³⁶ Las aplicaciones biomédicas de las porfirinas y moléculas relacionadas se han seguido ampliamente y han abierto la puerta a nuevas formas en que las porfirinas pueden beneficiar potencialmente la salud humana.³⁷ Como moléculas únicas poseen intrínsecamente múltiples funciones diagnósticas y terapéuticas. Los derivados de porfirina han obtenido enormes méritos para el diagnóstico y la terapia del cáncer.^{38,39} Ejemplos de biomateriales basados en porfirina y sus aplicaciones en la fotomedicina se muestran en la figura 4.

³⁵ J. Manka, D. Lawrence, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(50), 6989–6992.

³⁶ M. Shakiba, J. Chen, G. Zheng, (1ra Ed.) (2015). *Porphyrin nanoparticles in photomedicine.*, Chandos Publishing, p.p. 511–526.

³⁷ X. Xue, A. Lindstrom, Y. Li, *Bioconjugate Chem.*, **2019**, 30(6), 1585–1603

³⁸ H. Huang, W. Song, J. Rieffel, J Lovell, *Frontiers in Physics*, **2015**, 3, 23.

³⁹ I. Muhammad, R. Muhammad, Q. Ahmad, K. Muhammad; T. Muhammad, *Biosensors*, **2018**, 8(4), 95.

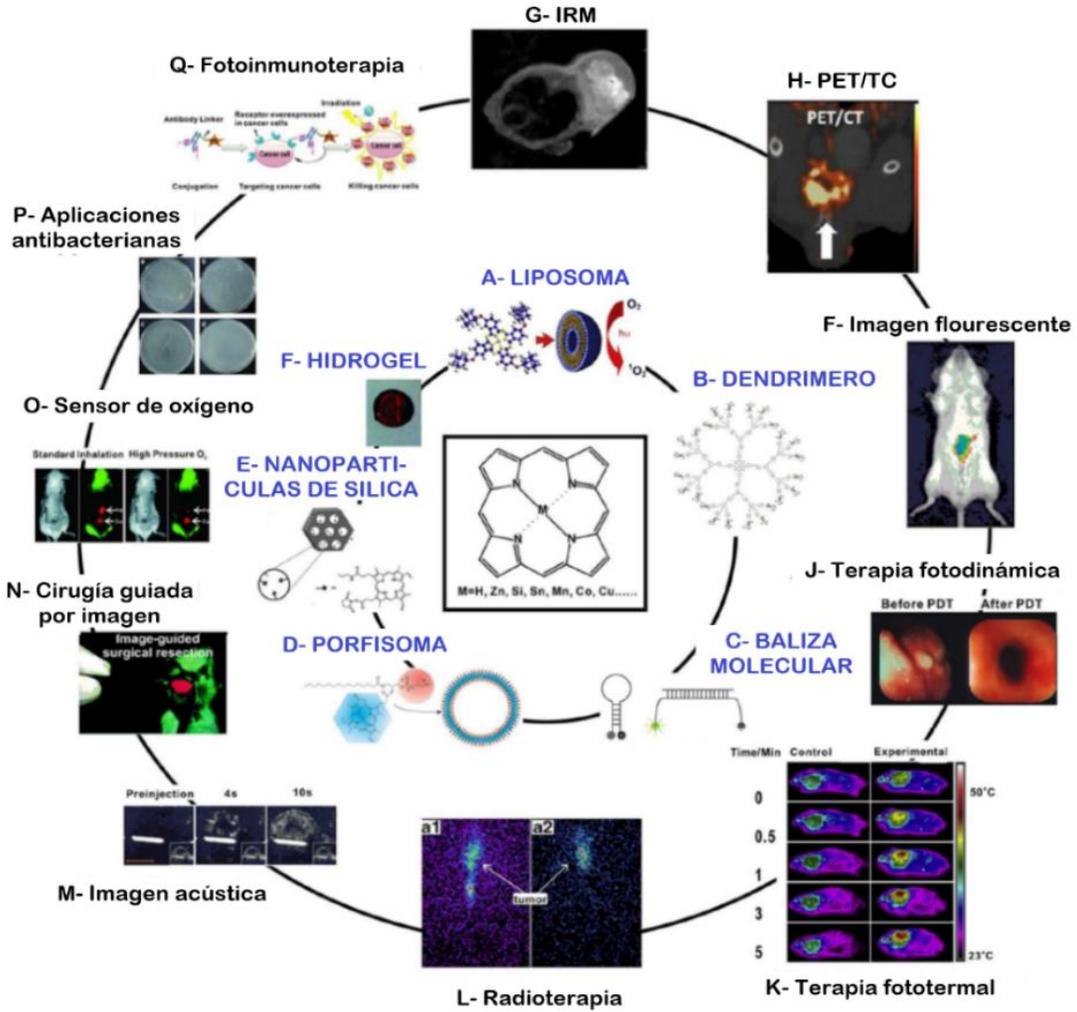


Figura 4. Biomateriales basados en porfirina (interior) y sus aplicaciones (exterior).

2.2 - Dendrímeros

Los dendrímeros son una clase de macromoléculas con estructura monodispersa y altamente ramificada que les proporciona varias características únicas. El término "dendrímero" fue acuñado por químicos para describir moléculas con características dendríticas similares a árboles, y se originó a partir de las palabras griegas "dendrón" y "mer", que se refieren a "árbol" y "parte", respectivamente.^{40,41} La arquitectura dendrítica es quizás una de las topologías generalizadas más observada en nuestro planeta. Innumerables ejemplos de este patrón pueden ser encontrados en la naturaleza, tanto bióticos como abióticos. Ejemplos de sistemas abióticos son: relámpagos, afluentes y copos de nieve. En sistemas bióticos este patrón se puede encontrar en: árboles, raíces y redes neuronales (Figura 5).^{42,43}

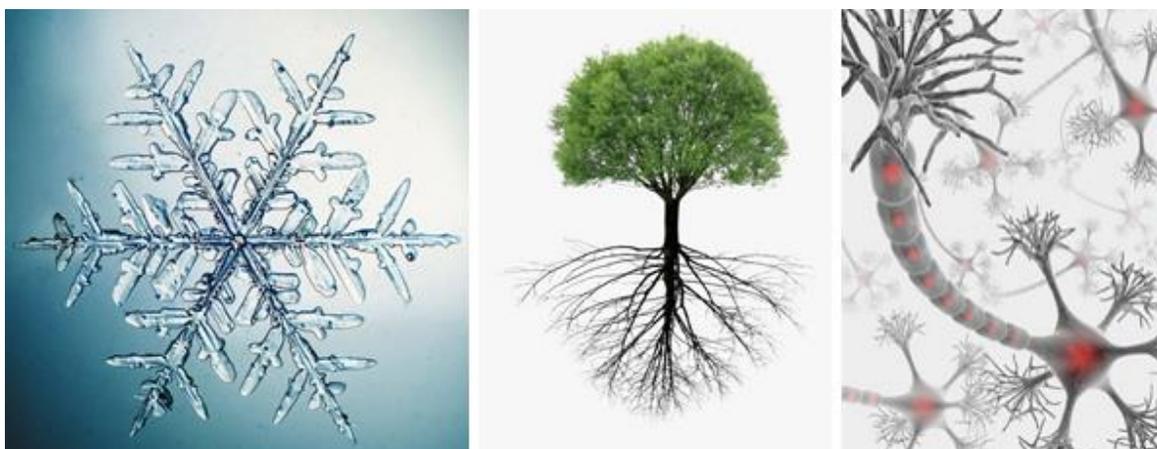


Figura 5. Ejemplos de estructuras dendríticas en sistemas naturales.

2.2.1- Estructura de los dendrímeros

Los dendrímeros tienen un arreglo simétrico bien definido y su crecimiento es bastante controlado. Cada componente de un dendrímero tiene una función específica y al mismo tiempo define otras propiedades a medida que crece de

⁴⁰ D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, *Polymer Journal*, **1985**, 17(1),117-132.

⁴¹ D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, *Macromolecules*, **1986**, 19(9), 2466-2468.

⁴² D. Thompson, *On Growth and Form*, Cambridge University Press, London, **1987**.

⁴³ A. Mizrahi, E. Ben-Ner, M. Katz, *Journal of Comparative Neurology*, **2000**, 422, 415.

generación en generación. Por definición, los dendrímeros poseen una estructura ramificada bien definida que consta de tres partes (Figura 6).^{44,45}

- (1) **Núcleo central** (átomo, molécula o macrociclo), donde comienza el crecimiento del dendrímero. Este puede ser visto como el centro de la información molecular, desde el cuál se van a definir: tamaño, forma, direccionalidad y multiplicidad;
- (2) **Capas de ramificaciones** o internas, compuestas por unidades repetitivas que permiten el crecimiento en capas que se denominan generaciones. Estas capas definen el tipo y la cantidad de espacios vacíos que pueden ser encerrados por los grupos terminales.
- (3) **Grupos terminales**, la gran cantidad de grupos funcionales en la superficie proporciona a los dendrímeros capacidades multifuncionales, de los grupos funcionales depende principalmente la solubilidad del dendrímero.

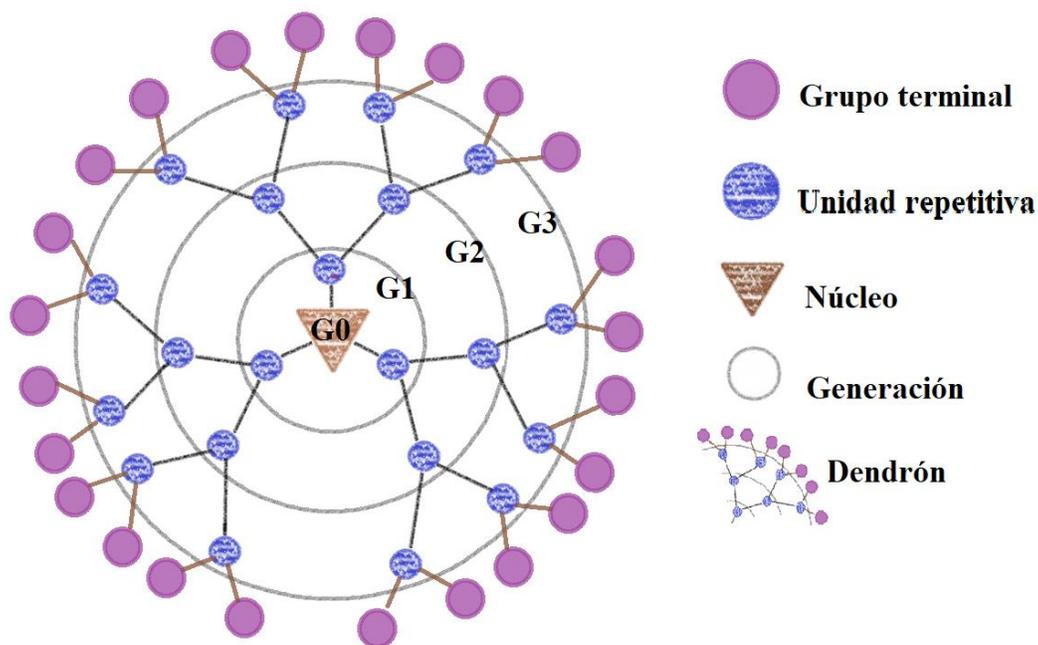


Figura 6. Ilustración de la estructura de un dendrímero de tercera generación.

⁴⁴ A. Tomalia, P. Dvornic, *Curr. Opin. Colloid & Interface Sci.*, **1996**, 1-221.

⁴⁵ O. Serenko, P. Strashnov, G. Kapustin, *Roy. Soc. Chem., Advances*, **2017**, 7, 7870-7875.

Otros dos conceptos importantes de mencionar para entender la nomenclatura de los dendrímeros son:

Generación: es definido como el número de puntos focales (puntos de ramificación) que van del centro a la superficie.

Dendrón: Es el término que se utiliza para una cuña o una rama dendrítica sin incluir el núcleo.

Estas características estructurales hacen que los dendrímeros sean diferentes de los polímeros lineales, ramificados o hiperramificados, les proporciona propiedades funcionales únicas y además una cooperatividad multivalente confinada dentro de un pequeño espacio tridimensional. Los dendrímeros son materiales extremadamente atractivos para una amplia variedad de aplicaciones como: sensores, dispositivos, catálisis, diagnósticos, medicamentos y sistemas de administración, en sectores que varían desde la protección del medio ambiente, producción de energía hasta la salud humana.^{46,47,48,49}

2.2.2.- Métodos de síntesis de dendrímeros.

Los dendrímeros generalmente se sintetizan utilizando métodos tradicionales basados en secuencias iterativas de pasos de síntesis, tales como activación, acoplamiento y desprotección. Debido a su estructura perfectamente ramificada, la síntesis de dendrímeros requiere el uso de reacciones orgánicas robustas que pueden proceder de manera eficiente incluso a nivel macromolecular.^{44,48} Desde 1979, se han desarrollado dos enfoques principales para sintetizar dendrímeros que a menudo implican pasos de purificación difíciles: el enfoque de crecimiento divergente y el convergente. Sin embargo, se han desarrollado otras metodologías para la obtención de estos compuestos.

⁴⁶ Z. Lyu, L. Ding, A. Huang, C. Kao, L. Peng, *Materials Today Chemistry*, **2019**, *13*, 34-4

⁴⁷ H. Hsu, J. Bugno, S. Lee, S. Hong, *W. I. R.: Nanomed. Nanobio.*, **2016**, *9*(1), 1409.

⁴⁸ A. Saxena, S. Singh, *Int. J. Research in Pharmacy and Science*, **2012**, *1*, 44-52.

⁴⁹ M. Walter, M. Malkoch, *Chemical Society Reviews*, **2012**, *41*(13), 4593.

2.2.2.1.- Métodos convencionales

Síntesis divergente

Los primeros reportes para la síntesis de dendrímeros emplearon síntesis convergente y fue utilizada originalmente por Vögtle y Tomalia.^{39,50} En este enfoque (también llamado enfoque de adentro hacia afuera) el crecimiento del dendrímero se inicia desde un núcleo multifuncional B_n ($n > 2$). El monómero utilizado es del tipo AB_n ($n > 2$) donde **A** es un grupo activado mientras **B** está desactivado/protegido para permitir un crecimiento controlado. Las funcionalidades **B** activas del núcleo se hacen reaccionar con las funcionalidades **A** del monómero AB_n , formando la primera capa dendrítica. Para continuar el crecimiento las funcionalidades **B** de esta primera capa se activan/desprotegen dando como resultado un dendrímero reactivo de primera generación. Posteriormente, se puede agregar una nueva capa de monómero a la macromolécula que da como resultado un dendrímero de generación dos. La repetición de estos pasos de crecimiento y activación conduce a un aumento en la generación de dendrímeros (Figura 7).⁴⁸

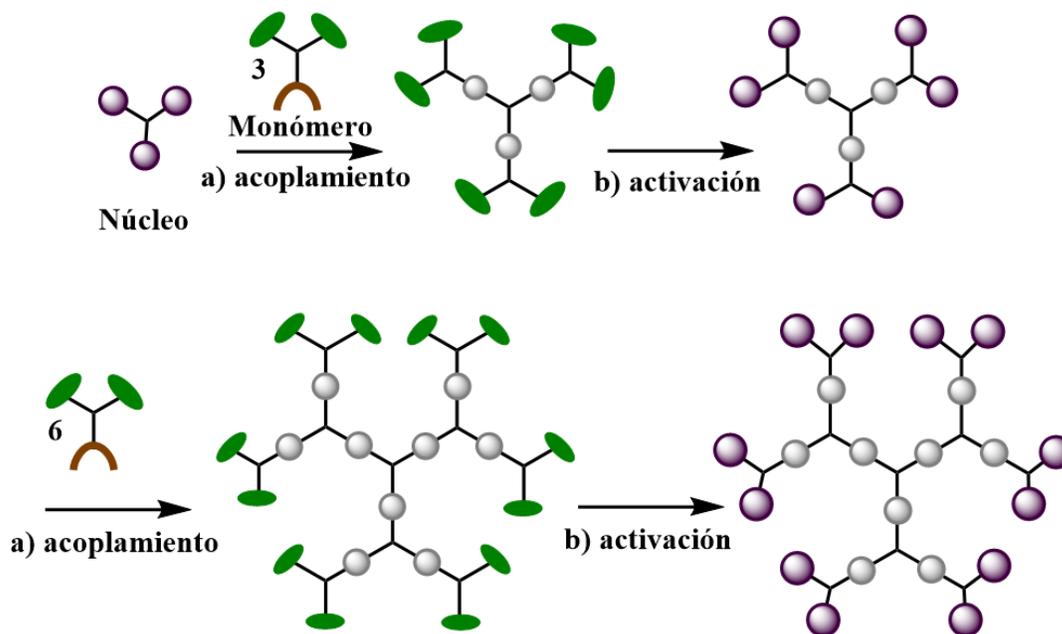


Figura 7. Síntesis con enfoque de crecimiento divergente con un núcleo tipo B_3 y un monómero tipo $A_1 B_2$.

⁵⁰ E. Buhleier, W. Wehner and F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155.

Usando el enfoque divergente se pueden sintetizar dendrímeros de generaciones mayores a la décima. Sin embargo, los defectos estructurales son una preocupación crítica para la síntesis de dendrímeros de alta generación porque inevitablemente ocurren reacciones incompletas o reacciones secundarias debido al creciente número de reacciones y el impedimento estérico a medida que crece el dendrímero. Además, los dendrímeros con defectos estructurales a menudo son extremadamente difíciles de separar de los dendrímeros intactos debido a sus composiciones químicas y propiedades físicas similares.⁵¹ Por lo tanto, para evitar estos defectos, se necesita una cantidad excesiva de reactivo para completar ambos pasos de reacción.^{52,53}

Síntesis convergente

En la década de 1990, Hawker y Frechet introdujeron el enfoque de crecimiento convergente como una ruta alternativa para construir dendrímeros⁵⁴. El crecimiento procede en dirección opuesta, es decir, de la periferia al centro. Este método se basa en la construcción de dendrones (ramas de dendrímeros), que finalmente se acoplan a un núcleo central después de la activación de su punto focal. Los dendrones pueden obtenerse, ya sea por, la ruta convergente o divergente a través de los pasos de crecimiento y activación. Los grupos finales se activan después del acoplamiento de los dendrones al núcleo, esto para permitir una mayor funcionalización del dendrímero. (Figura 8).

En comparación con el método divergente, el monitoreo del crecimiento del dendrón suele ser más sencillo a través de esta estrategia, ya que los dendrones son intrínsecamente menos complicados que los dendrímeros. Como resultado, el riesgo de defectos de estructura dentro del dendrón es menor. Sin embargo, el aumento del tamaño del dendrón conlleva una menor eficiencia en la reacción de acoplamiento del núcleo y dendrón debido al impedimento estérico. Se puede emplear un exceso mayor de dendrones y/o incluir un núcleo central con una

⁵¹ M.V. Walter, M. Malkoch, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(13), 4593-4609.

⁵² G. Newkome, C. Shreiner, D. Carol, *Polymer*, **2008**, 49, 1-173.

⁵³ S. Svenson, D. A. Tomalia, *Advanced drug delivery reviews*, **2012**, 64, 102-115.

⁵⁴ C. Hawker, J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 638-7647.

naturaleza más extendida para suprimir defectos e impulsar las reacciones hasta su finalización. El principal inconveniente de este enfoque es el desperdicio de dendrones de alta generación junto con menores rendimientos para dendrímeros de mayor generación. Esto limita el uso de la estrategia de crecimiento convergente para la producción de dendrímeros comerciales.

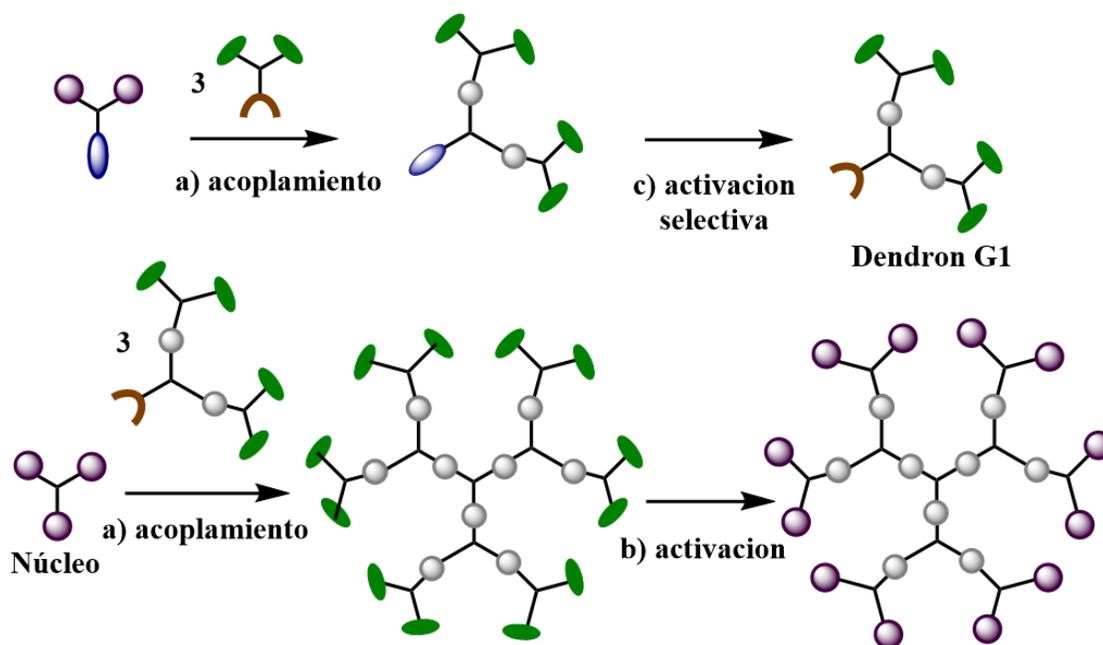


Figura 8. Síntesis con enfoque de crecimiento convergente con un núcleo tipo B_3 y un dendrón de primera generación.

2.2.2.- Métodos acelerados

Síntesis de doble etapa

La estrategia de crecimiento convergente de doble etapa se basa en la síntesis paralela de un hipernúcleo (dendrímero de baja generación) y dendrones de baja generación, que se acoplan entre sí en un paso final (Figura 9). La ventaja de esta estrategia radica en el uso de un hipernúcleo, que limita los problemas de impedimento estérico y, por lo tanto, facilita el acceso a dendrímeros de mayor

generación. Utilizando este enfoque, Frechet y colaboradores informaron la síntesis de un dendrímero de séptima generación en un solo paso de acoplamiento.⁵⁵

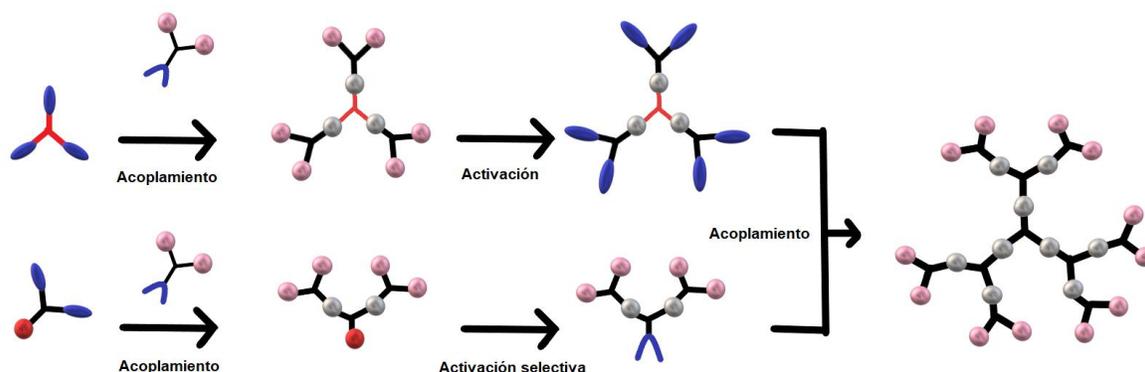


Figura 9. Síntesis con enfoque de crecimiento de doble etapa.

Síntesis de doble crecimiento exponencial

La estrategia de doble crecimiento exponencial se basa en la preparación de dendrones de baja generación totalmente protegidos/desactivados. Los dendrones se activan posteriormente de forma selectiva, ya sea en su punto focal o en la periferia y luego se acoplan para obtener una generación superior de un dendrón totalmente protegido. Estos pasos se repiten y, en un paso final, los puntos focales de los dendrones se activan y acoplan a un núcleo multifuncional (Figura 10). Este concepto fue desarrollado por primera vez por Moore et al. en 1995.⁵⁶

Existen muchos otros métodos complementarios desarrollados para aumentar la eficiencia de la síntesis,⁵⁷ como la estrategia del hiper-monómero,⁵⁸ la química click,⁵⁹ estrategia de acoplamiento ortogonal,⁶⁰ y los métodos one-pot.⁶¹

⁵⁵ K. L. Wooley, C. J. Hawker, M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4252–4261.

⁵⁶ T. Kawaguchi, K. Walker, C. Wilkins, J. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2159–2165.

⁵⁷ K. Inoue, *Prog. Polym. Sci.*, **2000**, *25*, 453-571

⁵⁸ K. Wooley, C. Hawker, J. Frechet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 82–85.

⁵⁹ M. Arseneault, C. Wafer, J. Morin, *Molecules*, **2015**, *20*(5): 9263–9294.

⁶⁰ K. Wooley, C. Hawker, J. Frechet, *J. A. Chem. Soc.*, **1993**, *115*(24), 11496.

⁶¹ S. P. Rannard, N. J. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11729 -11730.

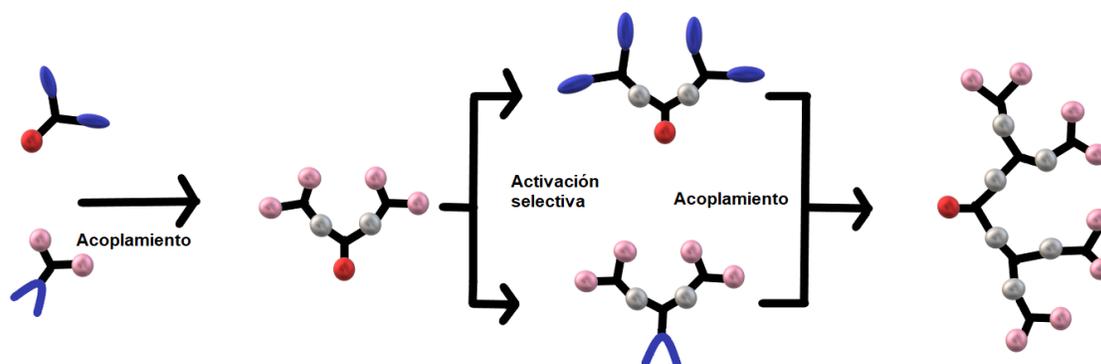


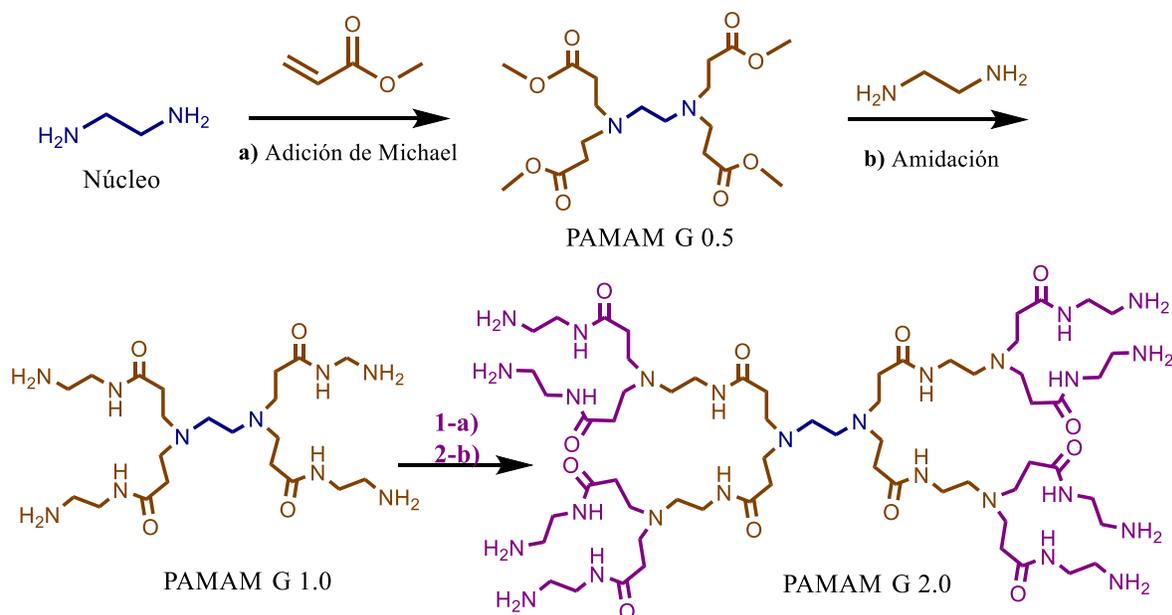
Figura 10. Síntesis con enfoque de crecimiento doble exponencial

2.2.3- Dendrímeros PAMAM.

Los dendrímeros PAMAM fueron sintetizados por primera vez por el grupo de Tomalia mediante el método divergente, en el que las unidades de amido-amina se obtienen a partir de un núcleo con grupos amina. Los dendrímeros PAMAM se encuentran entre los dendrímeros más utilizados, ya que se sintetizan fácilmente mediante la reacción de Michael en dos pasos de etilendiamina y metilacrilato utilizando una estrategia divergente.⁶²

⁶² U. Boas, J. Christensen, P. Heegaard, *J. Mater. Chem.*, **2006**, *16*, 3785-3798.

El grupo final de cada cadena tienen aminas primarias que reaccionan con dos monómeros de metilacrilato y dos moléculas de etilendiamina, para formar una nueva generación con superficies catiónicas de grupos amina (pH~7) (Esquema 9). Se pueden preparar generaciones medias de dendrímeros PAMAM para tener grupos carboxilato en la superficie.⁶³ Debido a la repulsión estérica entre funcionalidades terminales, los dendrímeros PAMAM superiores a la cuarta generación tienen defectos en los grupos de superficie.⁶⁴ Los grupos terminales se pueden acoplar con diferentes moléculas interesantes, por ejemplo, cadenas de alquilo, oligómeros, polímeros, proteínas y fármacos.⁶⁵



Esquema 9. Ruta para la síntesis de dendrímeros PAMAM.

⁶³ N. Malik, R. Wiwattanapatapee, R. Klopsch, *J. Control. Release*, **2000**, 65, 133-148.

⁶⁴ R. Esfand, D. Tomalia, *Drug Discov. Today*, **2001**, 6, 427-436.

⁶⁵ J. Majoros, A. Myc, T. Thomas, B. Mehta, J. Baker, *Biomacromolecules*, **2006**, 7(2), 572–579.

2.2.4- Otros tipos de dendrímeros.

- Dendrímeros PPI (Polipropileno imina)

Es el dendrímero conocido más antiguo introducido Vogtle⁴⁹ en 1978, también son conocidas como "moléculas cascada" (Fig. 11a). Su crecimiento externo está controlado por una secuencia de adiciones de Michael repetitivas de acrilonitrilo a aminas primarias y posteriormente se reducen los grupos nitrilos para generar aminas primarias en la superficie.⁶⁶

- Dendrímeros tipo Frechet

Estos son el tipo de dendrímero establecido por Hawker y Frechet en 1993. Contienen una arquitectura hiperramificada de éter polibencílico con grupos carboxilos como grupos terminales (Fig. 11b); por lo tanto, ofrecen un buen punto de ramificación para la modulación de los grupos terminales. Además, la presencia de estos grupos terminales polares ayuda a mejorar la solubilidad de esta clase de dendrímeros en medios acuosos y disolventes polares.⁶⁷

- Dendrímeros PLL (Poli-L-lisina)

Los dendrímeros PLL son considerados como los representativos de los dendrímeros peptídicos (Fig. 11c). Por lo general, se preparan a partir de la conjugación de L-lisina protegida con ter-butiloxicarbonilo (tBOC) a un núcleo con grupo amina, seguido de la desprotección de BOC para generar nuevos sitios de amina primaria para una mayor proliferación de la cadena.⁶⁸ Al igual que los dendrímeros PAMAM y PPI, los dendrímeros PLL tienen un marco interior relativamente neutral y grupos terminales de amina primaria que se modifican con frecuencia para un mejor rendimiento biológico; sin embargo, estos difieren del concepto general de ya que son en su mayoría asimétricos.⁶⁹

⁶⁶ A. Sherje, M. Jadhav, B. Dravyakar, *Internat. J. Pharmaceutics*, **2018**, 548, 707-720.

⁶⁷ E. Abbasi, S. Aval, A. Akbarzadeh, *Nanoscale Res. Lett.*, **2014**, 9, 247.

⁶⁸ R. Denkewalter, J. Kole, W. Lukasavage, US Patent 4289872, **1981**.

⁶⁹ L. Kaminskis, B. Kelly, V. McLeod, *J. Control. Release*, **2011**, 152, 241-248.

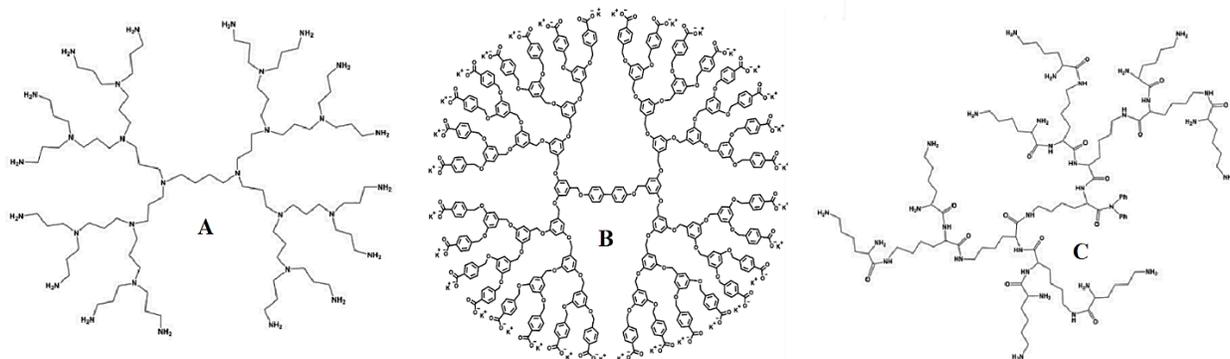


Figura 11. Ejemplos de diferentes dendrímeros: (A) molécula cascada (PPI), (B) dendrímero de poli(aril-éter), (C) dendrímero PLL.

2.2.5.- Autoensamblaje supramolecular en dendrímeros

El autoensamblaje de los sistemas anfífilos es uno de los fenómenos más comúnmente observados en los sistemas biológicos.⁷⁰ Las membranas celulares, por ejemplo, tienen una bicapa de lípidos naturales. Generalmente, las moléculas anfífilas consisten en dos segmentos estructurales, una parte hidrofóbica y otra hidrofílica. Dependiendo de la estructura, concentración, ambiente de solución y temperatura del anfífilo se pueden autoensamblar en una amplia variedad de morfologías (Fig. 12).^{71,72}

Al igual que los anfífilos clásicos, el autoensamblaje de los anfífilos dendríticos ha dado como resultado diferentes morfologías, como micelas, micelas cilíndricas, liposomas, toroides, tubos y fibras helicoidales. Las características interesantes de estas macromoléculas han llevado a un mayor desarrollo de varias subclases, que incluyen dendrímeros, polímeros hiperramificados, sistemas híbridos, etc. (Fig. 13). Los anfífilos dendríticos combinan características ventajosas tanto de sistemas poliméricos como de sistemas moleculares pequeños, ya que son tan altamente estables como los conjuntos poliméricos y además muestran propiedades de

⁷⁰ Greig, L. M.; Philp, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, 30, 287–302

⁷¹ M. Ramanathan, L. Shrestha, T. Mori, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, 15, 10580–10611.

⁷² J. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*; Academic Press: New York, **1992**.

membrana como las moléculas pequeñas anfífilas.⁷³ Dado que su autoensamblaje en agua es muy relevante para aplicaciones biomédicas se ha estado buscando una forma de diseñar racionalmente anfífilos dendríticos durante las últimas décadas.

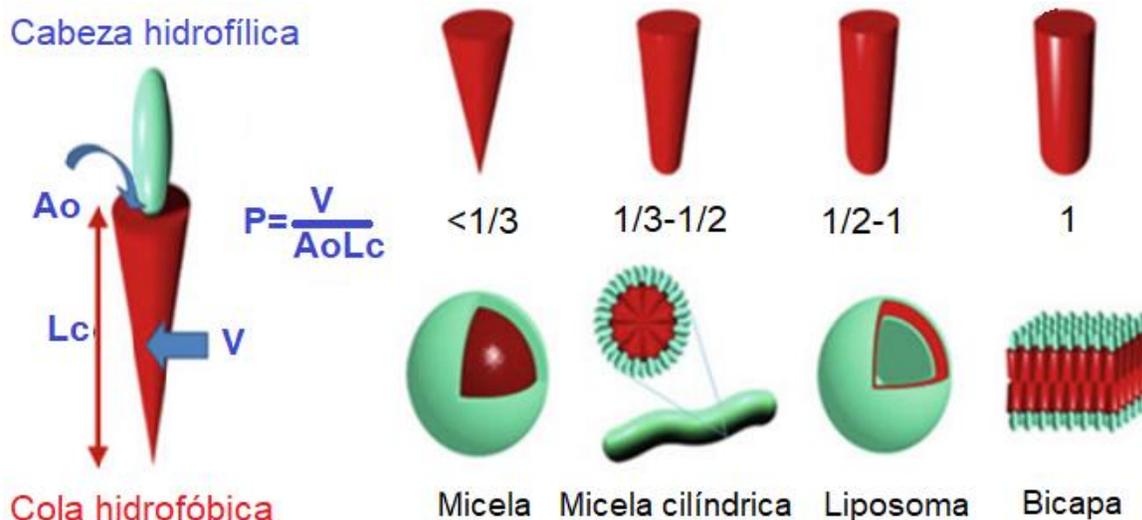


Figura 12. Dependencia de la morfología de la nanoestructura en el parámetro de empaquetamiento (P) de un anfífilo; V= Volumen de la cadena hidrofóbica, Ao= área óptima del grupo de cabeza hidrofílica y Lc= longitud crítica del alquilo.

⁷³ B. Thota, H. Leonhard, R. Haag, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2079–2102.

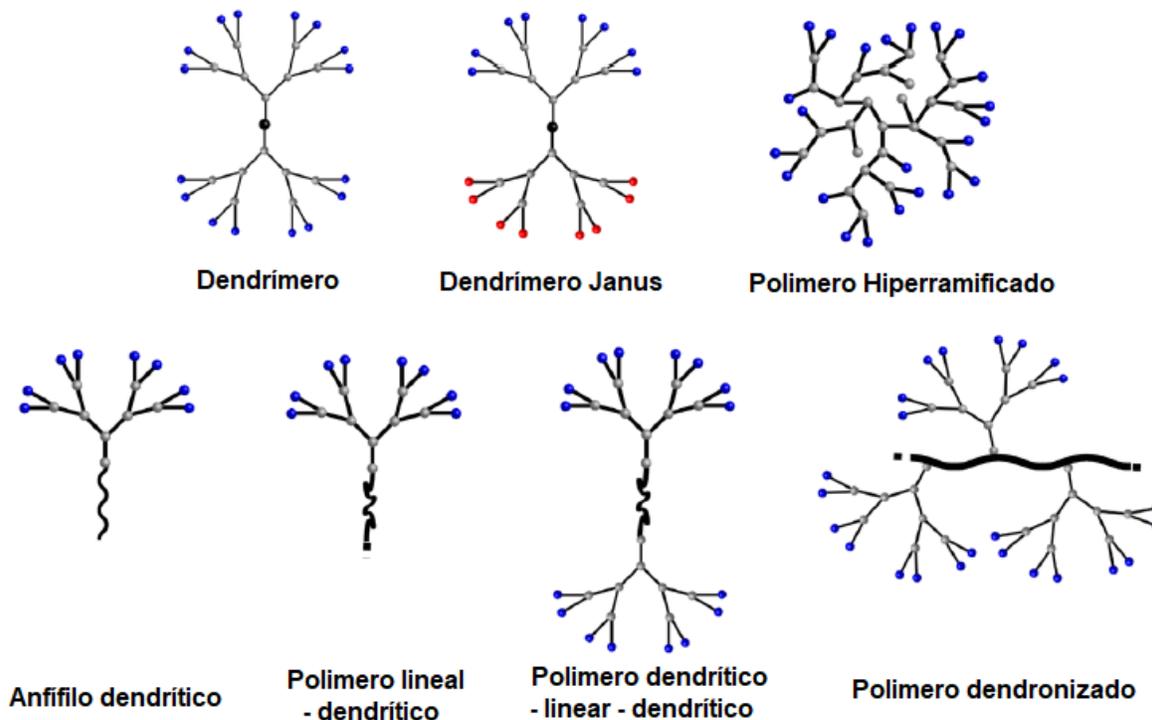


Figura 13. Ejemplo de estructuras dendriméricas que pueden autoensamblarse.

2.2.6- Dendrímeros en biomedicina

Muchos agentes terapéuticos, tales como péptidos, genes y fármacos, exhiben un alto potencial, pero están limitados por una pobre solubilidad, alta toxicidad o inestabilidad, lo que impide significativamente su aplicación clínica. Para abordar estos problemas, los investigadores han recurrido a la nanotecnología para mejorar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los agentes para una mayor solubilización, capacidad de circulación prolongada y una especificidad mejorada en los sitios de acción deseados. Entre los nanomateriales, dendrímeros y los nanomateriales dendríticos han atraído la atención científica debido a sus propiedades estructurales únicas.⁷⁴ Hay informes que describen que los dendrímeros son más eficientes que los vectores virales, los liposomas y los polímeros lineales en la entrega de diferentes tipos de biomoléculas⁷⁵. También se destacan los avances recientes en la entrega de medicamentos contra el cáncer

⁷⁴ P. Werbicka, K. Milowska, V. Dzmitruk, *Eur. Polym. J.*, **2019**, *119*, 61–73.

⁷⁵ M. Ionov, Z. Garaiova, I. Waczulikova, *Biochim. Biophys.*, **2012**, *1818*, 2209–2216.

que utilizan dendrímeros, así como otras aplicaciones biomédicas y de diagnóstico⁷⁶. Muchas clases de dendrímeros se han sintetizado y probado para la administración de fármacos y genes (Figura 11).⁷⁷



Figura 14. Distribución de patentes de dendrímeros en biomedicina.

2.2.6.1.- Dendrímeros como acarreadores de fármacos

Debido a la necesidad de aumentar la eficacia farmacológica de diferentes fármacos se ha hecho un gran desarrollo en herramientas de liberación de éstos. Los dendrímeros han demostrado ser acarreadores ideales para el suministro y la orientación de agentes terapéuticos y de diagnóstico debido sus propiedades como la monodispersidad, la funcionalidad de la superficie y las cavidades internas.⁷⁰

Las características importantes que algunos dendrímeros han mostrados y que los convierten en posibles acarreadores de fármacos son: su buena absorción por las células, sus múltiples grupos terminales, su capacidad para conjugar o hospedar sustancias de alto peso molecular, mejora del tiempo de circulación, solubilidad y

⁷⁶ A. Sharma, A. Gothwal, P. Kesharwani, *Drug Discovery Today*, **2017**, 22, 314–326.

⁷⁷ D. Shcharbin, N. Shcharbina, M. Bryszewska, *Recent Pat. Nanomed.*, **2014**, 4(1), 25–31.

biocompatibilidad^{78,79,80}. Las nanoestructuras de dendrímeros facilitan el transporte pasivo de medicamentos a los tejidos tumorales a través del efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR).⁸¹ Las principales interacciones para el transporte y liberación de fármacos se explicarán adelante.

2.2.6.1.1- Interacciones fármaco-dendrímero

La interacción de la molécula huésped con el dendrímero es principalmente a través de la interacción con la superficie exterior de los dendrímeros. La estructura del dendrímero define el tipo y el número de moléculas huésped que se pueden incorporar para formar complejos con los dendrímeros. El potencial de carga de los dendrímeros puede mejorarse considerablemente modulando la asociación del huésped con sus grupos terminales del dendrímero. La disponibilidad de grupos terminales para las interacciones con las moléculas huéspedes aumenta proporcionalmente con el número de generación del dendrímero.⁸² Los diversos modos de interacción del fármaco con el dendrímero se representan en la figura 13.

⁷⁸ A. Saovapakhiran, A. D'Emanuele, D. Attwood, *Biocon. Chem.*, **2009**, 20(4), 693-701.

⁷⁹ M. Najlah, S. Freeman, D. Attwood, *Int. J. Pharmaceutics*, **2007**, 336(1), 183-190.

⁸⁰ R. Tekade, T. Dutta, V. Gajbhiye, *J. Microencapsulation*, **2009**, 26(4), 287-296.

⁸¹ D. Kalyane, N. Raval, R. Maheshwari, *Materials Sci. Engin.*, **2019**, 98, 1252-1276.

⁸² D. Mullen, D. McNerny, A. Desai, *Bioconjugate Chem.*, **2011**, 22(4), 679-689.

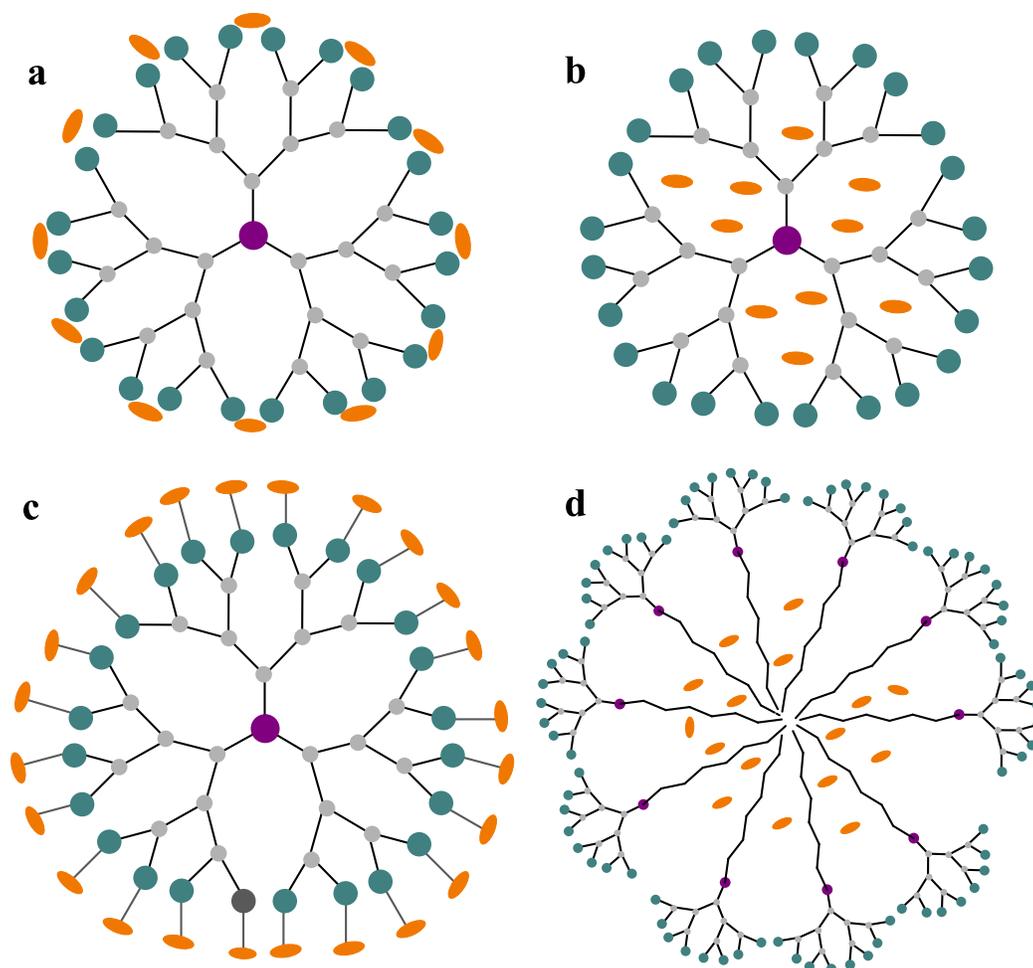


Figura 15. Tipos de interacciones fármaco-dendrímtero. (a) interacción electrostática, (b) atrapamiento físico, (c) conjugado dendrimérico, (d) micela de anfífilos dendríticos.

▪ Interacciones electrostáticas

Cuando los grupos moleculares presentes en la superficie del dendrímtero están cargados, la superficie puede atraer electrostáticamente moléculas con carga opuesta. El rango de fármacos o moléculas ionizables que se puede unir electrostáticamente a los dendrímteros depende de los numerosos grupos ionizables presentes en su superficie.^{83,84}

⁸³ F. Wang, X. Cai, Y. Su, *Acta Biomater.*, **2012**, 8(12), 4304-4313.

⁸⁴ P. Kolhe, *Int. J. Pharm.*, **2003**, 259(1-2), 143-160.

▪ **Conjugado fármaco-dendrímico**

Con la finalidad de aprovechar el efecto multivalente de los dendrímeros, se ha tratado de conjugar diferentes fármacos con dichas macromoléculas. La unión covalente de fármacos a los grupos terminales de dendrímeros se puede hacer con insertos como polietilenglicol (PEG). 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.⁸⁵ Yang y Lopina demostraron los conjugados de penicilina V (XII) con dendrímeros PAMAM G3 y G2.5 a través de enlaces éster y amida, respectivamente, utilizando un espaciador PEG. Los autores informaron que el enlace éster entre el fármaco y el dendrímico proporcionaba una liberación controlada del medicamento, mientras que el enlace amida daba como resultado una mejor estabilidad del enlace.⁸⁶

▪ **Fármacos atrapados en el interior del dendrímico (Host-Guest)**

Debido a la naturaleza hueca de la arquitectura dendrítica, es posible la encapsulación de moléculas huésped dentro de las ramas de un dendrímico sin la necesidad de realizar alguna modificación química. El atrapamiento físico y las interacciones no covalentes con regiones específicas del dendrímico se pueden usar como métodos de encapsulación para medicamentos, en especial aquellos que presentan baja solubilidad en agua.^{87,88} Se han encapsulado fármacos anticancerosos, antibacterianos, AINES, entre otros.

▪ **Autoensamble supramolecular de dendrímeros anfífilicos**

En el proceso de autoensamblaje, se forman estructuras supramoleculares de manera reversible a través de múltiples interacciones no covalentes entre pequeñas unidades de construcción. Tal como los anfífilos clásicos, el autoensamblaje de los

⁸⁵ M. Gingras, J. Raimundo, Y. Chabre, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(7), 1010.

⁸⁶ H. Yang, S. Lopina, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2003**, 14, 1043–1056.

⁸⁷ S. Svenson, A.S. Chauhan, *Nanomedicine*, **2008**, 3(5), 679.

⁸⁸ G. Pasut, S. Scaramuzza, O. Schiavon, *J. Bioactive Comp. Poly.*, **2005**, 20(3), 213–230

anfífilos dendríticos ha dado como resultado diferentes morfologías como micelas, micelas cilíndricas, vesículas, toroides, tubos, etc. Los dendrímeros anfífilicos combinan características ventajosas tanto de sistemas poliméricos como de sistemas moleculares pequeños porque son tan altamente estables como los conjuntos poliméricos y muestran propiedades de membrana como en los conjuntos de moléculas pequeñas.⁷³

Los dendrímeros supramoleculares pueden imitar a los dendrímeros de alta generación construidos covalentemente para la administración de fármacos. Por ejemplo, el gran espacio vacío en el interior hidrofóbico se aprovechó para encapsular el medicamento contra el cáncer doxorubicina con alta capacidad de carga. Esto mejoró efectivamente la potencia del medicamento y redujo la resistencia al medicamento al promover la captación celular y disminuir el flujo de salida del medicamento.⁸⁹ Los dendrímeros anfífilicos también pueden conjugarse químicamente con múltiples copias de una molécula bioactiva⁹⁰ o con una funcionalidad de imagen⁹¹ en los grupos terminales PAMAM, para construir dendrímeros supramoleculares auto ensamblados para el suministro de fármacos y para bioimagen, aprovechando así la multivalencia y el efecto EPR.

⁸⁹ T. Wei, C. Chen, J. Liu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2015**, *112*(10), 2978-2983.

⁹⁰ Z. Zhou, M. Cong, M. Li, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*(47), 5956-5959.

⁹¹ P. Garrigue, J. Tang, L. Ding, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2018**, *115*(45), 11454-11459

2.3. Porfirinas dendriméricas

En las últimas dos décadas, las porfirinas dendriméricas han atraído la atención por su uso como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica y terapia fototérmica,^{92,93} así como en la detección de O₂ y mapeo de distribución en tejidos vivos.⁹⁴ Las características especiales expuestas en los temas anteriores hacen de las porfirinas y dendrímeros un dúo interesante para el desarrollo de nuevas nanoformulaciones versátiles y efectivas.⁹⁵

Para sintetizar porfirinas dendriméricas, las porfirinas han sido utilizadas como núcleo, como brazos o en la superficie del dendrímero. Cuando son utilizadas como núcleo, el crecimiento del dendrímero se inicia desde extremos opuestos, esto disminuye en gran medida el impedimento estérico que pudiera haber en la molécula en las primeras generaciones. El primer dendrímero con una porfirina incluida como núcleo en su estructura fue sintetizado por Tomalia en 1993;⁹⁶ éste podría funcionar como sistema biomimético (Figura 16), ya que puede ser un buen candidato para mimetizar hemoproteínas.

⁹² M. Militello, E. Arbeloa, R. Hernández, I. Lijanová, H. Montejano, C. Previtali, J. Bertolotti, *Photochem. Photobiol. Chem.*, **2020**, 388, 112167

⁹³ U. Chung, J. Kim, B. Kim, E. Kim, W. Jang, W. Koh, *Chem. Commun.*, **2016**, 52(6), 1258-1261.

⁹⁴ Vinogradov, S.; Wilson, D. (2011) Porphyrin dendrimers as biological oxygen sensors. *Designing Dendrimers*, John Wiley & Sons, New Jersey, pp. 463-504.

⁹⁵ G.A. Fernando, M.G. Marcos, *Current Organic Chemistry*, **2020**, 24, 2801-2822

⁹⁶ R. H. Jin, T. Aida, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1993**, 10,1260-1262.

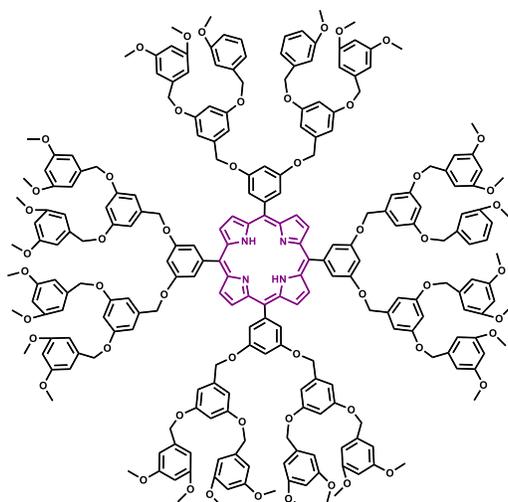


Figura 16. Dendrímtero con porfirina en el núcleo.

También encontramos ejemplos de porfirinas como parte de las unidades dendríticas, entre ellas están las sintetizadas por Tazuko Aida con una porfirina libre en su núcleo que funciona como aceptor, y además porfirinas de iones zinc en los brazos dendríticos que funcionan como donadores de energía (Figura 17).⁹⁷

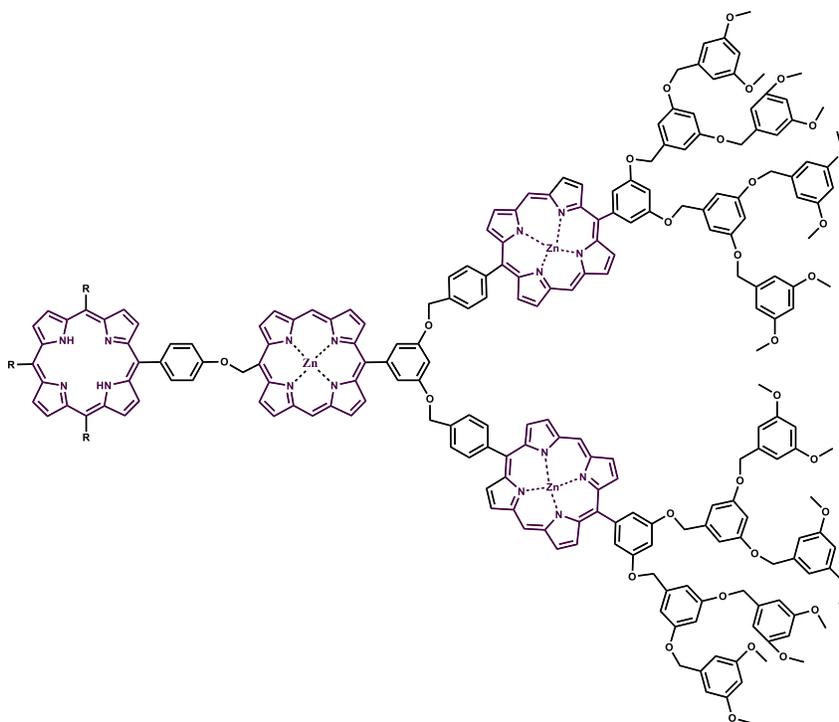


Figura 17. Dendrímtero con porfirina en los brazos dendríticos

⁹⁷ D. Jiang, T. Aida, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 403.

Dendrimeros con porfirinas en la periferia también han sido sintetizados, lo cual ha resultado muy útil, pues incrementa exponencialmente el número de porfirinas conforme incrementa la generación del dendrímtero. En la figura 18 se muestra un ejemplo de dendrímtero que tienen 16 moléculas porfirinas en la periferia.⁹⁸

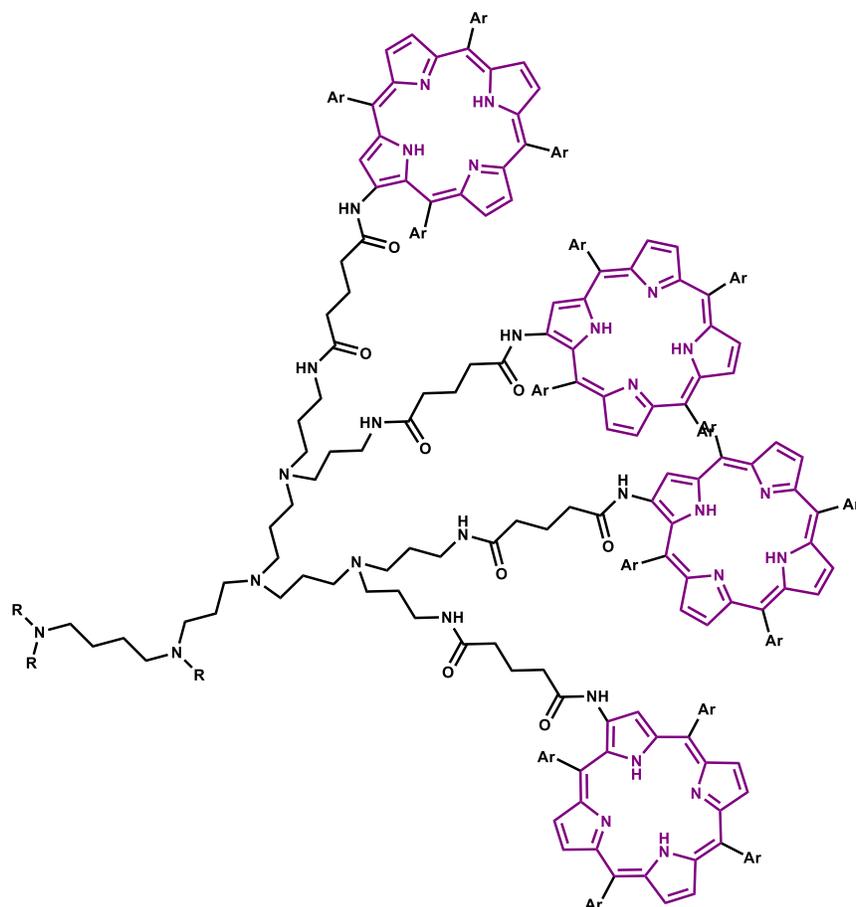


Figura 18. Dendrímtero con porfirina como grupo terminal

Por otro lado, Maturano y colaboradores han obtenido complejos supramoleculares con porfirinas dendriméricas, en donde la porfirina; se empleó como núcleo y una molécula de fullereno C₆₀ fue el huésped.⁹⁹

⁹⁸ M. Choi, T. Aida, T. Yamazaki, I. Yamazaki, *Angew.Chem. Int.* **2001**, *40*, 3194-3198.

⁹⁹ J. Maturano, J.G. Chavez, C.P. Carreón, M. Nava, I. Lijanova, T. Klimova, M.M. García, *Supramolecular Chemistry* **2007**, *19*(7), 485-491,

2.3.1 Porfirinas dendriméricas como sistemas de transporte.

Los sistemas de administración de fármacos o genes se aplican en el tratamiento de enfermedades resultantes de tumores malignos, toxinas químicas externas, infecciones bacterianas, invasiones virales y defectos genéticos endógenos.¹⁰⁰ Los nanomateriales tienen varias ventajas como portadores de fármacos¹⁰¹ ya que: 1) aumentan la solubilidad en agua y protegen los fármacos disueltos en el torrente sanguíneo, mejorando las propiedades farmacocinéticas y farmacológicas de los fármacos; 2) se dirigen a la administración de fármacos en un tejido o célula de manera específica, limitando de ese modo la acumulación de fármaco en otros órganos no dirigidos y mejorando la eficacia terapéutica; y, 3) entregar una combinación de agentes terapéuticos y de imagen para la monitorización en tiempo real. Las porfirinas dendríticas han sido utilizadas para cumplir con estos objetivos.¹⁰²

Koh y sus colaboradores informaron del desarrollo de una nanocápsula hueca para su uso en de terapia foto dinámica en combinación con quimioterapia.¹⁰³ Para producir el fotosensibilizador sintetizaron una porfirina dendrítica cargada negativamente, que demostró ser un fotosensibilizador eficaz para la terapia foto dinámica (Figura 19) y la combinaron como un componente bicapa con poli (clorhidrato de alilamina) (PAH). Las nanocápsulas multicapa se rellenaron con doxorubicina (DOX), un fármaco anticáncer modelo, con el fin de implementar la quimioterapia.

¹⁰⁰ Kuo, Y.; Wang, C. (2014) Chapter 19: Colloidal drug delivery system for braintargeting therapy in: Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development; Ohshima, H.; Makino, K. Elsevier: Amsterdam, pp. 389-410.

¹⁰¹ Z. Li, S. Tan, S. Li, Q. Shen, K. Wang, *Oncol. Rep.*, **2017**, 38(2), 611-624.

¹⁰² F. Liu, Y. Zhang, P. Xiuwei, L. Xu, Y. Xue, W. Zhang, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 57552-57562.

¹⁰³ K. Son, H. Yoon, J. Kim, W. Jang, Y. Lee, W.G. Koh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50(50), 11968-11971

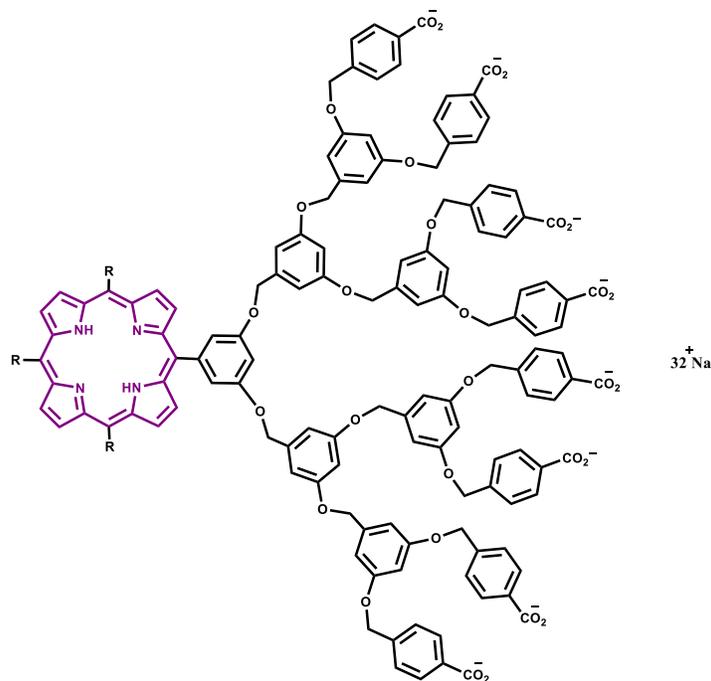


Figura 18. Porfirina dendrítica utilizada para quimioterapia en combinación con terapia fotodinámica.

El equipo de Xue informó sobre la síntesis de un copolímero en forma de estrella funcionalizado con arginina (Arg) que consta de un núcleo de porfirina, dendrones de poli (L-lisina) (PLL) y terminales de Arg.¹⁰⁴ La porfirina dendrítica es anfifílica y se usó para coadministrar docetaxel (DOC), un fármaco anticanceroso, y plásmido de metaloproteinasas de matriz 9 (MMP-9) para la terapia del cáncer de nasofaringe.

¹⁰⁴ D. Ma, Q. Lin, L. Zhang, Y. Liang, W. Xue, *Biomaterials*, **2014**, 35(14), 4357-4367.

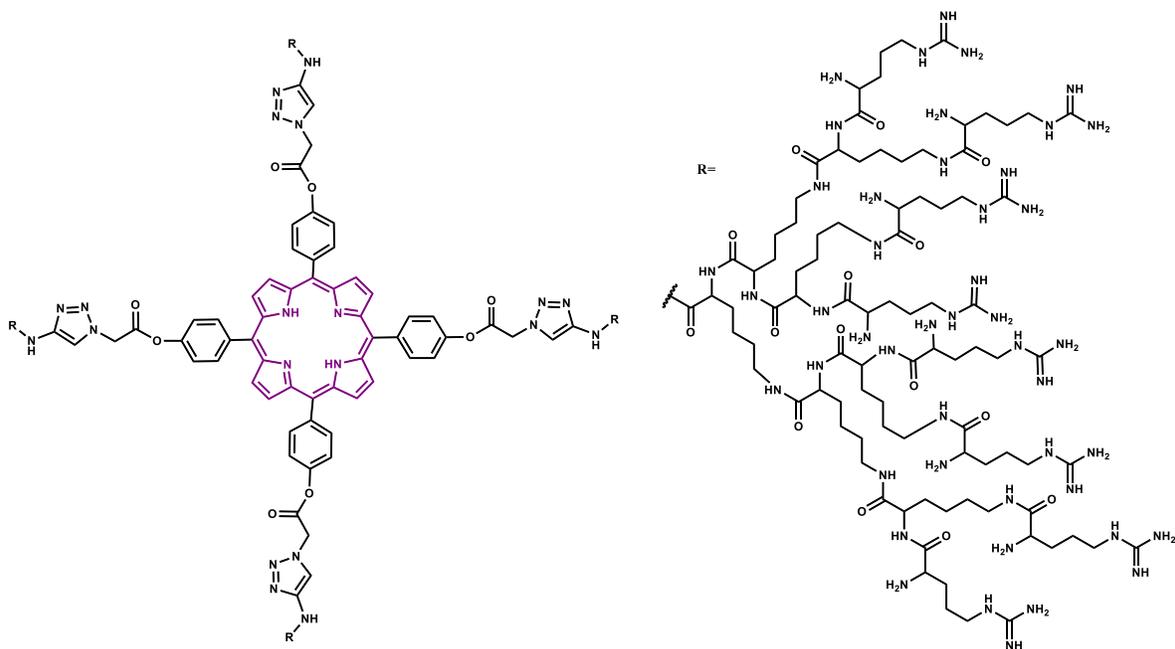


Figura 20. Porfirina dendrítica utilizada para transporte y entrega de fármacos.

2.3.2. Porfirinas dendiméricas tipo PAMAM

Como resultado de la solubilidad limitada en agua, los fotosensibilizadores porfirínicos (PS) presentan algunos inconvenientes, como acumulación limitada en las células objetivo y resistencia a múltiples fármacos. Para superar estas limitaciones, se han utilizado polímeros solubles en agua (o dendrímeros) como vehículos con resultados satisfactorios. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha sintetizado conjugados de porfirina-PAMAM con melfalán para mejorar la administración dirigida del fármaco (Figura 21).¹⁰⁵ El melfalán es un agente anticanceroso aprobado con un amplio espectro de actividades antitumorales, pero tiene algunos inconvenientes como biodisponibilidad, atribuidos a la baja solubilidad y baja permeabilidad del fármaco.¹⁰⁶ Los productos obtenidos mostraron una solubilidad en agua satisfactoria en comparación con el melfalán libre. El estudio de actividad anticancerosa *in vitro* mostró una alta actividad de los

¹⁰⁵ K. Yunus, M. Manoj, K. Sujatha, K. Rangaramanujam, *Int. J. Pharma.*, **2010**, 384(1–2), 189-194.

¹⁰⁶ B. Lu, D. Huang, H. Zheng, Z. Huang, P. Xu, H. Xu, Y. Yin, X. Liu, D. Li, X. Zhang, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, 98(1), 36-42.

conjugados de porfirina-PAMAM con melfalán contra las células cancerosas en dosis bajas. El dendrímero conjugado G 2.0 (con 16 moléculas de melfalán) mostró una buena solubilidad en agua y la mayor actividad antiproliferativa en comparación con el conjugado G1. Por último, se confirmó la internalización celular de los conjugados porfirina-PAMAM de melfalán.¹⁰⁷

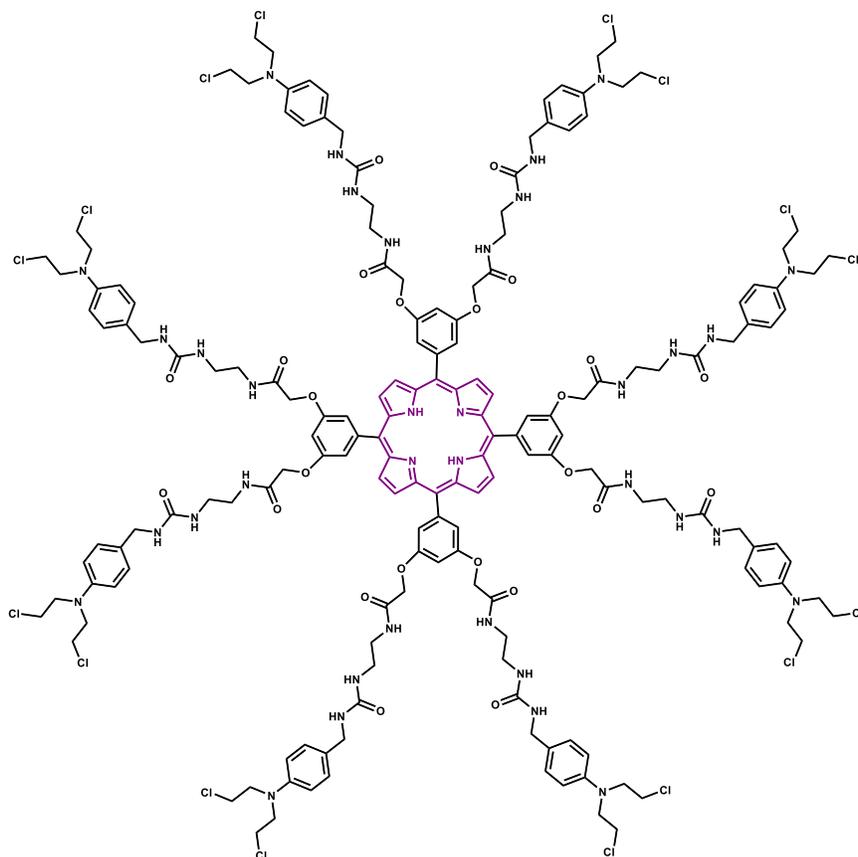


Figura 21. Porfirina dendrítica G 1.0 conjugada a fármaco anticanceroso.

Recientemente, Hernández-Ramírez y colaboradores han informado de la síntesis de dendrímeros de porfirina-PAMAM G1.0 y G2.5 con el fin de evaluar el papel

¹⁰⁷ J. Ramírez-Arroniz, E. Martínez Klimova, L. Pedro-Hernández, U. Organista- Mateos, S. Cortez-Maya, T. Ramírez-Ápan, A. Nieto-Camacho, J. Calderón-Pardo, M. Martínez-García, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2018**, 44(8), 1342-1349.

potencial de los dendrímeros de porfirina-PAMAM en aplicaciones de sensibilización.¹⁰⁸

Con base en lo mencionado anteriormente se planteó el presente proyecto de investigación para realizar la síntesis de porfirinas asimétricas meso sustituidas con cadenas dodeciloxi en su estructura, a una de ellas se le hizo crecer un dendrímero tipo PAMAM, de generación 1.0 y 2.0 para una posible posterior conjugación con algún fármaco anticanceroso como clorambucilo o melfalán.

¹⁰⁸ R. Hernández-Ramírez, I. Lijanova, N. Likhanova, O. Olivares, A. Hernández, J. Alcalá, O. Trejo, *Arab. J. Chem.*, **2020**, *13*, 27-36

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPOTESIS

3.1 Objetivo general

Realizar las síntesis de porfirinas *meso* sustituidas con cadenas dodeciloxifenilicas en su estructura a partir de una mezcla de reactivos *p*-hidroxibenzaldehído, *p*-(dodeciloxi) benzaldehído y pirrol.

3.1.2. Objetivos Particulares

Obtener porfirinas a partir de los reactivos *p*-hidroxibenzaldehído, *p*-(dodeciloxi)benzaldehído y pirrol en un medio ácido, y llevar a cabo su purificación.

Realizar la modificación de la porfirina con un grupo hidroxibenceno y tres grupos *p*-(dodexiloxi)benceno en su estructura

Caracterizar todos los compuestos obtenidos por RMN ^1H , ^{13}C , UV-vis, infrarrojo y espectrometría de masas.

3.2. Hipótesis

La síntesis de porfirinas con cadenas dodecilicas debe proporcionar una alta solubilidad. Y con la presencia de un grupo hidroxilo en su estructura permitirá tener un control para la síntesis de estructuras dendriméricas altamente solubles.

CAPÍTULO 4. EQUIPOS Y REACTIVOS

4. Equipos y Reactivos

4.1. Equipos

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 .
Referencia	^1H y ^{13}C 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

1-bromododecano	99%	Aldrich
4-hidroxibenzaldehído	99%	Aldrich
Bromoacetato de metilo	97%	Aldrich
Carbonato de potasio	99%	Aldrich
Etilendiamina	99%	Aldrich
Pirrol	98%	Aldrich

Disolventes

Acetato de etilo

Ácido propiónico (Aldrich)

Acetona

Diclorometano

Difenil éter (Aldrich)

Dimetilformamida (Aldrich)

Hexano

Metanol

Tetrahidrofurano (Aldrich)

Tolueno (Aldrich)

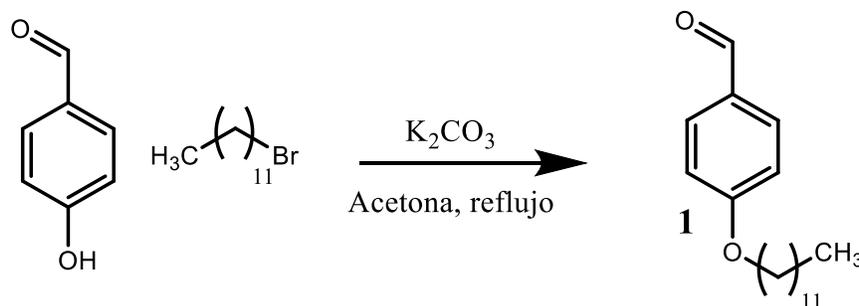
El acetato de etilo, acetona, diclorometano y hexano, fueron purificados por medio de destilación simple empleando como agente desecante hidróxido de potasio (acetato de etilo), cloruro de calcio (acetona y diclorometano) u óxido de calcio.

CAPÍTULO 5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1. Síntesis de *p*-dodeciloxibenzaldehído **1**

En un matraz bola de 100 mL se colocaron 20 mL de acetona y se disolvieron 2 g (16.4 mmol) de *p*-hidroxibenzaldehído junto con 3.40 g (24.6 mmol) de carbonato de potasio. Posteriormente se añadieron 4.88 g (19.7 mmol) de 1-bromododecano. La reacción se llevó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla fue filtrada y concentrada a vacío. El sólido obtenido se purificó por columna usando una elución de CH₂Cl₂-Hexano 3:7 para obtener el compuesto **1** como un líquido amarillo 3.80 g (13.1 mmol) con un 80% de rendimiento.



Esquema 1. Síntesis de *p*-dodeciloxibenzaldehído **1**.

Rendimiento: 80%

Aspecto físico: Líquido amarillo.

UV-vis: CH₂Cl₂, λ (nm): 2229, 238, 284

IR: (KBr, cm⁻¹): 2922, 2852, 2732, 1692, 1600, 1577, 1509, 1467, 1428, 1393, 1311, 1254, 1214, 1157, 1109, 1016, 856, 830, 722, 650, 639, 617, 514.

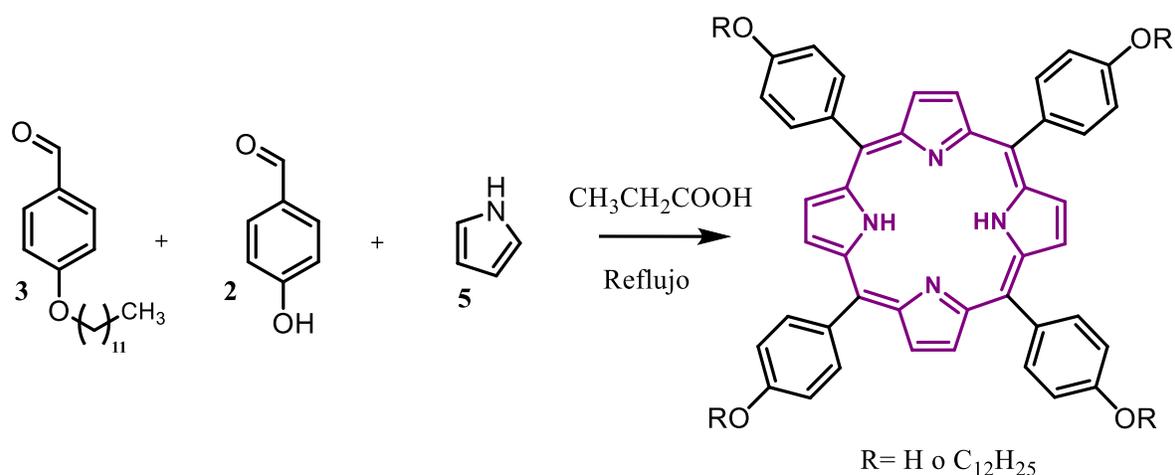
RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.88 (t, 3H, *J*= 6.6Hz, CH₃), 1.27 (s, 16H, CH₂), 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.81 (m, 2H, CH₂), 4.04 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH₂-O), 6.98 (d, 2H, *J*= 8.7Hz, Ar), 7.82 (d, 2H, *J*= 8.7Hz, Ar), 9.88 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 68.4 (CH₂-O), 114.8 (Ar), 129.9 (Ar-CHO), 132.0 (Ar), 164.2 (Ar-O), 190.8 (CHO).

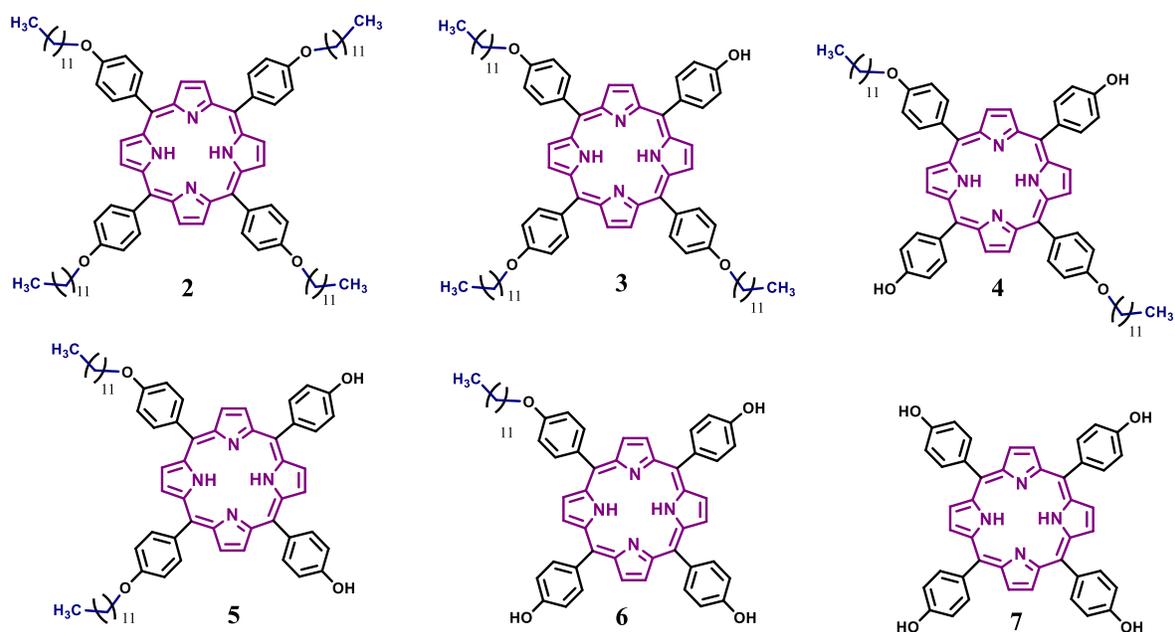
AE: Calculado para C₁₉H₂₀O₂: C, 78.57; H, 10.41%. Encontrado: C, 78.56; H, 10.43%.

5.2. Síntesis de porfirinas

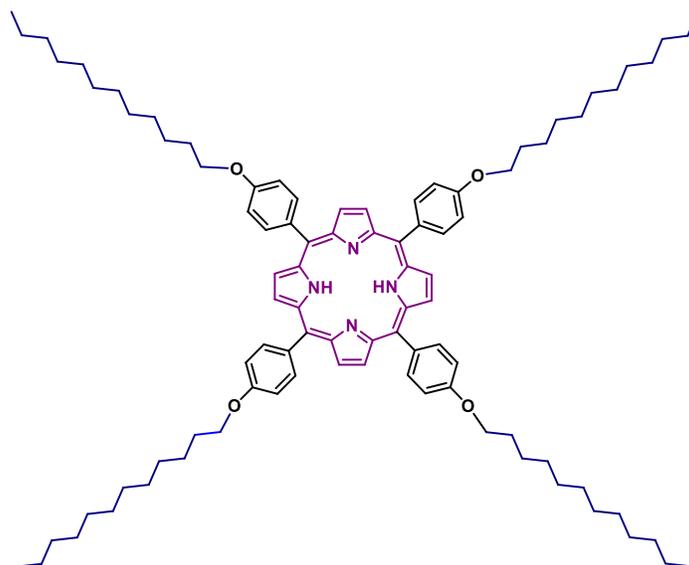
En un matraz de 100 mL se colocaron 10 mL de ácido propiónico y se disolvió 0.42 g (3.45 mmol) de *p*-hidroxibenzaldehído. Posteriormente, se añadió 1 g (3.45 mmol) de *p*-dodeciloxibenzaldehído y 1.15 g (17.2 mmol) de pirrol. La reacción se llevó a reflujo durante 1 hora. Se adicionó agua para detener la reacción, se filtró a vacío y se realizaron varios lavados con agua caliente hasta que el filtrado fue transparente. El sólido obtenido se purificó por columna usando una elución hexano-acetato de etilo de una proporción 9:1 hasta 1:3; obteniéndose las seis porfirinas (**2-7**) descritas en el esquema 3. Esta reacción se realizó por triplicado.



Esquema 2. Síntesis de porfirinas por método de Little.



Esquema 3. Síntesis de porfirinas simétricas (2, 4, 5, 7) y asimétricas (3, 6).



Porfirina A₄, compuesto 2

Rendimiento: 2%

Aspecto físico: Sólido púrpura.

UV-vis: CH₂Cl₂, λ (nm): 422, 454, 519, 556, 596, 651.

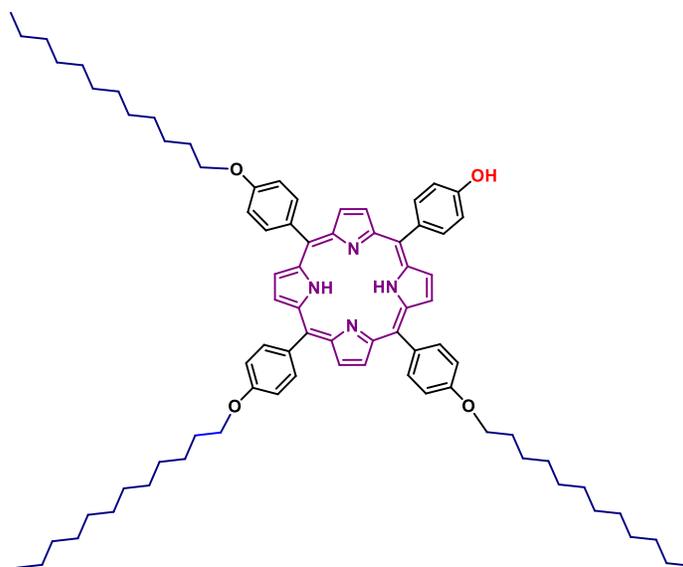
IR: (KBr, cm^{-1}): 3317, 2921, 2852, 1736, 1697, 1602, 1578, 1508, 1464, 1378, 1340, 1281, 1241, 1173, 1159, 1107, 1070, 1030, 1018, 991, 980, 965, 880, 839, 802, 789, 738, 637, 619, 540, 514.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: -2.75 (an, 2H, NH), 0.90 (t, 12H, $J= 6.4\text{Hz}$, CH_3), 1.30 (s, 64H, CH_2), 1.63 (m, 8H, CH_2), 1.99 (m, 8H, CH_2), 4.25 (t, 8H, $J= 6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.27 (d, 8H, $J= 8.1\text{Hz}$, Ar), 8.11 (d, 8H, $J= 8.4\text{Hz}$, Ar), 8.86 (s, 8H, Pirr.).

RMN ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 14.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 32.1 (CH_2), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 112.9 (Ar), 120.0 (C), 131.10 (Pirr.), 134.6 (Ar_{IpsO}), 135.7 (Ar), 159.1 (Ar-O).

MS-ESI: m/z 1354 [M+2]

AE: Calculado para $\text{C}_{92}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_4$: N, 4.14; C, 81.73; H, 9.39%. Encontrado: N, 4.14; C, 81.74; H, 9.38%.



Porfirina A₃B₁, compuesto 3

Rendimiento: 4%

Aspecto físico: Sólido púrpura.

UV-vis: CH_2Cl_2 , λ (nm): 422, 454, 519, 556, 592, 651.

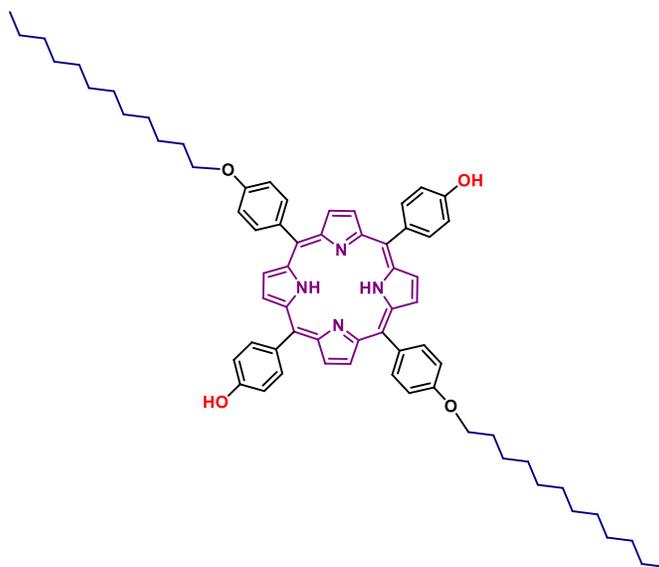
IR: (KBr, cm^{-1}): 3415, 3319, 2952, 2922, 2852, 1736, 1690, 1605, 1580, 1531, 1508, 1438, 1396, 1346, 1284, 1243, 1199, 1172, 1108, 1071, 1052, 992, 982, 966, 904, 843, 801, 736, 636, 556, 417.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: -2.76 (an, 2H, NH), 0.90 (t, 9H, $J= 6.3\text{Hz}$, CH_3), 1.30 (s, 48H, CH_2), 1.62 (m, 12H, CH_2), 1.98 (m, 6H, CH_2), 4.24 (t, 6H, $J= 6.4\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.18 (d, 2H, $J= 8.1\text{Hz}$, Ar), 7.27 (d, 6H, $J= 7.2\text{Hz}$, Ar), 8.06 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 8.10 (d, 6H, $J= 8.4\text{Hz}$, Ar), 8.87 (s, 8H, Pirr.).

RMN ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 14.2 (CH_3), 22.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 112.9 (Ar), 113.8 (Ar), 119.6 (C), 120 (C), 131.0 (Pirr.), 134.6 (Ar_{ipso}), 135.0 (Ar_{ipso}), 135.8 (Ar), 135.9 (Ar), 155.6 (Ar-OH), 159.1 (Ar-O).

MS-ESI: m/z 1186 [M+4].

AE: Calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_4$: N, 4.73; C, 81.17; H, 8.69%. Encontrado: N, 4.73; C, 81.15; H, 8.68%.



Porfirina A_2B_2 *trans*, compuesto 4

Rendimiento: 3%

Aspecto físico: Sólido púrpura.

UV-vis: CH_2Cl_2 , λ (nm): 422, 518, 556, 593, 651, 707.

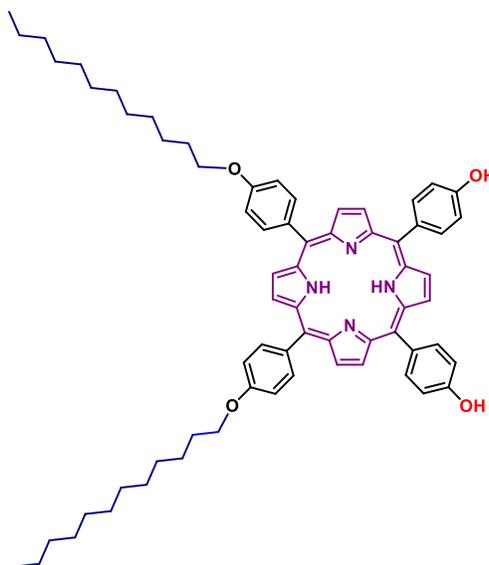
IR: (KBr, cm^{-1}): 3588, 3312, 3032, 2918, 2849, 1695, 1607, 1591, 1563, 1509, 1465, 1433, 1401, 1349, 1287, 1242, 1173, 1105, 1066, 1017, 992, 982, 966, 840, 800, 729, 634, 598, 555, 538, 413.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: -2.73 (an, 2H, NH), 0.90 (t, 6H, $J= 6.4\text{Hz}$, CH_3), 1.30 (s, 32H, CH_2), 1.61 (m, 8H, CH_2), 1.96 (m, 4H, CH_2), 4.21 (t, 4H, $J= 6.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.13 (d, 4H, $J= 7.8\text{Hz}$, Ar), 7.24 (d, 4H, $J= 7.8\text{Hz}$, Ar), 8.04 (d, 4H, $J= 8.1\text{Hz}$, Ar), 8.08 (d, 4H, $J= 8.1\text{Hz}$, Ar), 8.85 (m, 8H, Pirr.).

RMN ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 14.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 68.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 112.9 (Ar), 113.8 (Ar), 119.7 (C), 120 (C), 130.9 (Pirr.), 134.5 (Ar_{ipso}), 135 (Ar_{ipso}), 135.8 (Ar), 135.9 (Ar), 155.6 (Ar-OH), 159.1 (Ar-O).

MS-ESI: m/z 1017 [M+].

AE: Calculado para $\text{C}_{68}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_4$: N, 5.52; C, 80.44; H, 7.74%. Encontrado: N, 4.00; C, 77.61; H, 8.64%.



Porfirina A_2B_2 *cis*, compuesto 5

Rendimiento: 4%

Aspecto físico: Sólido púrpura.

UV-vis: CH_2Cl_2 , λ (nm): 422, 519, 556, 594, 650.

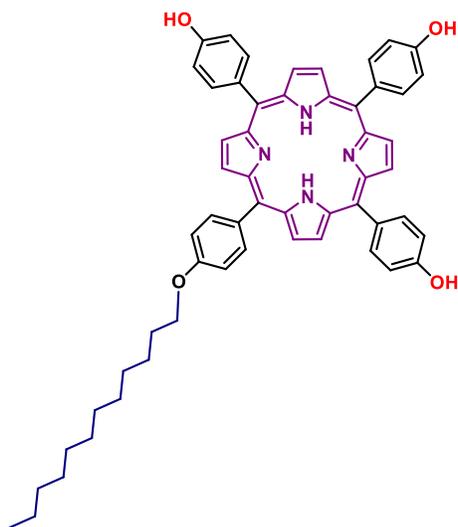
IR: (KBr, cm^{-1}): 3317, 3034, 2921, 2851, 1605, 1507, 1467, 1349, 1240, 1169, 1099, 1070, 1049, 1015, 982, 966, 880, 841, 799, 757, 732, 625, 602, 582, 557, 535, 419.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 0.90 (t, 6H, $J=6.45\text{Hz}$, CH_3), 1.30 (s, 32H, CH_2), 1.52 (m, 8H, CH_2), 1.87 (m, 4H, CH_2), 4.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.61 (m, 4H, Ar), 7.12 (d, 4H, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 7.83 (d, 4H, $J=5.4\text{ Hz}$, Ar), 8.03 (d, 4H, $J=7.2\text{Hz}$, Ar), 8.81 (m, 8H, Pirr.).

RMN ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 14.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.8 (CH_2) 32.1 (CH_2), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 112.9 (Ar), 113.7 (Ar), 116.1 (C), 120.2 (C), 131.1 (Pirr.), 134.3 (Ar_{ipso}), 134.4 (Ar_{ipso}), 135.8 (Ar), 155.4 (Ar-OH), 159.1 (Ar-O).

MS-ESI: m/z 1016 $[\text{M}+1]$.

AE: Calculado para $\text{C}_{68}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_4$: N, 5.52; C, 80.44; H, 7.74%. Encontrado: N, 5.0; C, 77.33; H, 7.72%.



Porfirina A_1B_3 , compuesto 6

Rendimiento: 4%

Aspecto físico: Sólido púrpura

UV-vis: CH_2Cl_2 , λ (nm): 422, 519, 556, 594, 650.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3317, 3034, 2921, 2851, 1605, 1507, 1467, 1349, 1240, 1169, 1099, 1070, 1049, 1015, 982, 966, 880, 841, 799, 757, 732, 625, 602, 582, 557, 535, 419.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: -2.77 (an, 2H, NH), 0.89 (m, 3H, CH_3), 1.30 (s, 16H, CH_2), 1.56 (m, 4H, CH_2), 1.98 (m, 2H, CH_2), 4.24 (t, 2H, $J= 6.45\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.19 (d, 2H, $J= 8.4\text{Hz}$, Ar), 7.26 (d, 6H, $J= 6.6\text{Hz}$, Ar), 8.06 (d, 2H, $J= 8.1\text{Hz}$, Ar), 8.09 (d, 6H, $J= 8.7\text{Hz}$, Ar), 8.86 (m, 8H, Pirr.).

RMN ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 14.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.8 (CH_2) 32.1 (CH_2), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 112.9 (Ar), 113.7 (Ar), 116.1 (C), 120.2 (C), 131.1 (Pirr.), 134.3 (Ar_{ipso}), 134.4 (Ar_{ipso}), 135.8 (Ar), 155.4 (Ar-OH), 59.1 (Ar-O).

MS-ESI: m/z 847 [M+1].

AE: Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4$: N, 6.61; C, 79.40; H, 6.43%. Encontrado: N, 5.98; C, 75.37; H, 6.65%.



Porfirina B₄, compuesto 6

Rendimiento: 2%

Aspecto físico: Sólido púrpura

RMN ^1H : (300 MHz, MeOD) $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.21 (d, 8H, $J=6.3\text{Hz}$, Ar), 8.00 (d, 8H, $J= 6.3\text{Hz}$, Ar), 8.87 (m, 8H, Pirr.).

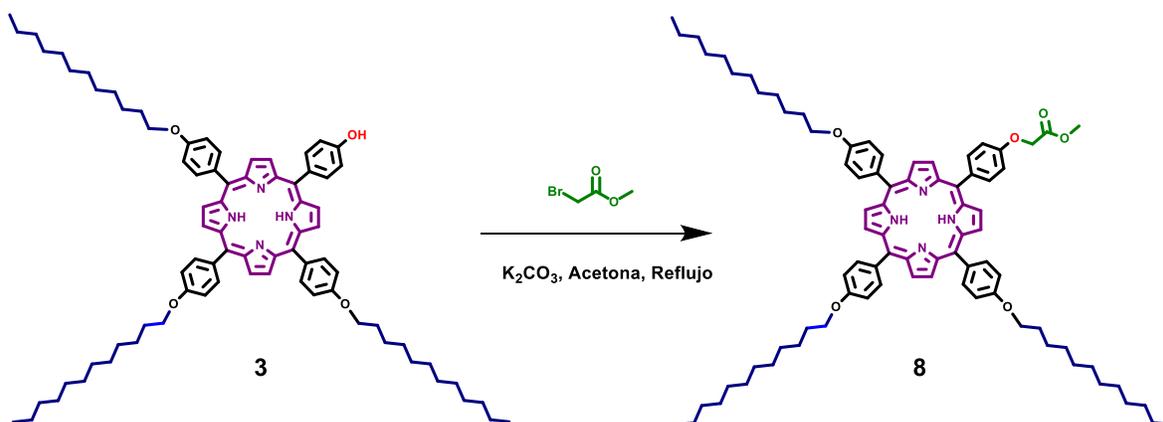
RMN ^{13}C : calc. (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 103 (Ar), 112.9 (Ar), 113.7 (Ar), 116.1 (C), 120.2 (Ar), 131.1 (Pirr.), 134.3 (Ar_{ipso}), 134.4 (Ar_{ipso}), 135.8 (C), 155.4 (Ar-OH).

MS-ESI: m/z 678 [M+1].

AE: Calculado para $C_{44}H_{30}N_4O_4$: N, 8.25; C, 77.86; H, 4.46%.

5.3. Síntesis de dendrímero G 0.5, compuesto 8

En un matraz de 25 mL se colocaron 10 mL acetona y se añadió 100 mg (0.0845 mmol) de la porfirina **6** junto a 46.71 mg (0.338 mmol) de carbonato de potasio. Posteriormente se añadieron 25.85 mg (0.169 mmol) de bromoacetato de metilo. La reacción se llevó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla fue filtrada y concentrada a vacío. El producto se filtró, se lavó con hexano y metanol y por último el sólido obtenido se purificó por columna usando una elución hexano-acetato de etilo 7:3; obteniéndose el dendrímero de generación 0.5 compuesto **8**, 82.77 mg (0.0659 mmol).



Esquema 4. Síntesis del dendrímero de la porfirina generación 0.5, compuesto **8**.

Compuesto 8

Rendimiento: 78%

Aspecto físico: Sólido púrpura.

UV-vis: CH_2Cl_2 , λ (nm): 423, 519, 555, 594, 651.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3316, 2920, 2850, 1766, 1741, 1605, 1573, 1507, 1465, 1435, 1389, 1377, 1350, 1282, 1241, 1207, 1173, 1107, 1052, 1016, 991, 981, 966, 915, 879, 840, 802, 789, 739, 721, 636, 604, 554, 538, 413.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: -2.71 (an, 2H, NH), 0.93 (t, 9H, $J= 6.6\text{Hz}$, CH_3), 1.34 (an, 48H, CH_2), 1.64 (an, 6H, CH_2), 1.99 (m, 6H, CH_2), 3.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.23 (t, 6H, $J= 6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.93 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 7.28 (m, 8H, Ar), 8.12 (m, 8H, Ar), 8.88 (m, 8H, Pirr.).

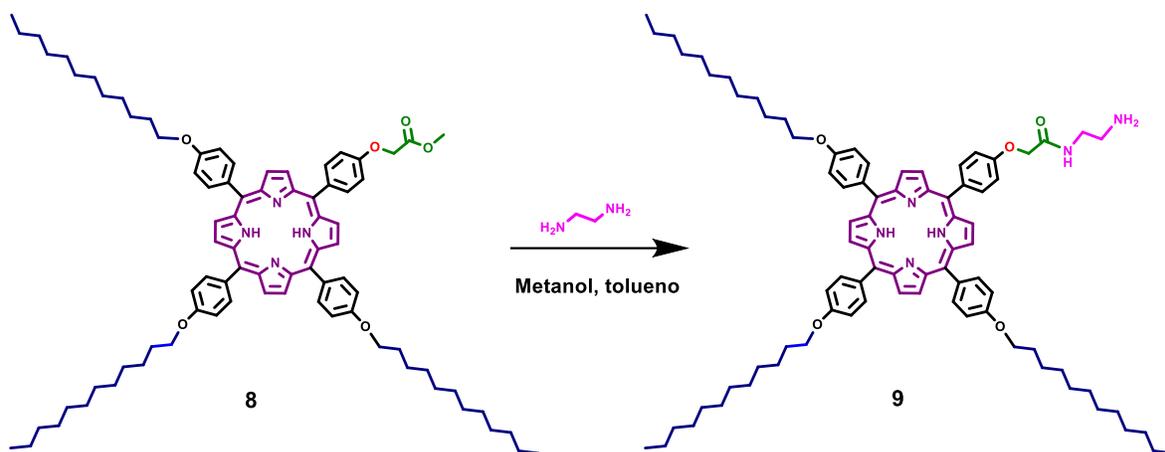
RMN ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 14.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 52.4 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 65.8 ($\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{R}$), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 112.8 (Ar), 113 (Ar), 119.3 (C), 120.1 (C), 131.3 (Pirr.), 134.5 (Ar_{ipso}), 135.7 (Ar), 136 (Ar), 157.8 (Ar-O), 159.1 (Ar-O), 169.6 (CO).

MS-ESI: m/z 1256 [M+2].

AE: Calculado para $\text{C}_{86}\text{H}_{103}\text{N}_4\text{O}_6$: N, 4.46; C, 79.39; H, 8.51%. Encontrado: N, 4.13; C, 77.81; H, 8.72%.

5.4. Síntesis de dendrímero G 1.0, compuesto 9.

En un matraz de 100 mL se colocaron 30 mL de metanol y 5 mL de tolueno, se añadieron 70 mg (0.0557 mmol) de la porfirina modificada **8**. Posteriormente se añadieron 33.49 mg (0.5570 mmol) de etilendiamina. La reacción se llevó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla fue filtrada y concentrada a vacío. Después el producto fue filtrado y lavado con agua, metanol y finalmente con hexano; obteniéndose el dendrímero de generación 1.0 compuesto **9**, 58.59 mg (0.0457 mmol).



Esquema 5. Síntesis del dendrímtero generación 1.0, compuesto **9**.

Compuesto 9

Rendimiento: 82 %

Aspecto físico: Sólido púrpura

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): -2.76 (an, 2H, NH), 0.90 (t, 9H, *J*= 6.6Hz, CH₃), 1.30 (an, 48H, CH₂), 1.63 (an, 6H, CH₂), 1.98 (m, 6H, CH₂), 3.38 (m, 2H, CH₂-NH₂), 3.61 (an, 2H, CH₂-NH), 3.61 (an, 2H, NH₂), 4.25 (t, 6H, *J*= 6.3Hz, CH₂-O), 4.81 (s, 2H, CH₂-O-Ar), 7.28 (m, 8H, Ar), 8.09 (m, 8H, Ar), 8.87 (m, 8H, Pirr.).

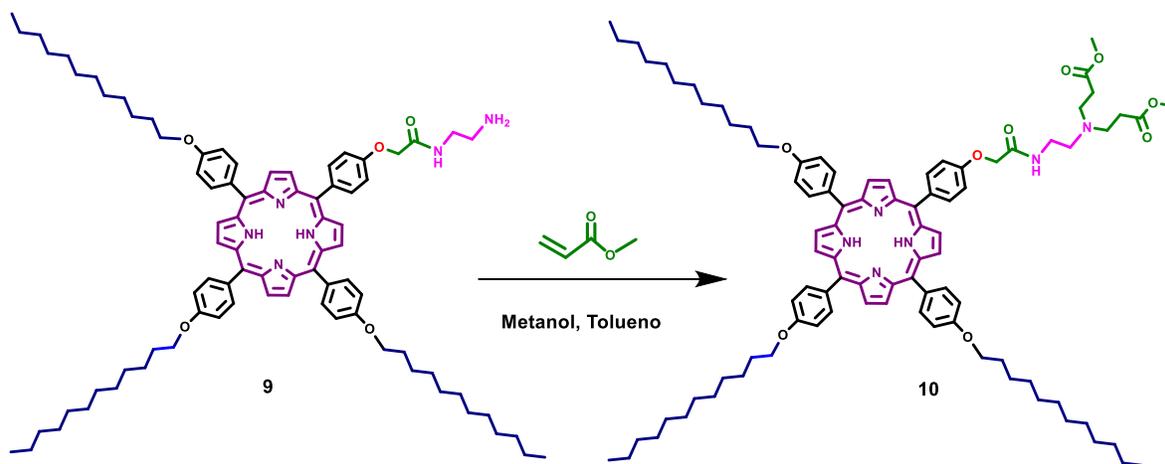
RMN ¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.4 (CH₂), 29.5 (CH₂) 32.1 (CH₂), 37.6 (CH₂-NH₂), 40.6 (CH₂-NH), 67.8 (CH₂-CONHR), 68.4 (CH₂-O), 112.8 (Ar), 113.2 (Ar), 119.0(C), 119.9 (C), 131.0 (Pirr.), 134.0 (Ar_{ipso}), 134.4 (Ar_{ipso}), 135.3 (Ar), 135.7 (Ar), 157.2 (Ar-O), 158.7 (Ar-O), 170.9 (CO₂R).

MS-ESI: *m/z* 1284 [M+1].

AE: Calculado para C₈₄H₁₁₀N₆O₅: N, 6.55; C, 78.59; H, 8.64%.

5.5. Síntesis de dendrímtero G 1.5, compuesto 10

En un matraz de 100 mL se colocaron 30 mL de metanol y 20 mL de tolueno, se añadieron 50 mg (0.0390 mmol) de la porfirina modificada **9**. Posteriormente se añadieron 33.57 mg (0.3900 mmol) de acrilato de metilo. La reacción se llevó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar la mezcla fue filtrada y concentrada a vacío. Después el producto fue filtrado y lavado con agua, metanol y finalmente con hexano; obteniéndose el dendrímtero de generación 1.5 compuesto **10**, 48.27 mg (0.0335 mmol)



Esquema 6. Síntesis del dendrímtero generación 1.5, compuesto 10.

Compuesto 10

Rendimiento: 86 %

Aspecto físico: Sólido púrpura.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: -2.76 (an, 2H, NH), 0.90 (t, 9H, CH₃), 1.30 (an, 48H, CH₂), 1.63 (an, 6H, CH₂), 1.98 (m, 6H, CH₂), 2.53 (t, 4H, *J* = 6.6Hz, CH₂-CO₂R), 2.69 (t, 2H, *J* = 5.4Hz, CH₂-NR₂), 2.85 (t, 4H, *J* = 6.6Hz, CH₂-NR₂), 3.57 (m, 2H, CH₂-NH), 3.7 (s, 6H, CH₃-O), 4.25 (t, 6H, *J* = 6.4Hz, CH₂-O), 4.81 (s, 2H, CH₂-O-Ar), 7.27 (d, 6H, *J* = 8.8Hz, Ar), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.4Hz, Ar), 8.10 (d, 6H, *J* = 8.4Hz, Ar), 8.15 (d, 2H, *J* = 8.4Hz, Ar), 8.87 (s, 8H, Pirr.).

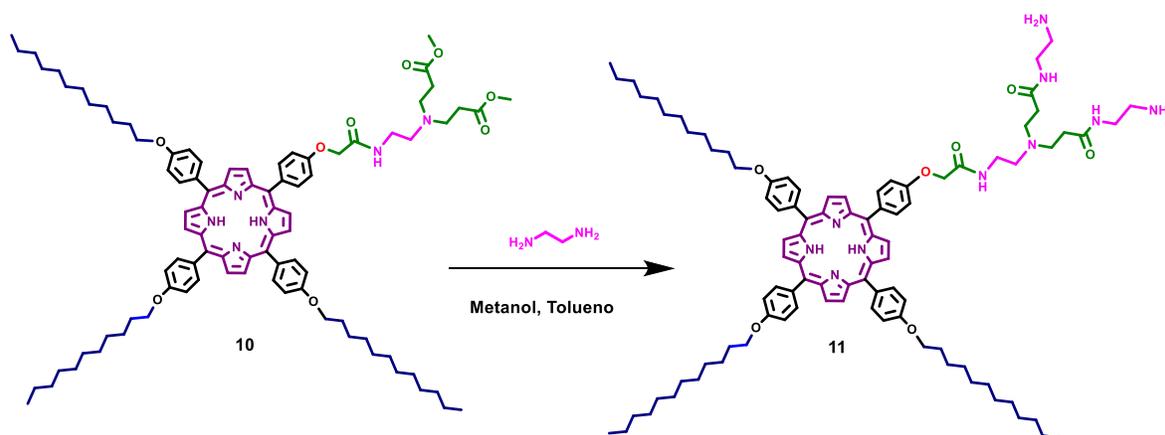
RMN ¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.7 (CH₂-CO₂R), 36.7 (CH₂-NH), 49.1 (CH₃-O), 51.7 (CH₂-N), 53.1 (CH₂-N), 67.8 (CH₂-CONHR), 68.4 (CH₂-O), 112.7 (Ar), 113.1 (Ar), 119.0 (C), 119.9 (C), 130.8 (Pirr.), 134.4 (Ar_{ipso}), 135.6 (Ar), 135.8 (Ar), 159.0 (Ar-O), 168.3.0 (CONHR), 172.9 (CO₂R).

MS-ESI: *m/z* 1454 [M+1].

AE: Calculado para C₉₁H₁₂₀N₆O₉: N, 5.83; C, 75.80; H, 8.39%.

5.6. Síntesis de dendrímero G 2.0, compuesto 11.

En un matraz de 100 mL se colocaron 30 mL de metanol y 20 mL de tolueno, se añadieron 45 mg (0.0312 mmol) de la porfirina modificada **10**. Posteriormente se añadieron 37.50 mg (0.624 mmol) de etilendiamina. La reacción se llevó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar la mezcla fue filtrada y concentrada a vacío. Después el producto fue filtrado y lavado con agua, metanol y finalmente con hexano; obteniéndose el dendrímero de generación 2.0 **11** 38.23 mg (0.0253 mmol).



Esquema 7. Síntesis del dendrímero generación 2.0, compuesto 11.

Compuesto 11

Rendimiento: 81 %

Aspecto físico: Sólido púrpura.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): -2.76 (an, 2H, NH), 0.90 (t, 9H, CH₃), 1.31 (an, 48H, CH₂), 1.62 (an, 6H, CH₂), 1.98 (m, 6H, CH₂), 2.42 (an, 4H, CH₂-NH₂), 2.53 (m, 4H, CH₂-CONHR), 2.69 (m, 2H, CH₂-NR₂), 2.84 (m, 4H, CH₂-NR₂), 2.97 (m, 4H, CH₂-NH), 3.53 (m, 2H, CH₂-NH), 3.7 (s, 6H, CH₃-O), 4.25 (t, 6H, *J*= 6.4Hz, CH₂-O), 4.81 (s, 2H, CH₂-O-Ar), 7.27 (m, 8H, *J*= 8.8Hz, Ar), 8.10 (d, 6H, *J*= 7.6Hz, Ar), 8.16(d, 2H, *J*=7.6Hz, Ar), 8.87(s, 8H, Pirr.).

RMN ¹³C: (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.4 (CH₂), 29.5 (CH₂) 32.1 (CH₂), 37.6 (CH₂-NH₂), 40.6 (CH₂-NH), 67.8 (CH₂-CONHR), 68.4 (CH₂-O), 112.8 (Ar), 113.2 (Ar), 119.0(C), 119.9 (C), 131.0 (Pirr.), 134.0 (Ar_{ipso}), 134.4 (Ar_{ipso}), 135.3 (Ar), 135.7 (Ar), 157.2 (Ar-O), 158.7 (Ar-O), 170.9 (CO₂R).

MS-ESI: *m/z* 1512 [M+1].

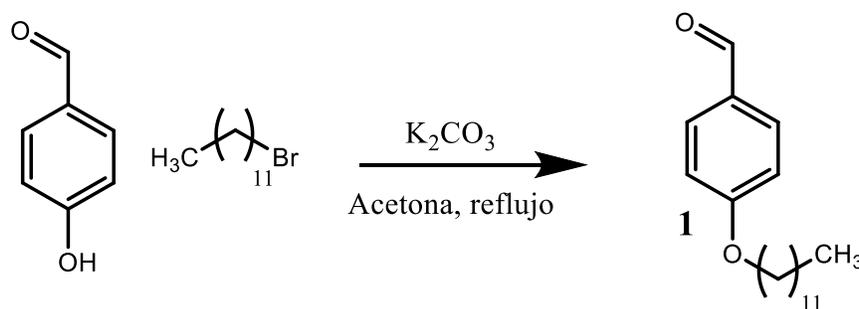
AE: Calculado para C₉₄H₁₃₀N₁₀O₇: N, 9.26; C, 74.66; H, 8.67%.

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6. Discusión de resultados

6.1. Síntesis de *p*-dodeciloaldehído 1

Inicialmente se mezcló *p*-hidroxibenzaldehído y carbonato de potasio en acetona. Posteriormente se le añadió 1-bromododecano y la mezcla de reacción se llevó a reflujo. Se obtuvo el compuesto **1** como un líquido amarillo con 80% de rendimiento (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de *p*-dodeciloaldehído **1**.

El compuesto **1** se caracterizó inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 1) se puede observar: un triplete a 0.88 ppm asignado a los protones del grupo metilo de la cadena alifática, con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz; entre 1.2-1.4 ppm una señal que se ensancha a la derecha correspondiente a los protones CH₂ de la cadena alifática (9-16); a 1.47 ppm un quinteto correspondiente a los protones del CH₂ de la cadena alifática (8); a 1.81 ppm un quinteto correspondiente a los protones del CH₂ de la cadena alifática (7); a 4.04 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.5$ Hz, correspondiente al CH₂ unido a oxígeno (6); a 6.98 ppm un doblete con constante de acoplamiento $J= 8.70$ Hz correspondiente a dos protones aromáticos (3 y 5); a 7.82 ppm un doblete con constante de acoplamiento $J= 8.70$ Hz correspondiente a dos protones aromáticos (2 y 4), y a 9.88 ppm un singulete correspondiente al protón del aldehído.

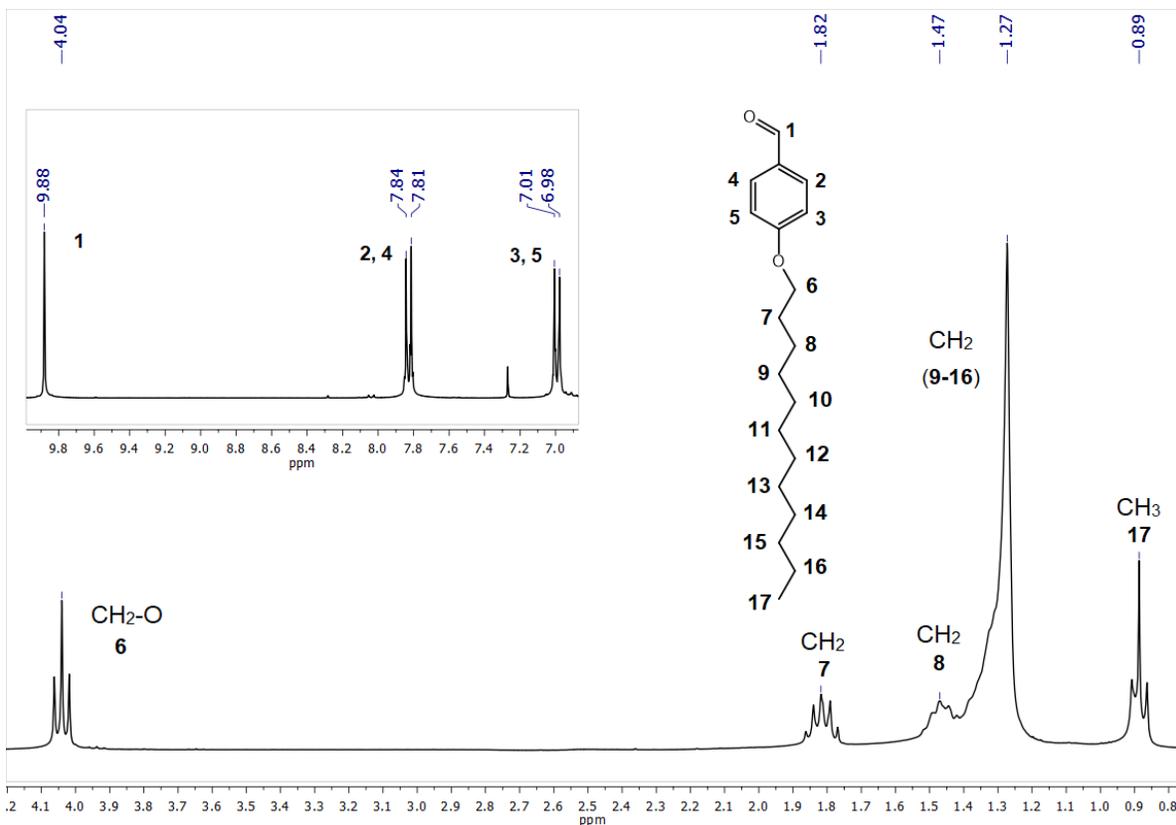


Figura 1. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 del compuesto **1**

Por otra parte, en la Figura 2 se observa el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **1**, en donde se puede observar: a 14.2 ppm una señal asignada al carbono del grupo metilo de la cadena alifática; a 22.8 ppm una señal correspondiente al metileno de la cadena alifática (18); a 26.1 ppm una señal correspondiente al metileno de la cadena alifática (10); de 29.2 ppm a 29.7 ppm cuatro señales correspondientes a los carbonos CH_2 de la cadena alifática (9, 11-16); a 32.0 ppm una señal correspondiente al metileno de la cadena alifática (17); a 68.4 ppm una señal correspondiente al metileno unido a oxígeno de la cadena alifática; a 114.8 ppm una señal correspondiente a los carbonos aromáticos (4 y 6); a 129.9 ppm una señal correspondiente al carbono aromático *ipso* unido al aldehído (2); a 132.0 ppm una señal correspondiente a los carbonos aromáticos (3 y 7); a 164.3 ppm una señal correspondiente al carbono aromático *ipso* unido a oxígeno (5), y a 190.8 ppm una señal correspondiente al carbonilo del aldehído.

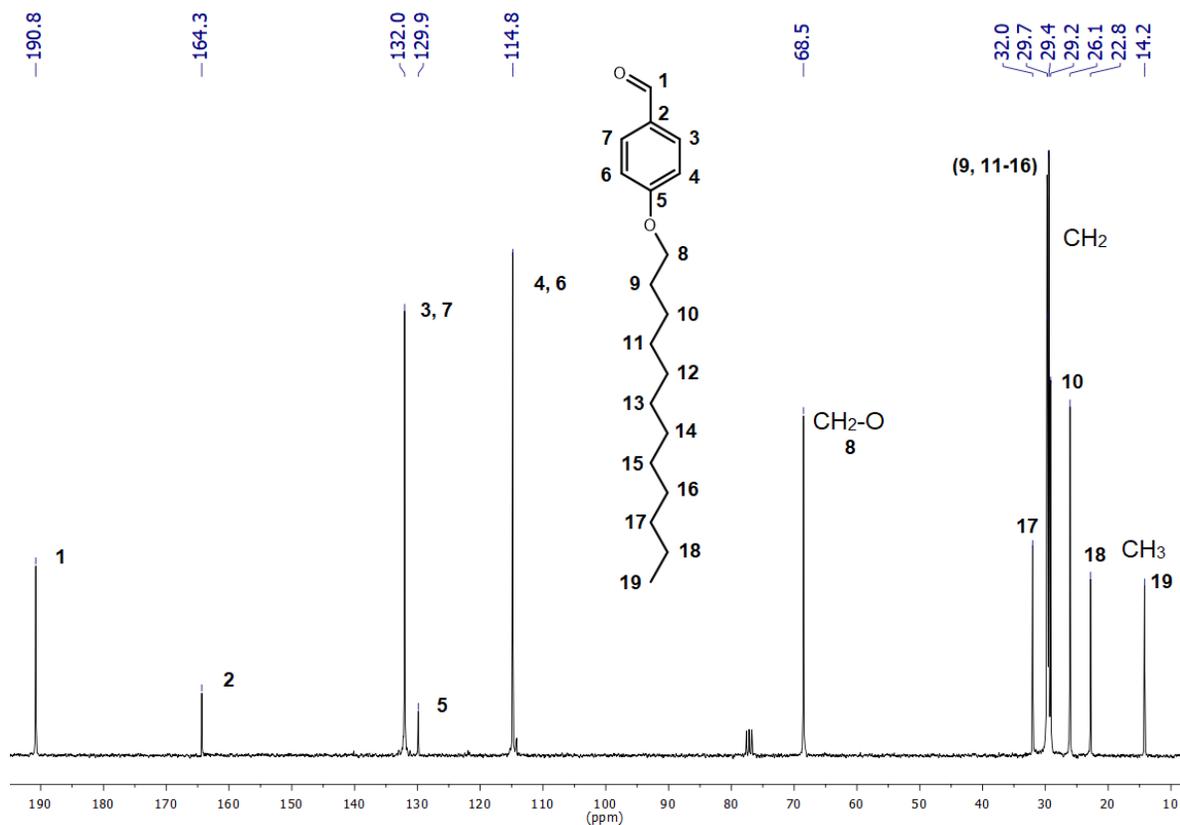
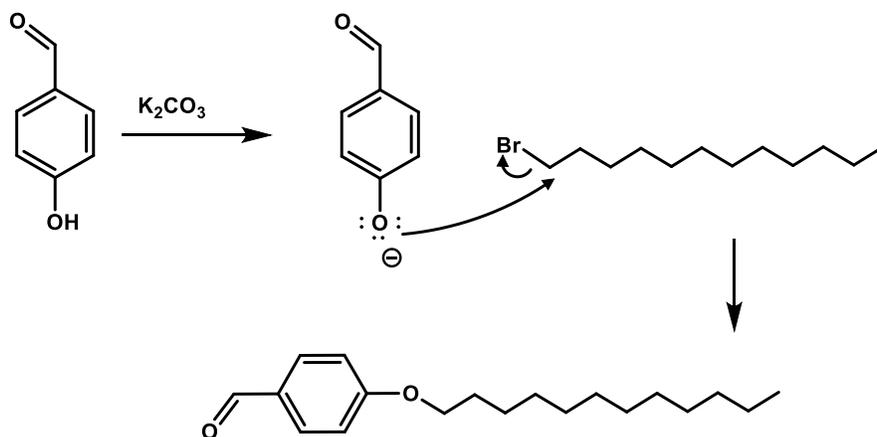


Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3 del compuesto **1**

Mecanismo de reacción propuesto

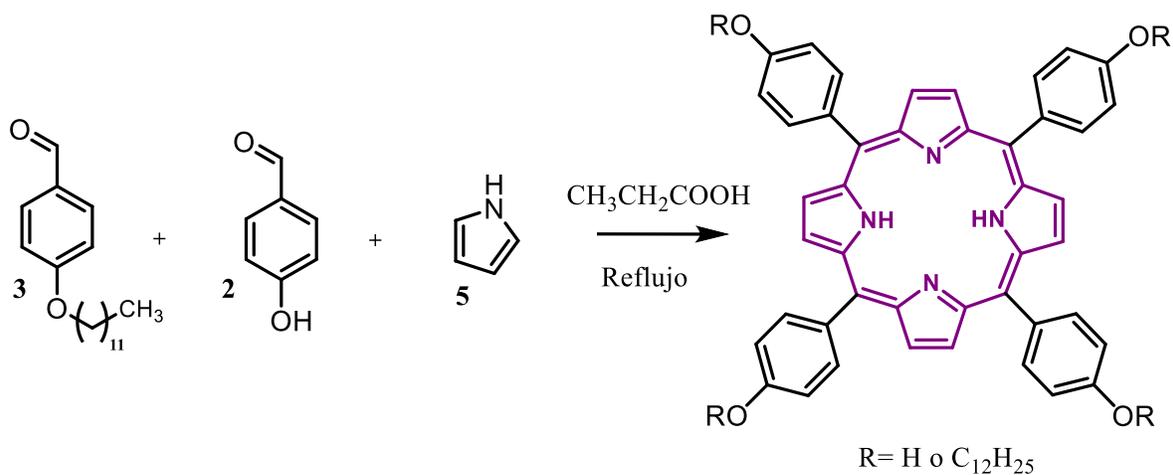
Inicialmente, se desprotona el grupo OH fenólico para hacerlo más nucleofílico. Posteriormente, la reacción ocurre mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) en donde el oxígeno cargado negativamente ataca al carbono unido al bromo desplazándolo, como se muestra en el Esquema 2.



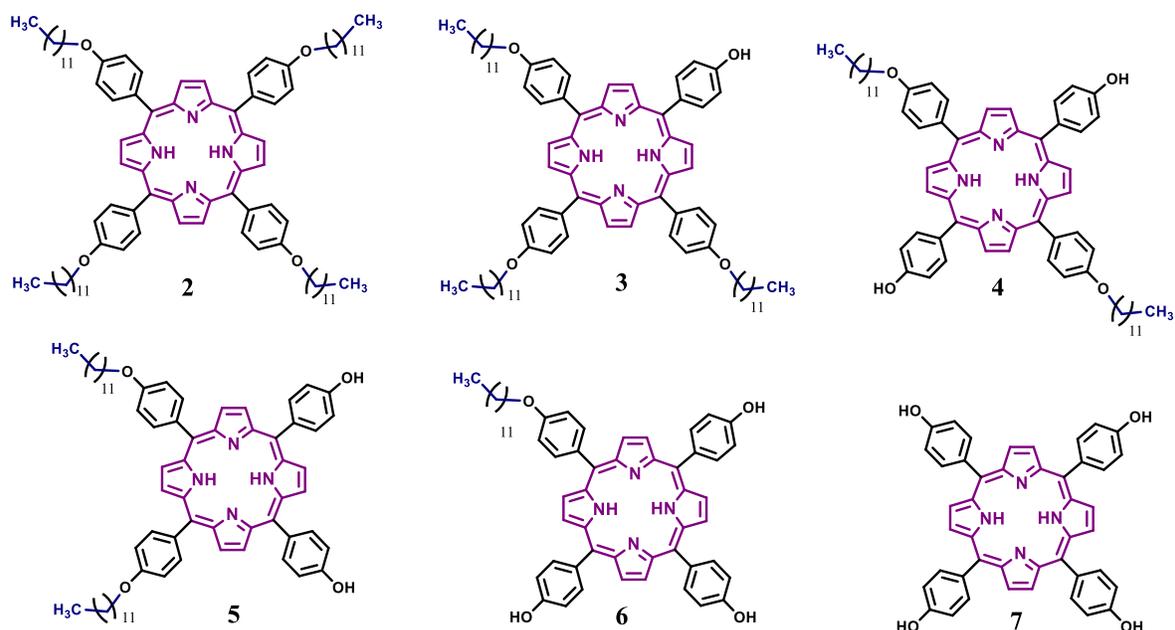
Esquema 2. Mecanismo de reacción propuesto para el compuesto 1

6.2. Síntesis de porfirinas

El conjunto de porfirinas fue sintetizado a partir del 4-hidroxibenzaldehído, 4-dodeciloxibenzaldehído **1** y pirrol en ácido propiónico a reflujo (Esquema 3). Obteniéndose las cuatro porfirinas simétricas (**2**, **4**, **5**, **7**) y las dos asimétricas (**3**, **6**) (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de porfirinas por método de Little.



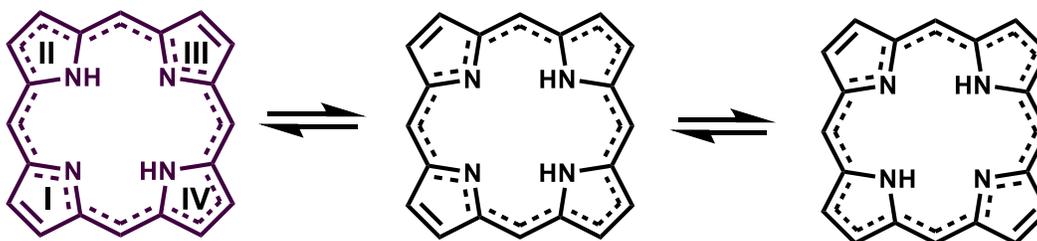
Esquema 4. Síntesis de porfirinas simétricas (**2, 4, 5, 7**) y asimétricas (**3, 6**).

Porfirina simétrica A₄, compuesto **2**.

Una vez sintetizado y purificado el compuesto **2** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 3) se puede observar: a -2.75 ppm la señal ancha a campo alto característica de los protones internos de los pirroles; un triplete a δ_{H} 0.89 con una constante de acoplamiento $J = 2.9$ Hz, asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.30 ppm a 1.99 ppm las señales correspondientes a los protones CH₂ de las cadenas alifáticas; a 4.25 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J = 6.3$ Hz, correspondiente al CH₂ unido a oxígeno; a 7.27 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (5, 6); a 8.11 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J = 8.4$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (3, 4), y un singulete a 8.86 ppm asignado a los protones externos de los pirroles.

Como ya se mencionó anteriormente, el macrociclo de la porfirina está conjugado, tiene 26 electrones deslocalizados (dos pares de electrones libres y 22 electrones π de enlace C-C) de los cuales se considera que sólo 18 intervienen en el sistema

resonante aromático, por lo cual dos dobles enlaces de la periferia están fuertemente localizados. La espectroscopia de RMN ha sido muy utilizada para investigar procesos dinámicos en las porfirinas tales como tautomerismo H-N, han encontrado que, a temperaturas bajas, el pico agudo para los ocho protones β -pirrol se separa a dos picos distintos que se asignan a los cuatro protones en los anillos pirrol I y III, y el otro pico a los cuatro protones en los anillos II y IV (Esquema 5).¹⁰⁹ Por lo tanto, este proceso tautomérico es una propiedad común de todas las porfirinas en su forma de base libre.¹¹⁰ Eaton y colaboradores estudiaron una serie de derivados de la tetrafenil porfirina (cuatro anillos fenílicos en la posición meso con sustituyentes diferentes) y demostraron que la posición del equilibrio tautomérico depende del carácter de los sustituyentes en la periferia del anillo.¹¹¹ Otros estudios concluyeron que en las porfirinas simétricas existe un equilibrio rápido entre los dos tautómeros trans NH y que las porfirinas no simétricas también los presentan en un equilibrio rápido, pero en proporciones distintas al tener diferentes energías.¹¹² Es por ello que los protones 1 y 2 de toda la porfirina simétrica no son equivalentes, pero se ven como si así lo fueran en la señal a 8.86 ppm (Figura 3).



Esquema 5. Mecanismo del proceso de tautomería de los protones internos en la porfirina.

¹⁰⁹ C. B. Storm, Y. Teklu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94(5), 1745–1747.

¹¹⁰ R. J. Abraham, G. E. Hawkes, M. F. Hudson, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 204-211.

¹¹¹ S. S. Eaton, G. R. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1601-1604.

¹¹² M. J. Crossley, M. M. Harding, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3608-3613.

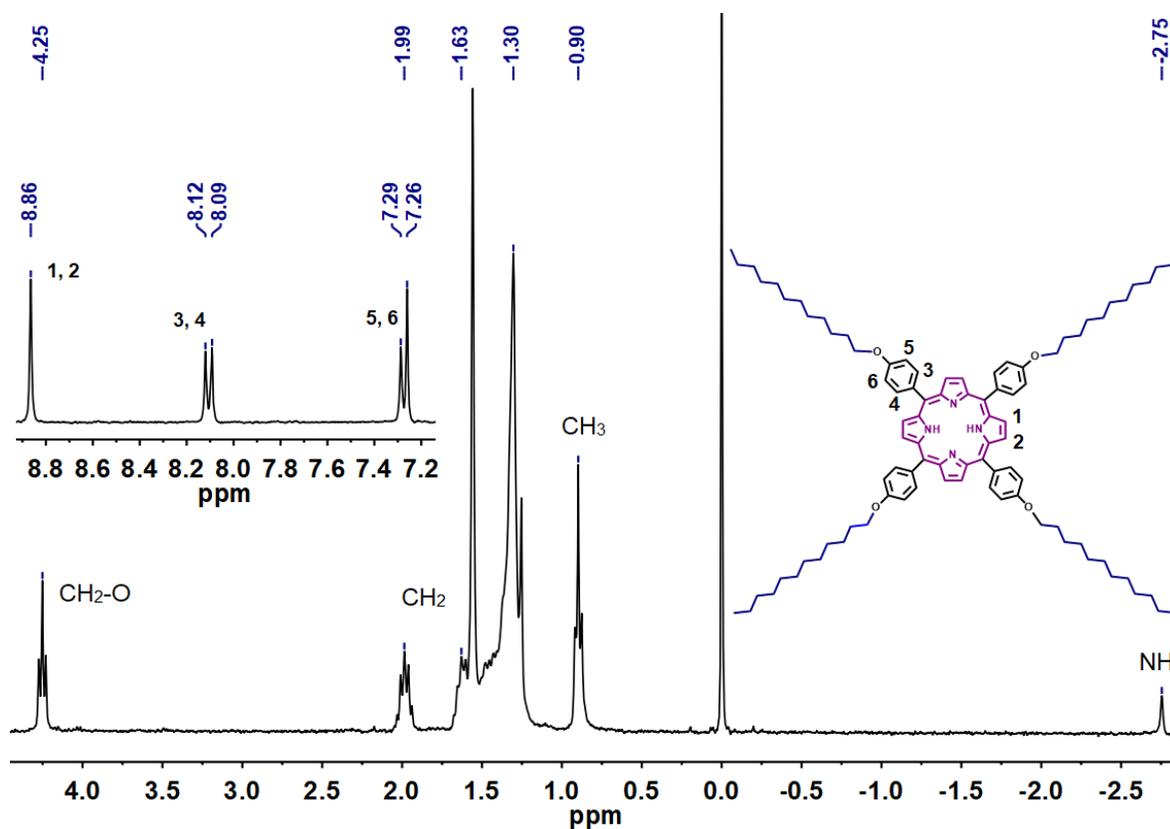


Figura 3. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 de la porfirina A_4 , compuesto **2**.

La obtención del compuesto **2** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 4); en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1354, el cual corresponde al ion molecular de la porfirina A_4 .

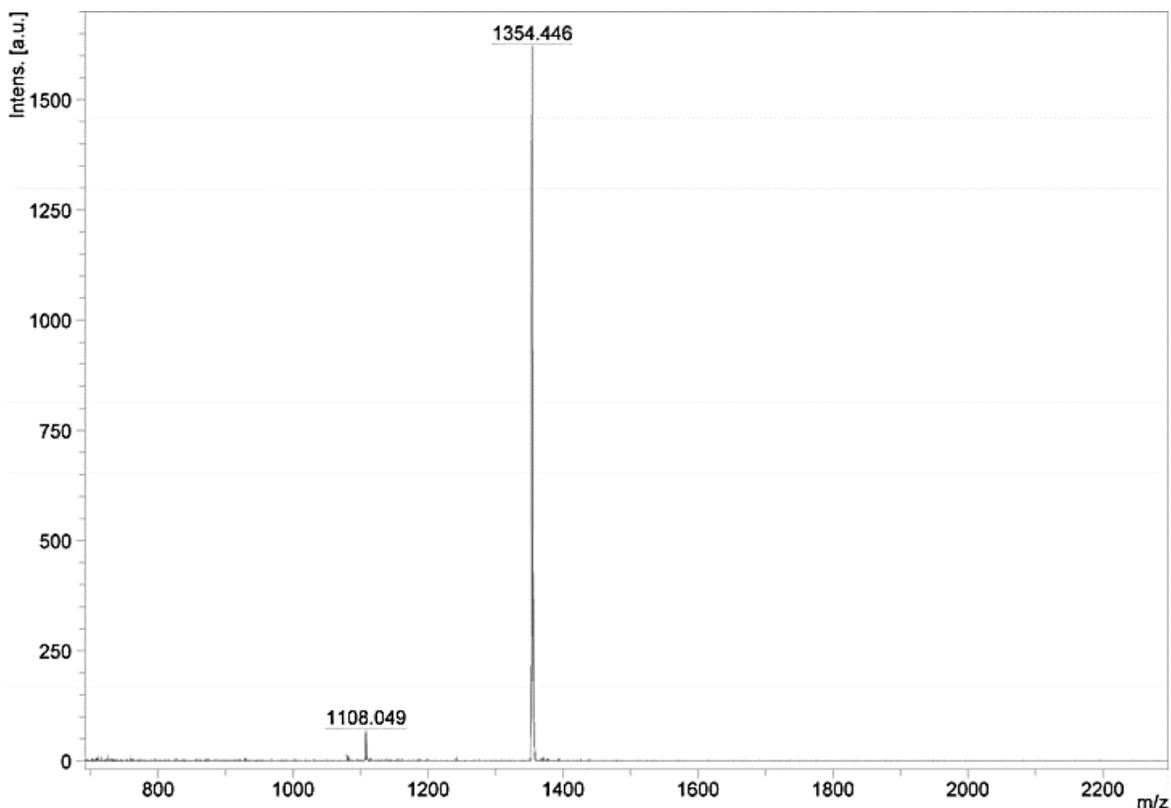


Figura 4. Espectro de masas de la porfirina A₄, compuesto **2**.

Porfirina asimétrica A₃B₁, compuesto **3**.

Una vez sintetizada y purificada, el compuesto **3** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 5) se puede observar: una señal ancha a -2.76 ppm asignado a los protones internos de los pirroles; a 0.90 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.3$ Hz, asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.30 ppm a 1.98 las señales correspondientes a los protones CH₂ de las cadenas alifáticas; a 4.24 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.4$ Hz, correspondiente al CH₂ unido a oxígeno; a 7.18 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.1$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (5, 6); a 7.27 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 7.2$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (9, 10); a 8.06 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (3, 4); a 8.10 ppm un doblete

con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (7, 8), y un singulete a 8.87 ppm asignado a los protones externos de los pirroles.

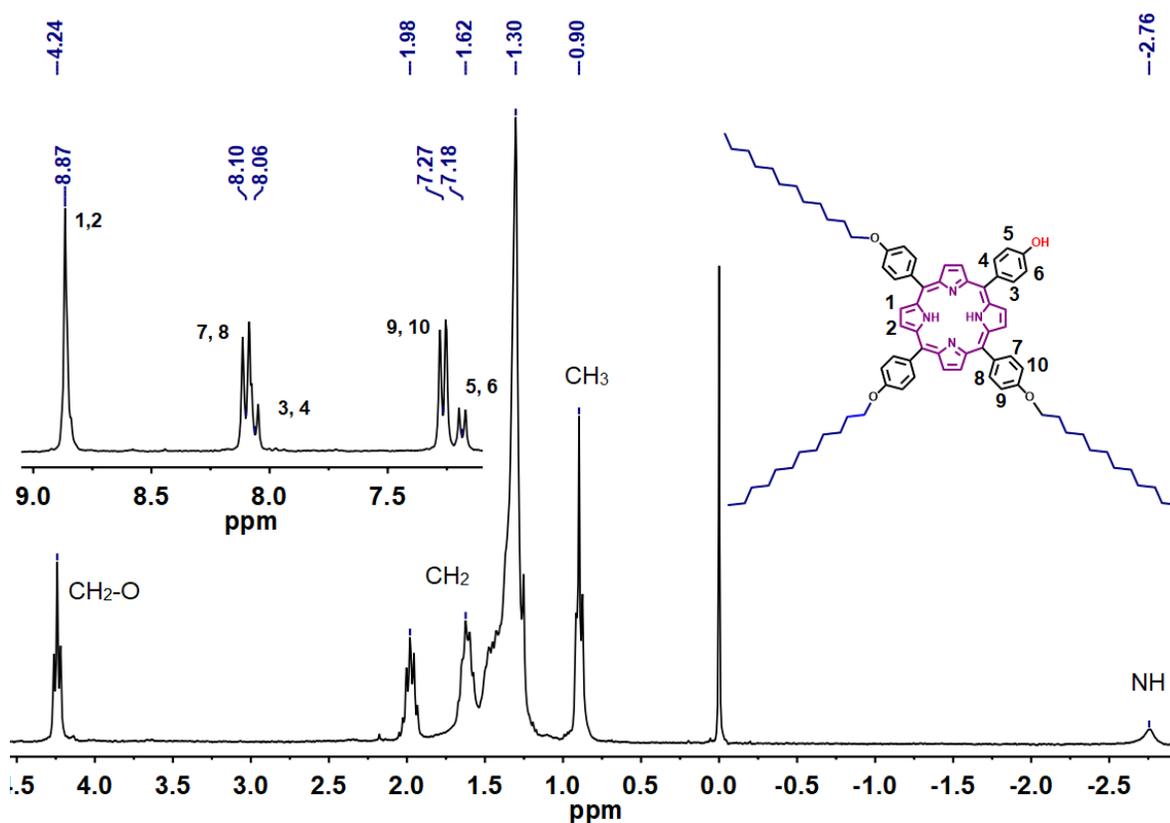


Figura 5. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 de la porfirina A_3B_1 , compuesto **3**.

La obtención del compuesto **3** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 4), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1186, el cual corresponde al ion molecular de la porfirina **3**.

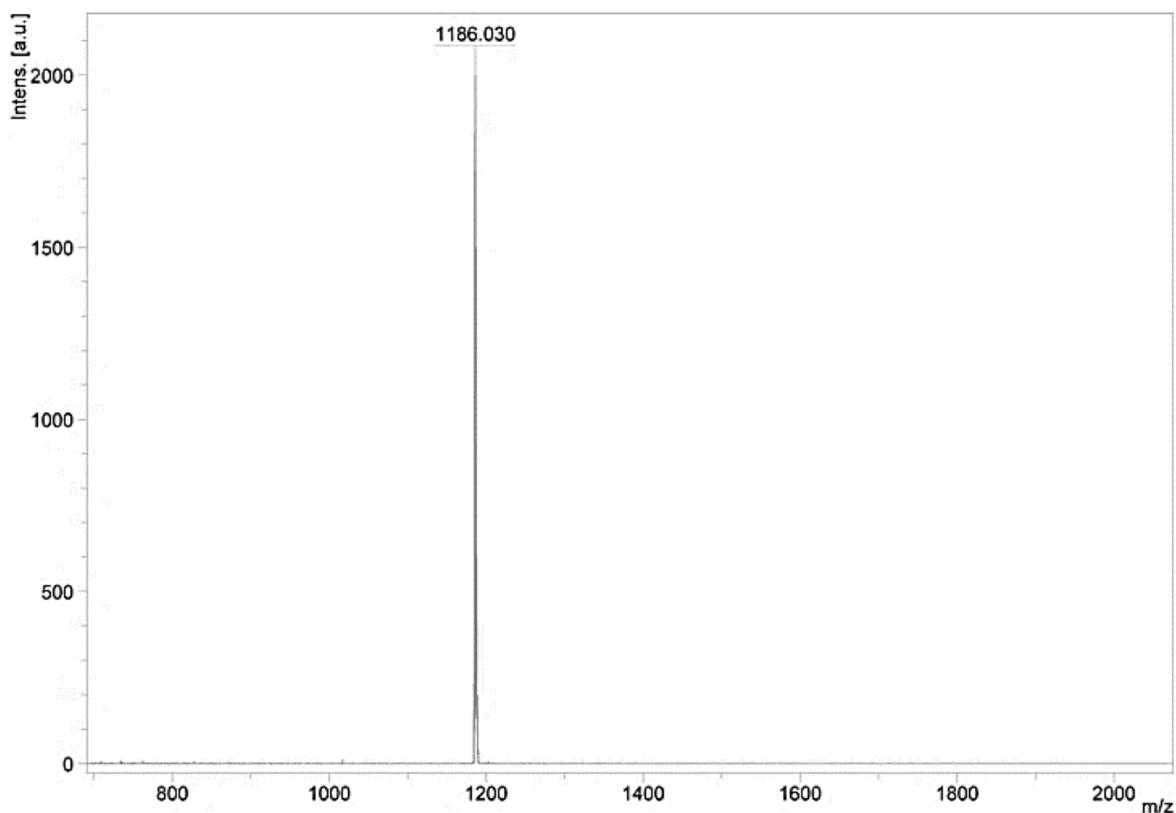


Figura 6. Espectro de masas de la porfirina porfirina A_3B_1 , compuesto 3.

Porfirina simétrica A_2B_2 *trans*, compuesto 4.

Una vez sintetizada y purificada, el compuesto **4** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 7) se puede observar: una señal ancha a -2.73 ppm asignado a los protones internos de los pirroles; un triplete a 0.90 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.4$ Hz, asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.30 ppm a 1.96 ppm las señales correspondientes a los protones CH_2 de las cadenas alifáticas; a 4.21 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz, correspondiente al CH_2 unido a oxígeno; a 7.13 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 7.8$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (5, 6) ; a 7.27 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 7.8$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (9, 10); a 8.04 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.1$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático

(3, 4), a 8.08 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.1$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (7, 8), y un singulete a 8.85 ppm asignado a los protones externos de los pirroles.

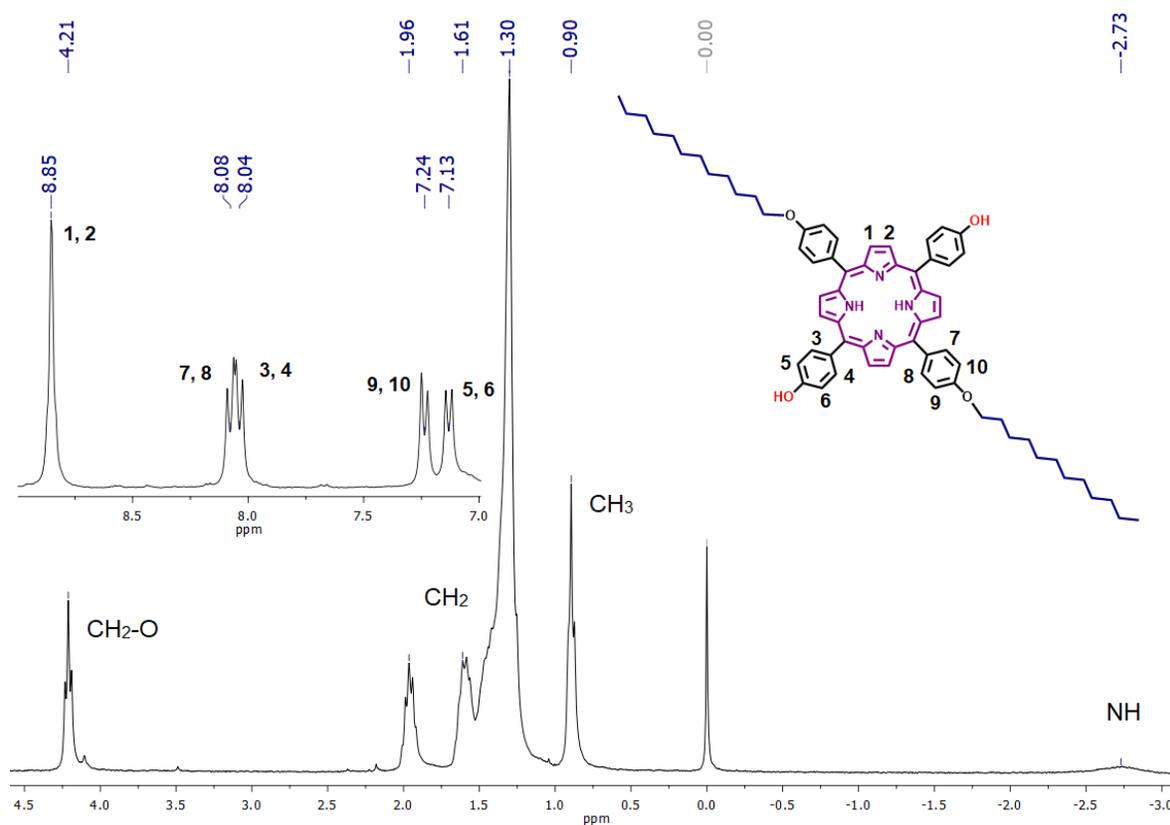


Figura 7. Espectro de RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃ de la porfirina A₂B₂ *trans*, compuesto **4**.

La obtención del compuesto **4** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 8), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1017, el cual corresponde al ion molecular de la porfirina A₂B₂ *trans*.

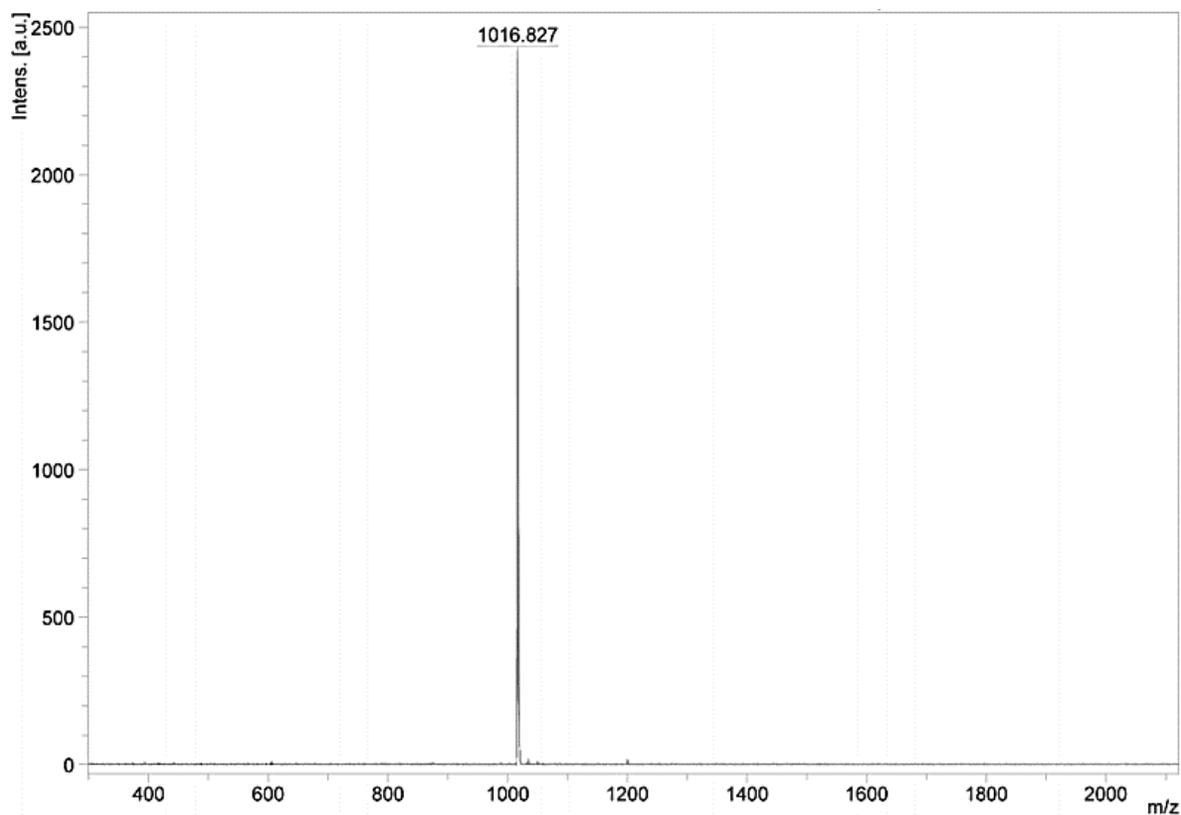


Figura 8. Espectro de masas de la porfirina A_2B_2 *trans*, compuesto **4**.

Por otra parte, la asignación de la estructura de la porfirina A_2B_2 *trans* **4** se realizó con base en asignaciones previas hechas anteriormente en nuestro grupo de trabajo de la síntesis de Little de una porfirina A_2B_2 *trans* con dos grupos hidroxilos en la posición para de los fenilos. La porfirina A_2B_2 *trans* fue la tercera en desplazarse según lo observado por la cromatografía de placa fina y su estructura se demostró por difracción de rayos X (Figura 9).¹¹³

¹¹³ E. R. Corral, (2016), Síntesis de sistemas bisporfirínicos (maestría), UNAM.

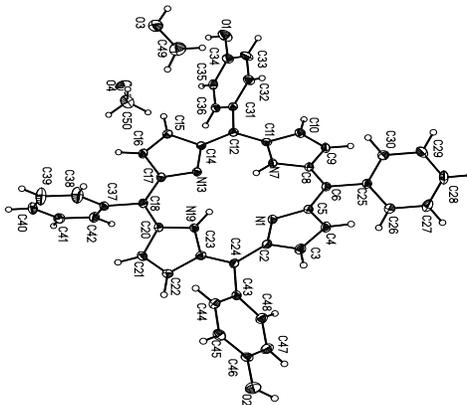


Figura 9. Difracción de rayos-X de una porfirina asimétrica A_2B_2 *trans*.

Porfirina simétrica A_2B_2 *cis*, compuesto 5.

Una vez sintetizada y purificada, el compuesto **5** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 10) se puede observar: un triplete a 0.90 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.45$ Hz, asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.30 ppm a 1.87 ppm las señales correspondientes a los protones CH_2 de las cadenas alifáticas; a 4.21 ppm una señal ancha correspondiente al CH_2 unido a oxígeno; a 6.62 ppm un doblete correspondiente a los protones meta del anillo aromático (3, 4) ; a 7.12 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 7.5$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (7, 8); a 7.83 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 5.4$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (1, 2), a 8.03 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 7.3$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (5, 6), y de 8.7 ppm a 8.9 ppm señales asignadas a los protones externos de los pirroles.

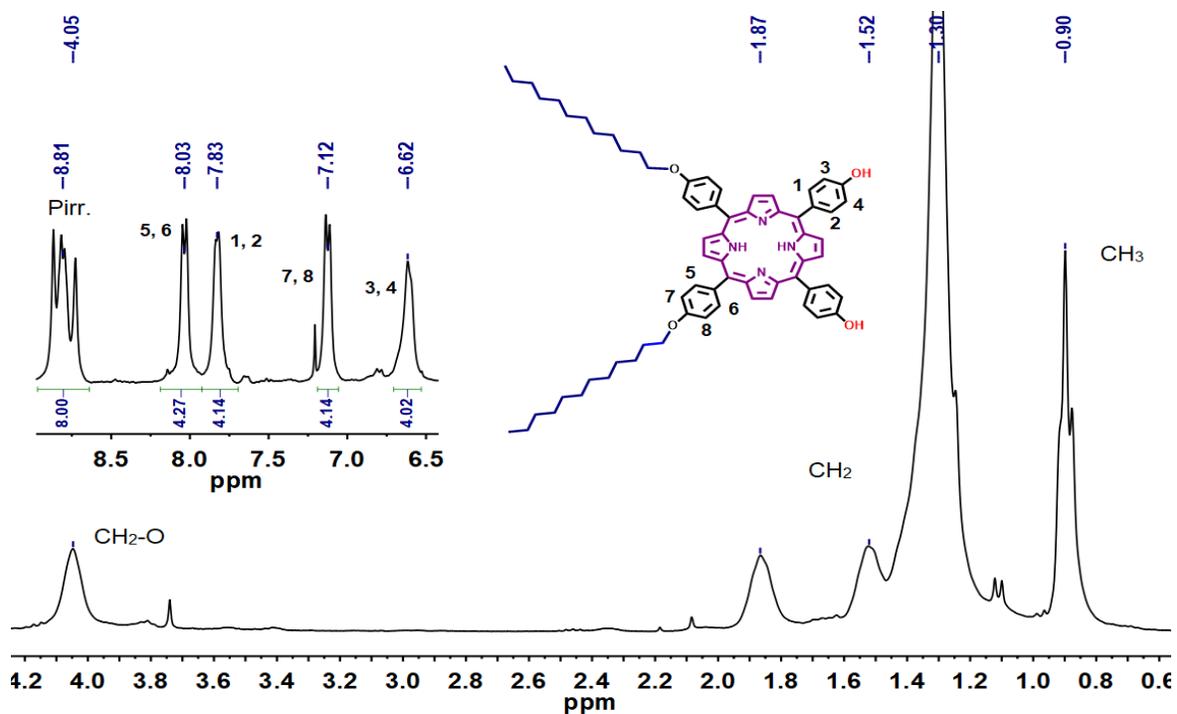


Figura 10. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 de la porfirina A_2B_2 *cis*, compuesto **5**.

La obtención del compuesto **5** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 11), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1016, el cual corresponde al ion molecular de la porfirina A_2B_2 *cis*.

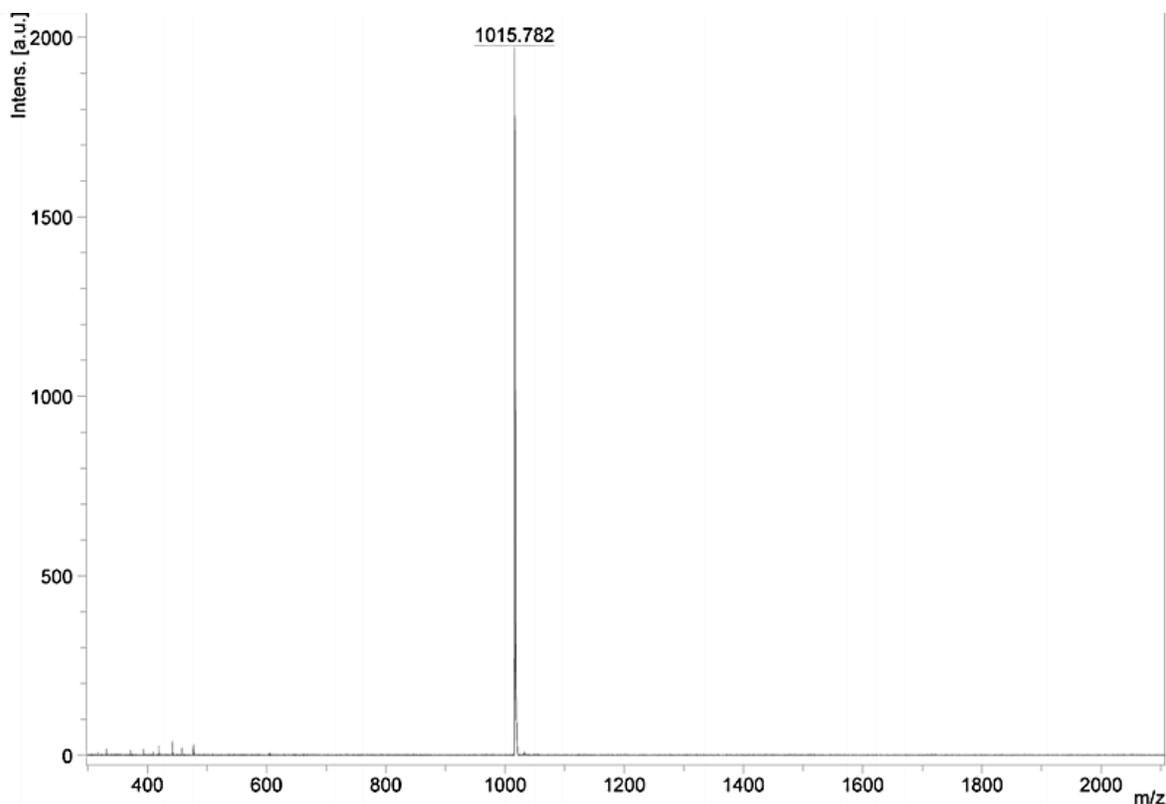


Figura 11. Espectro de masas de la porfirina A_2B_2 *cis*, compuesto **5**.

Porfirina asimétrica A_1B_3 , compuesto **6**.

Una vez sintetizado y purificado, el compuesto **6** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 12) se puede observar: una señal ancha a -2.77 ppm asignada a los protones internos de los pirroles; un multiplete a 0.89 ppm asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.30 ppm a 1.98 ppm las señales correspondientes a los protones CH_2 de las cadenas alifáticas; a 4.24 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.45$ Hz, correspondiente al CH_2 unido a oxígeno; a 7.19 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (3, 4) ; a 7.26 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz correspondiente a los protones meta del anillo aromático (7, 8); a 8.06 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 8.1$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (1, 2), a 8.09 ppm un doblete con una constante

de acoplamiento $J= 8.7$ Hz correspondiente a los protones orto del anillo aromático (5, 6), y un singulete a 8.86 ppm asignado a los protones externos de los pirroles.

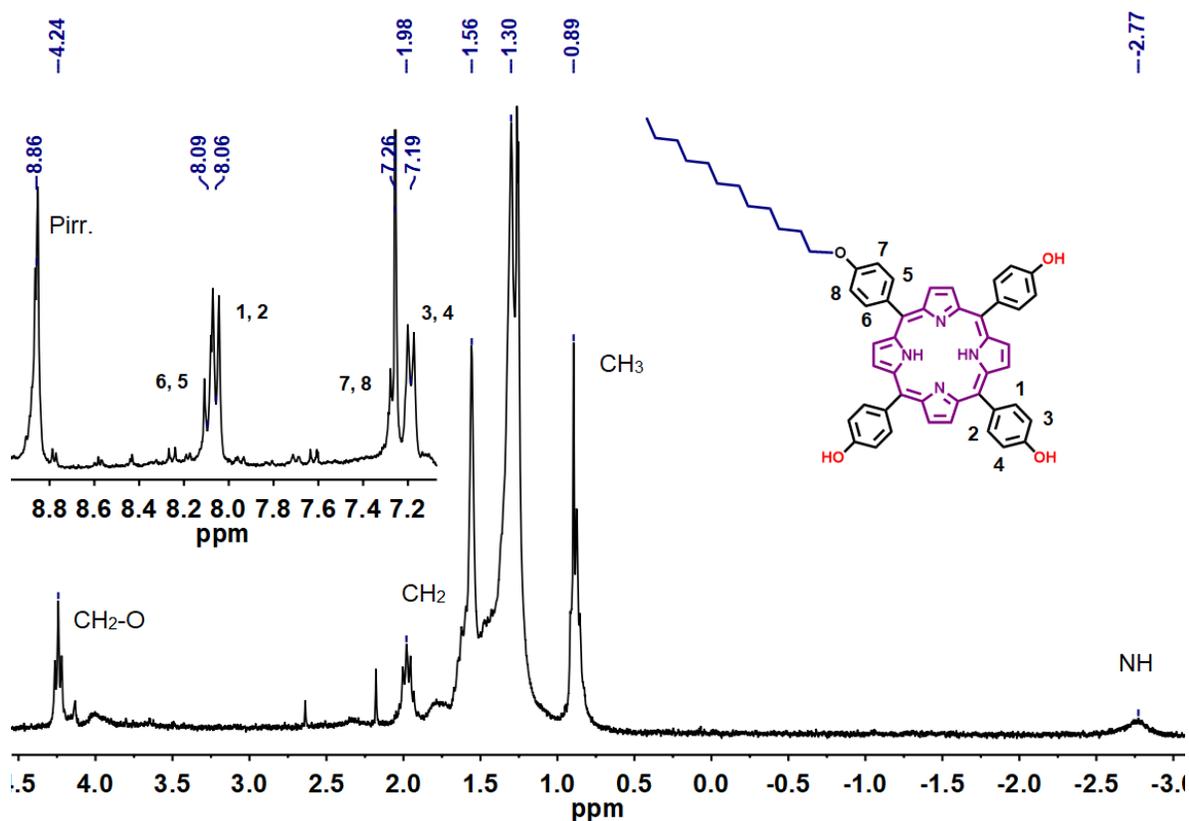


Figura 12. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 de la porfirina A_1B_3 , compuesto **6**.

La obtención del compuesto **6** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 13), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 848, el cual corresponde al ion molecular de la porfirina A_1B_3 .

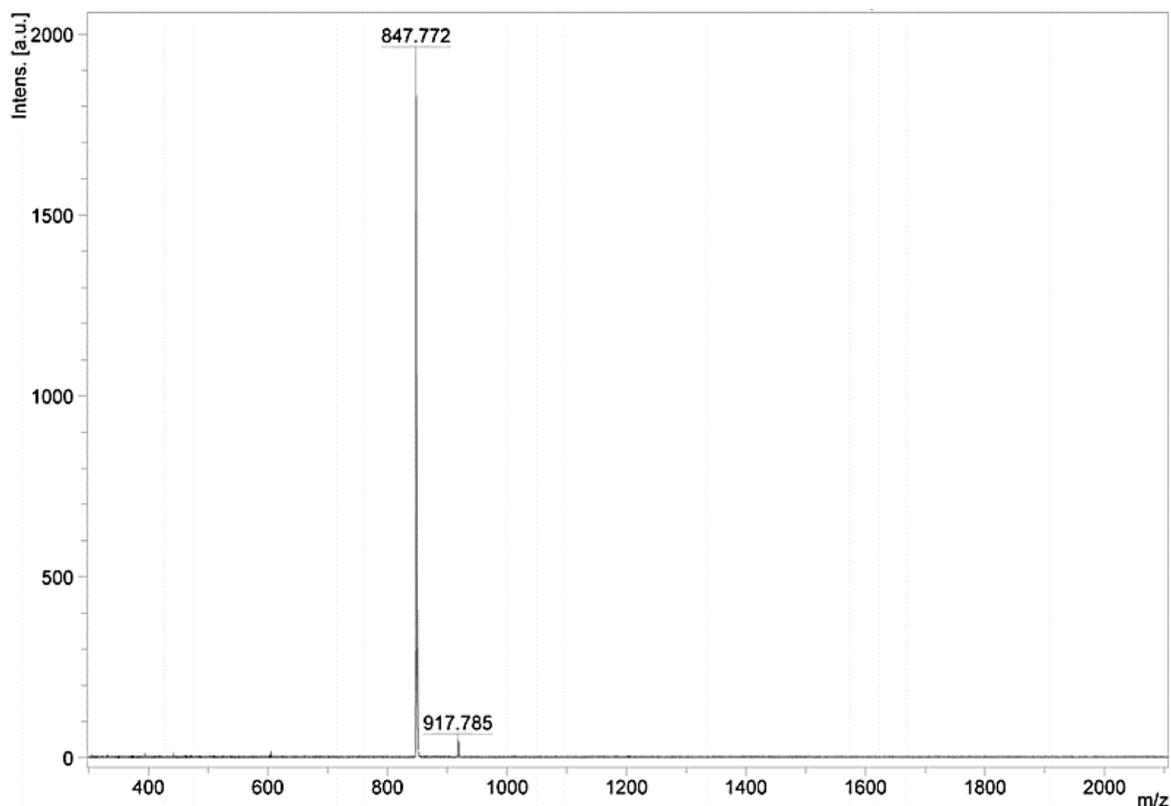


Figura 13. Espectro de masas de la porfirina **6** A₁B₃.

Porfirina simétrica B₄, compuesto 7.

Una vez sintetizada y purificada, el compuesto **7** fue caracterizado por RMN de protón. En el espectro (Figura 14) se puede observar: una a 7.21 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 6.3\text{Hz}$ correspondiente a los protones meta del anillo aromático (5, 6); a 7.99 ppm un doblete con una constante de acoplamiento $J= 6.3\text{ Hz}$ correspondiente a los protones orto del anillo aromático (3, 4), y una señal ancha a 8.87 ppm asignado a los protones externos de los pirroles (1, 2). Los datos corresponden con lo reportado en la literatura.¹¹⁴

¹¹⁴ R. Saeed, B. Elaheh, Z. Saeed, *J. Coord. Chem.* **2015**, 1–21.

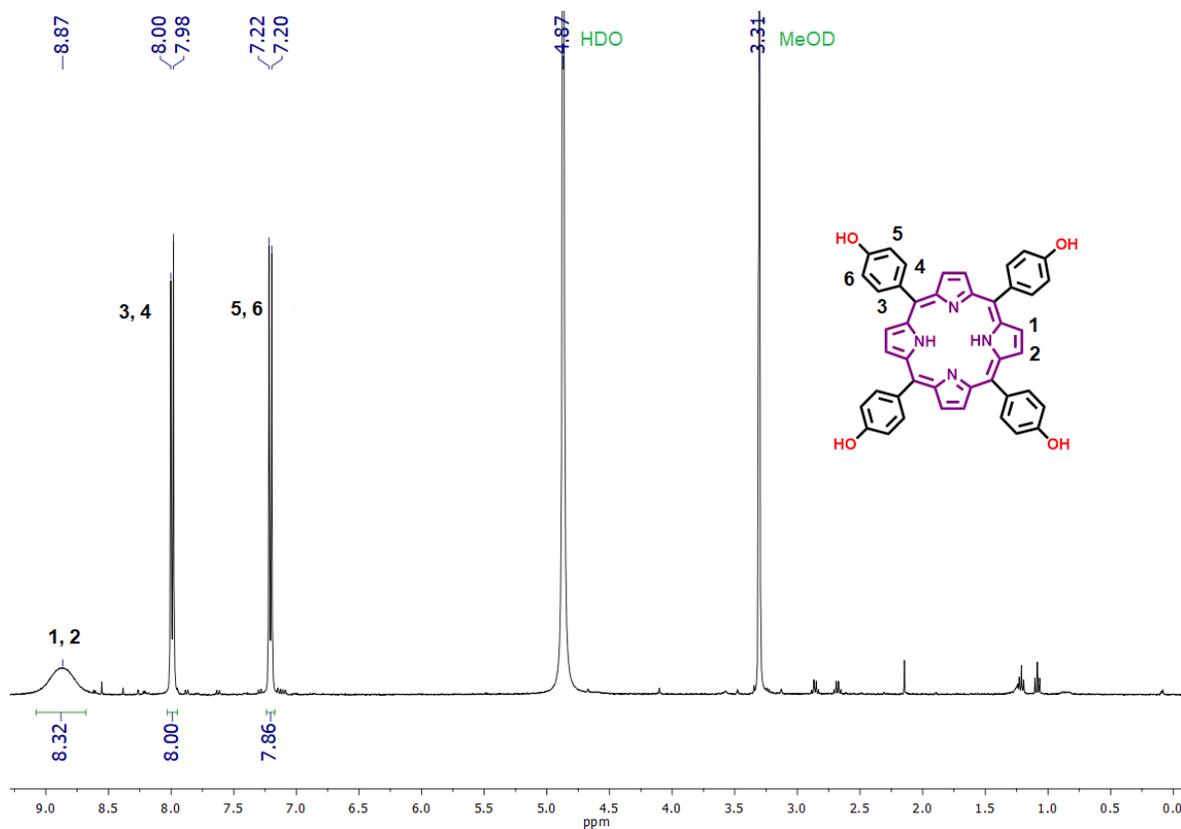


Figura 14. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, MeOD de la porfirina B₄, Compuesto **7**.

La obtención del compuesto **7** se confirmó mediante espectrometría de masas (Figura 15), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 678, el cual corresponde al ion molecular de la porfirina B₄.

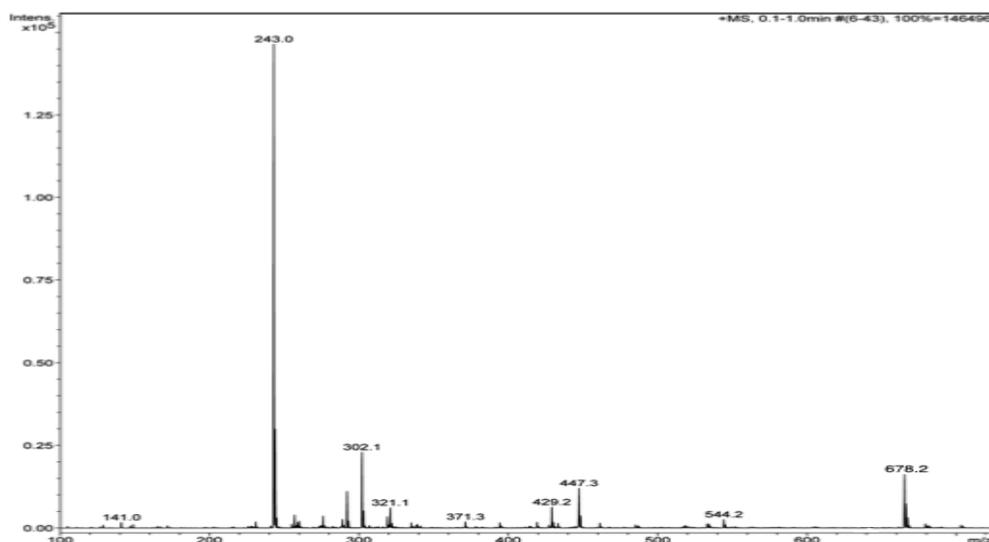


Figura 15. Espectro de masas de la porfirina 7 B₄.

Las porfirinas 2- 7 fueron caracterizadas por espectroscopía de absorción UV-vis y en la figura 16 se presentan los espectros, en donde se puede observar la banda Soret y las bandas Qs características de las porfirinas.

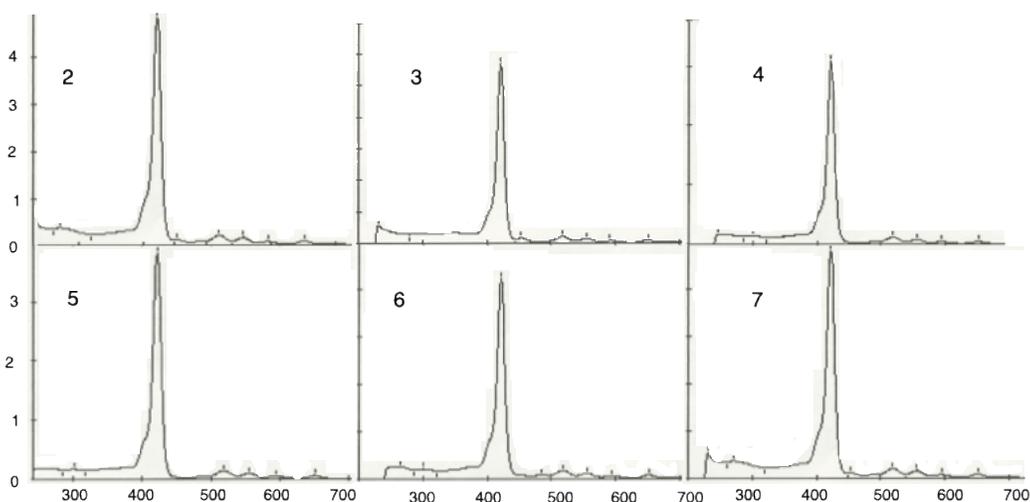


Figura 16. Espectros de UV-Vis de las porfirinas 2-7 en CH₂Cl₂.

De los datos cualitativos del espectro de absorción UV-vis de las porfirinas, se observó que la banda Soret se encuentra a 422 nm. En el caso de las bandas Qs

se encuentran a 519-518, 556-555, 592-596 y 650-651 nm. Como se puede observar que prácticamente el número de cadenas de dodeciloxi presentes en la estructura de la porfirina no cambia la capacidad de absorción de la banda Soret ni las de las bandas Qs (Tabla1).

Tabla 1. Absorción de la banda Soret y Bandas Qs de las porfirinas **2-7**.

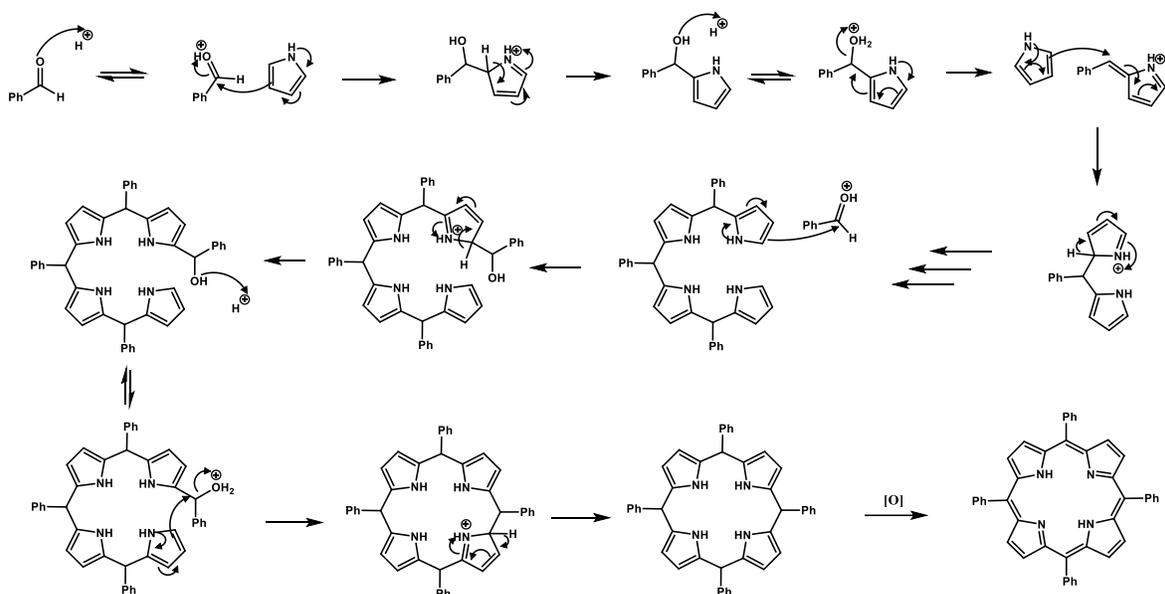
Compuesto	Banda Soret	Bandas Qs
2	422	519, 556, 596, 651
3	422	519, 556, 592, 651
4	422	518, 556, 593, 651,
5	422	519, 556, 594, 650
6	422	519, 555, 594, 651
7	422	519,556, 594, 651

Con base en los resultados obtenidos de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , IFTR, UV-vis y espectrometría de masas se puede concluir que se obtuvieron, separaron, purificaron y caracterizaron las 6 porfirinas obtenidas con esta metodología.

Mecanismo de reacción propuesto

Se realiza la reacción de un pirrol y un aldehído (Síntesis de Adler-Longo). Comienza con la protonación del oxígeno del aldehído, seguido de un ataque nucleofílico de la doble ligadura del pirrol al carbonilo del aldehído protonado, continuando con un rearrreglo en la estructura del pirrol y una segunda protonación para eliminar una molécula de agua, repitiendo el proceso 3 veces más a partir de segundo paso hasta llegar a la ciclación y por último terminar con una oxidación (Esquema 6).¹¹⁵

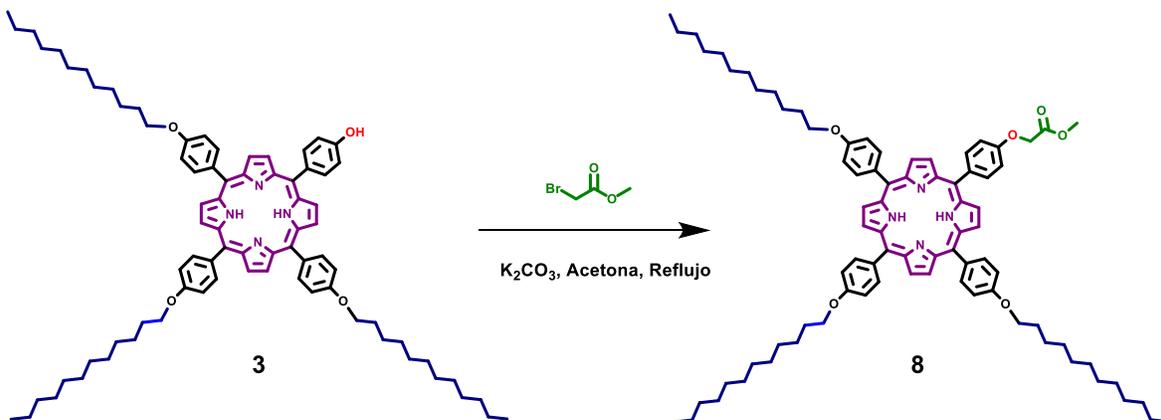
¹¹⁵ S. Zhicheng, J. Shouzheng, L. Furong, W. Jinyue, Y. Yanmin, L. Yuanyuan, C. Meijuan, L. Luhai, Z. Yang, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 8(4), 542-548.



Esquema 6. Mecanismo de reacción de la síntesis de porfirinas.

6.3. Síntesis de dendrímero G 0.5, compuesto 8.

El dendrímero de generación 0.5 se obtuvo a partir de la porfirina A₃B₁ (**3**) y bromoacetato de metilo, en acetona y carbonato de potasio como catalizador (esquema 7), mediante una reacción de Williamson, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 78 %.



Esquema 7. Síntesis del dendrímero de la porfirina generación 0.5, compuesto 8.

Una vez sintetizado y purificado, el dendrímero de generación 0.5 compuesto **8** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro de RMN ^1H (Figura 17) se puede observar: una señal a -2.71 ppm asignada a los protones internos de los pirroles; a 0.93 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz, asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.34 ppm a 1.99 ppm las señales correspondientes a los protones CH_2 de las cadenas alifáticas; a 3.96 ppm un singulete correspondiente al CH_3 unido a oxígeno; a 4.23 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.3$ Hz, correspondiente al CH_2 unido a oxígeno; a 4.93 ppm un singulete correspondiente al CH_2 alfa al carbonilo; de 7.26 ppm a 7.30 ppm un multiplete correspondiente a los protones orto de los anillos aromáticos (5-9); de ppm 8.10 a 8.16 ppm un multiplete correspondiente a los protones meta de los anillos aromáticos (1-4), y un singulete a δ_{H} 8.88 asignado a los protones externos de los pirroles.

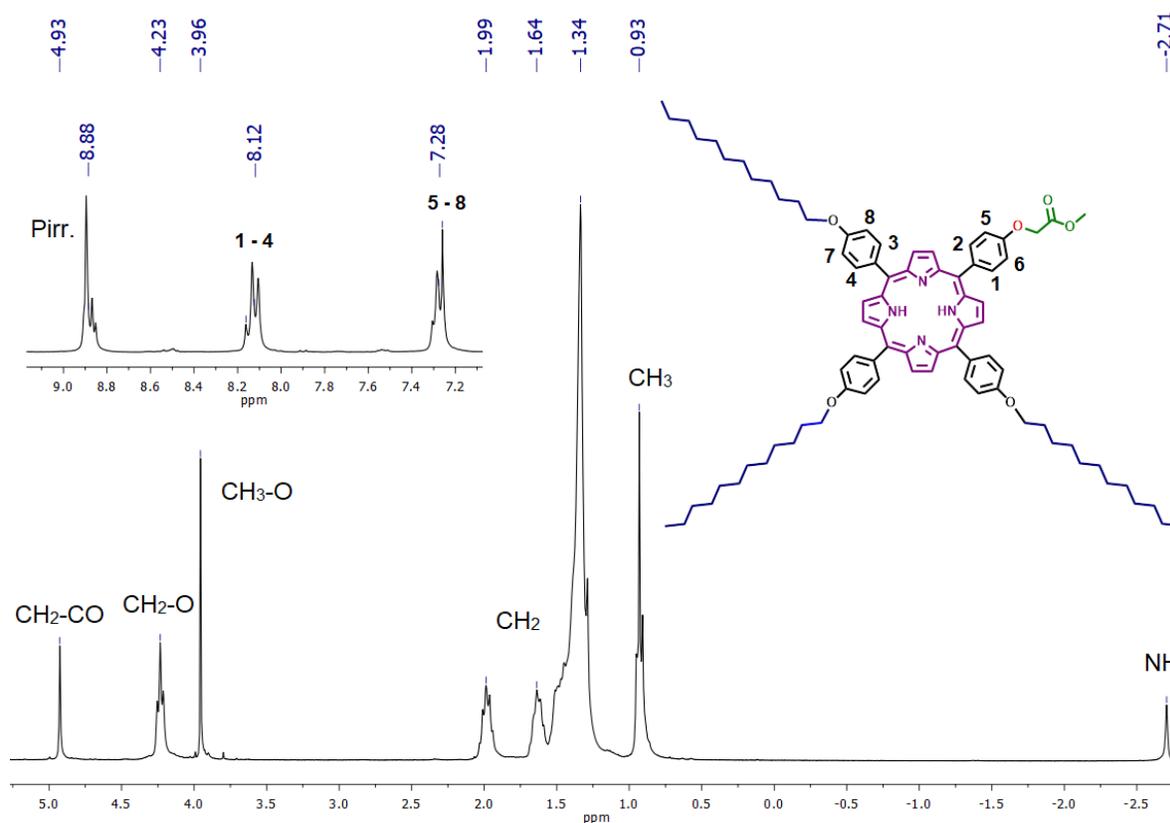


Figura 17. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 del compuesto **8**.

La obtención del compuesto **8** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 18), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1256, el cual corresponde al ion molecular del dendrímero G 0.5.

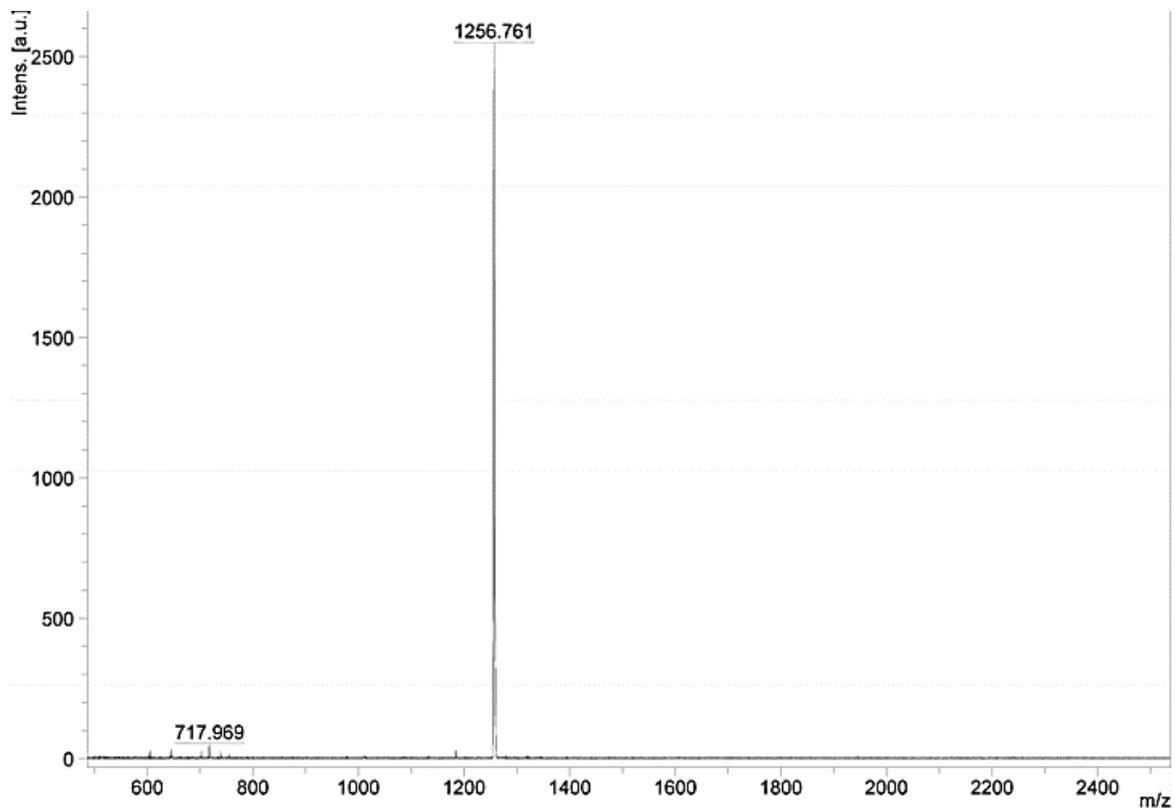
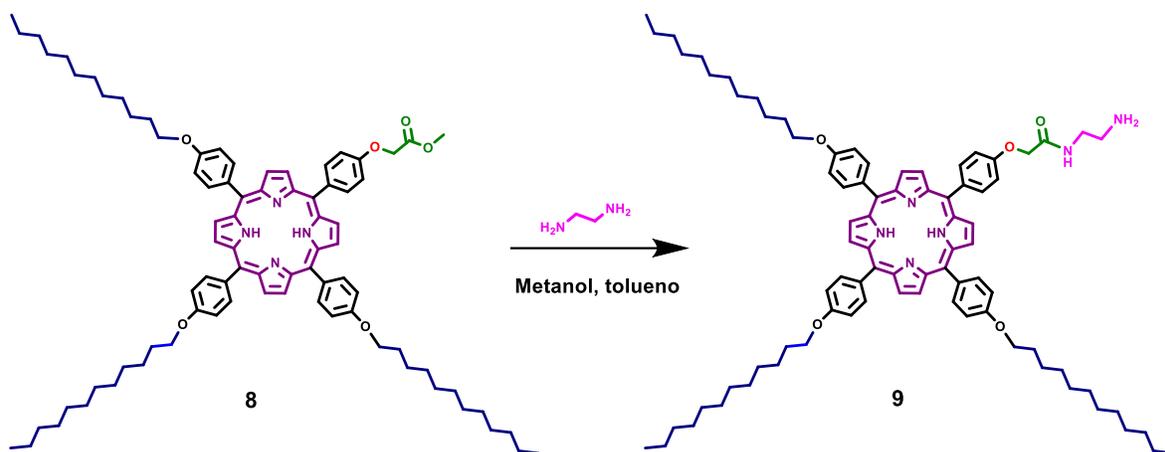


Figura 18. Espectro de masas del dendrímero G 0.5

6.4. Síntesis de dendrímero G 1.0, compuesto 9

El dendrímero de generación 1.0 compuesto (**9**) se obtuvo a partir del dendrímero G 0.5 (**8**) y etilendiamina, en metanol-tolueno (esquema 8), mediante una reacción de aminólisis, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 82 %.



Esquema 8. Síntesis del dendrímtero de la porfirina G 1.0, compuesto **9**.

Una vez sintetizado y purificado, el dendrímtero **9** fue caracterizado inicialmente por RMN de carbono. En el espectro (Figura 19) se pueden observar las siguientes señales: a 14.3 ppm una señal asignada al metilo; de 22.8 ppm a 32.1 ppm las señales correspondientes a los CH₂ de la cadena alifática; a 37.6 ppm la señal asignada al metileno unido a la amina primaria; a 40.6 ppm la señal asignadas al metilenos unido a la amida; a 67.8 ppm la señal asignada al metileno alfa al carbonilo; a 68.4 ppm el metileno unido a oxígeno; a 112.8 ppm y 113.2 ppm las señales correspondiente a los carbonos aromáticos en posición meta; a 119.0 ppm y 119.9 ppm los carbonos en la posición *meso*; a 131 ppm la señal de los anillos pirrólicos; a 134.0 ppm y 134.4 ppm la señal asignada a los carbonos aromáticos ipso; a 135.3 ppm y 135.7 ppm la señal correspondiente a los carbonos aromáticos en posición orto; a 157.2 ppm y 158.7 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos ipso unidos a oxígeno, por último a 170.9 ppm la señal correspondiente al carbón del carbonilo. En la Figura 20 se comparan los de espectros de RMN de carbono del dendrímtero G 0.5 y del dendrímtero G 1.0. Se observa que: la señal a 52.5 ppm del metilo unido a oxígeno desaparece; la señal del carbono alfa al carbonilo se desplaza de 65.7 ppm a 67.8 ppm; la aparición de dos señales a 40.59 ppm y 37.6 ppm asignadas a los metilenos unidos a la amida y amina primaria respectivamente.

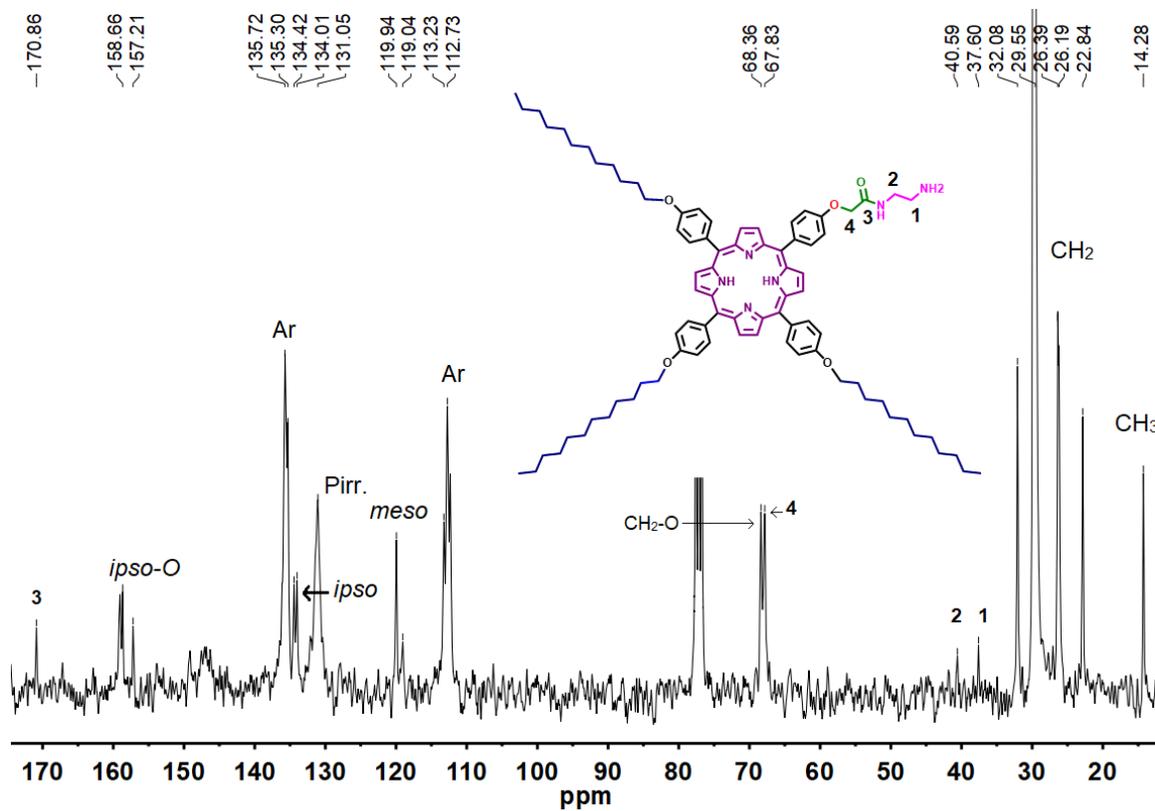


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3 del compuesto **9**.

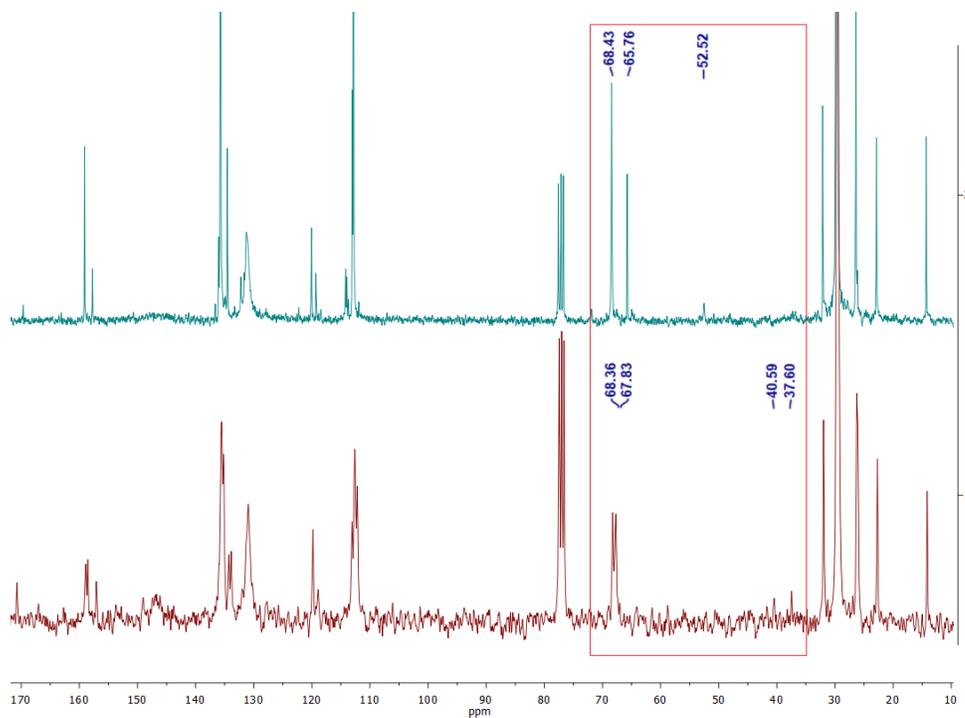


Figura 20. Comparación de espectros de RMN ^{13}C , del dendrímtero G 0.5 **8** (arriba) y dendrímtero G 1.0 **9** (abajo).

La obtención del compuesto **9** se confirmó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Figura 21), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1284, el cual corresponde al ion molecular del dendrímero G 1.0.

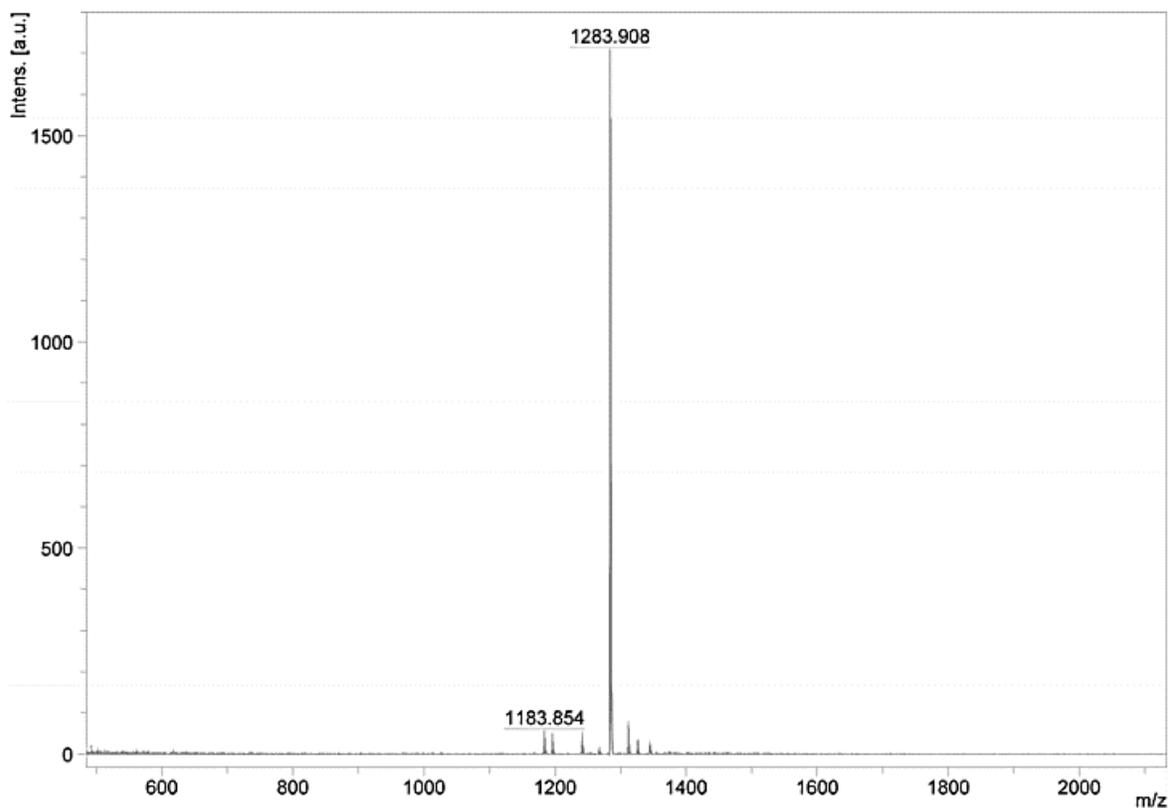
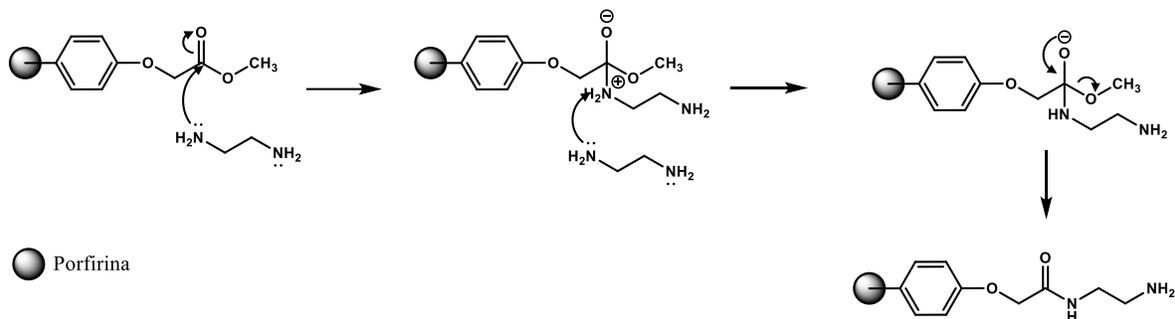


Figura 21. Espectro de masas del dendrímero G 1.0, compuesto **9**.

Mecanismo de reacción propuesto

El mecanismo de reacción comienza con el ataque nucleofílico del nitrógeno de la etilendiamina al carbonilo formando un intermediario tetraédrico. En seguida, la amina cuaternaria se desprotona con ayuda de otra molécula de etilendiamina. Posterior a eso, el par de electrones del oxígeno regresa para regenerar el doble enlace expulsando al grupo metoxilo para obtener el compuesto **9**, como se muestra en el Esquema 9.¹¹⁶

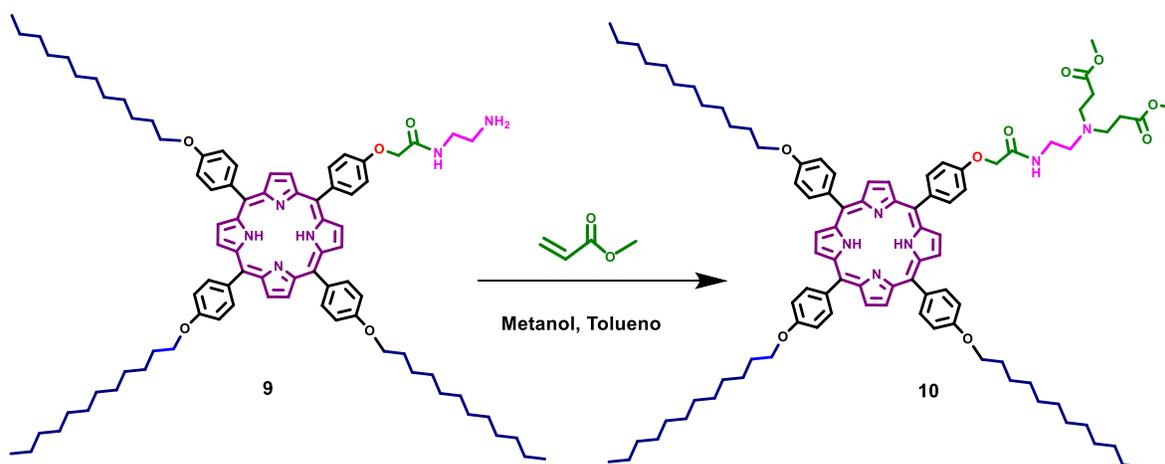
¹¹⁶ A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96(22), 7018–7031.



Esquema 9. Mecanismo de reacción propuesto para el compuesto **9**.

6.5. Síntesis de dendrímero G 1.5, compuesto **10**

El dendrímero de generación 1.5 (**10**) se obtuvo a partir del dendrímero G 1.0 (**9**) y acrilato de metilo, en metanol-tolueno (esquema 10), mediante una reacción de Michael, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 86 %.



Esquema 10. Síntesis del dendrímero porfirínico G 1.5, compuesto **10**.

Una vez sintetizado y purificado, el dendrímero **10** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 22) se puede observar: una señal a -2.76 ppm asignado a los protones internos de los pirroles; un multiplete a 0.90 ppm asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.25 ppm

a 1.98 ppm las señales correspondientes a los protones CH₂ de las cadenas alifáticas; a 2.53 ppm un triplete con una constante de acoplamiento de $J= 6.6$ Hz, correspondiente al CH₂ unido al éster (2); a 2.69 ppm un triplete con una constante de acoplamiento de $J= 5.4$ Hz, correspondiente al CH₂ unido a la amina terciaria (4); a 2.85 ppm un triplete con una constante de acoplamiento de $J= 6.6$ Hz, correspondiente al CH₂ unido a la amina terciaria (3); a 3.57 ppm un multiplete correspondiente al CH₂ unido a la amina secundaria (5); a 3.70 ppm un singulete correspondiente al CH₃ unido a oxígeno; a 4.25 ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J= 6.4$ Hz, correspondiente al CH₂ unido a oxígeno; a 4.81 ppm un singulete correspondiente al CH₂ alfa al carbonilo; a 7.27 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J= 8.8$ Hz correspondiente a los protones orto de los anillos aromáticos (11, 12); a 7.35 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J= 8.4$ Hz, correspondiente a los protones orto del anillo aromático (13, 14); a 8.10 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J= 8.4$ Hz correspondiente a los protones meta de los anillos aromáticos (7, 8); a 8.15 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J= 8.4$ Hz, correspondiente a los protones orto del anillo aromático (9, 10), y un singulete a 8.87 ppm asignado a los protones externos de los pirroles.

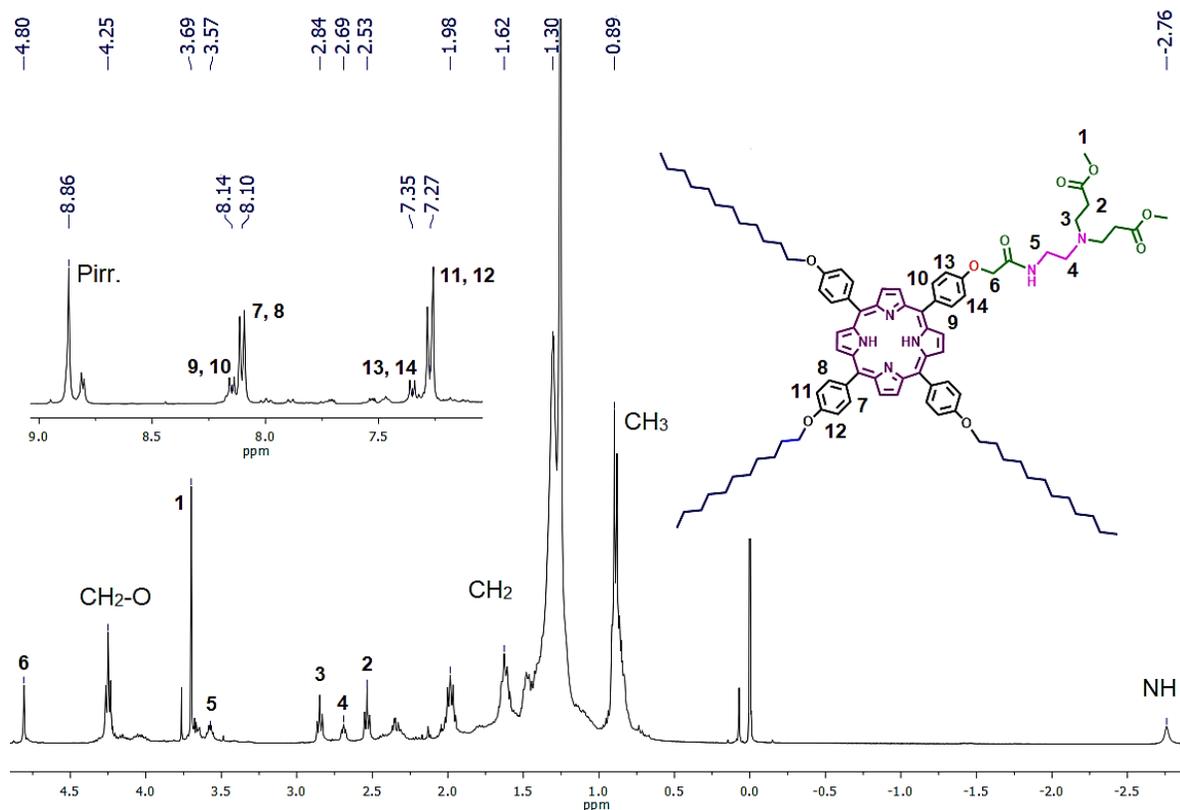


Figura 22. Espectro de RMN ^1H , 400 MHz, CDCl_3 del compuesto **10**.

La obtención del compuesto **10** fue confirmada por RMN de carbono. En el espectro (Figura 23) se pueden observar las siguientes señales: a 14.1 ppm una señal asignada al metilo; de 22.7 ppm a 32.0 ppm las señales correspondientes a los CH_2 de la cadena alifática; a 32.7 ppm la señal asignada al metileno unido al éster; a 36.7 ppm la señal asignada al metileno unido a la amina secundaria; a 49.1 ppm la señal asignada al metilo unido a oxígeno; a 51.7 ppm y 53.1 ppm las señales asignadas a los metilenos unidos a la amina terciaria; a 67.8 ppm la señal asignada al metileno alfa al carbonilo; a 68.4 ppm el metileno unido a oxígeno; a 112.7 ppm y 113.1 ppm las señales correspondiente a los carbonos aromáticos en posición meta; a 119.0 ppm y 119.9 ppm los carbonos en la posición *meso*; a 130.8 ppm la señal de los anillos pirrólicos; a 134.4 ppm la señal asignada a los carbonos aromáticos ipso; a 135.6 ppm la señal correspondiente a los carbonos aromáticos en posición orto; a 159.0 ppm las señales correspondiente a los carbonos aromáticos ipso unidos a oxígeno; a 168.3 ppm la señal correspondiente al carbono del carbonilo de

la amida, por último a 172.9 ppm la señal correspondiente al carbono del carbonilo del éster.

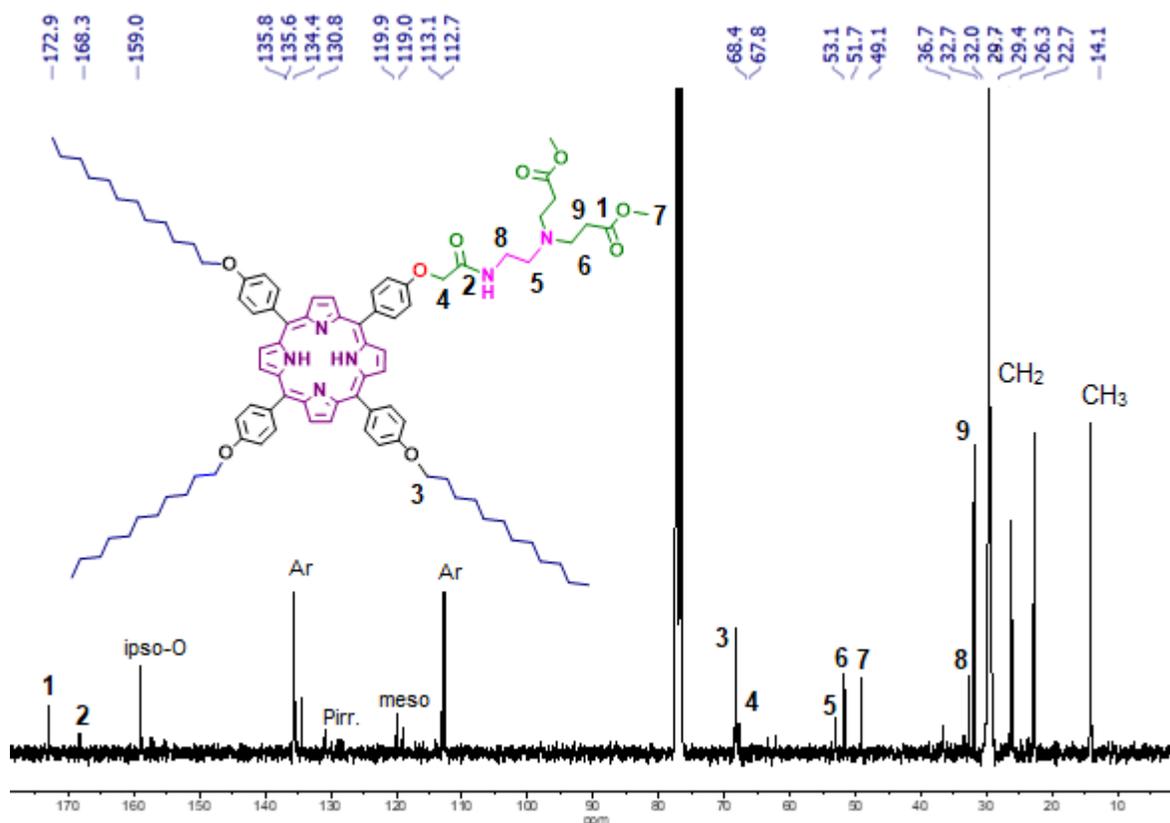
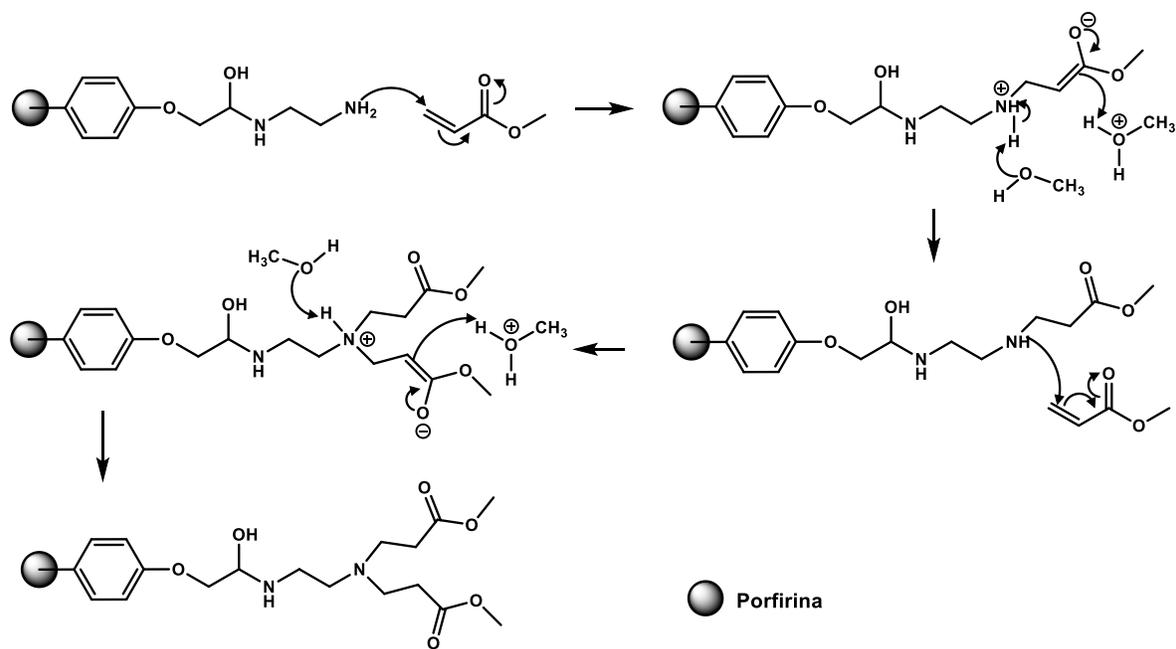


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C , 100 MHz, CDCl_3 del compuesto **10**.

Mecanismo de reacción propuesto

El mecanismo de reacción para la adición de Michael inicia con una adición 1,4 en la que la amina ataca al carbono β del acrilato de metilo desplazando el par de electrones hasta el átomo de oxígeno formando el enolato. En seguida, el par de electrones regresa para regenerar el carbonilo y ocurre una transferencia de protón entre el carbono α , el metanol y el amino. Esta secuencia de reacciones se repite para adicionar otra molécula de acrilato de metilo y obtener el compuesto 10 (Esquema 11).¹¹⁷

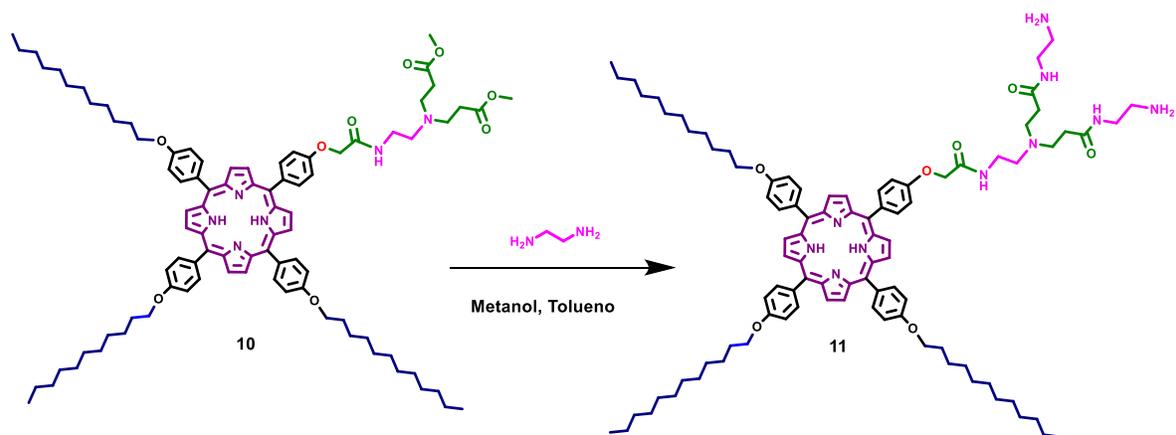
¹¹⁷ J. McMurry, 2010, *Organic Chemistry* (pp 922), 8va edición, USA: Brooks/Cole.



Esquema 11. Mecanismo de reacción propuesto para el compuesto **10**.

6.6. Síntesis de dendrímero G 2.0, compuesto **11**.

El dendrímero de generación 2.0 (**11**) se obtuvo a partir del dendrímero G 1.5 (**10**) y etilendiamina, en metanol-tolueno (esquema 12), mediante una reacción de aminólisis, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 81 %.



Esquema 12. Síntesis del dendrímero porfirínico G 2.0, compuesto **11**.

Una vez sintetizado y purificado, el dendrímero **11** fue caracterizado inicialmente por RMN de protón. En el espectro (Figura 24) se puede observar: una señal a -2.76 ppm asignada a los protones internos de los pirroles; un multiplete a 0.90 ppm asignado a los protones de los grupos metilo de las cadenas alifáticas; de 1.31 ppm a 1.98 las señales correspondientes a los protones CH₂ de las cadenas alifáticas; a 2.42 ppm un multiplete correspondiente al CH₂ unido a la amina primaria (1); a 2.53 ppm un multiplete correspondiente al CH₂ unido a la amida (3); a 2.69 ppm y 2.84 ppm los dos multipletes correspondientes a los CH₂ unidos a la amina terciaria (4, 5); a 2.97 ppm un multiplete correspondiente al CH₂ unido a la amina secundaria (2); a 3.53 ppm un multiplete correspondiente al CH₂ unido a la amina secundaria (6); a 4.24 ppm un multiplete correspondiente al CH₂ unido a oxígeno; a 4.81 ppm un singulete correspondiente al CH₂ alfa al carbonilo; a 7.27 ppm un multiplete correspondiente a los protones orto de los anillos aromáticos (12-15); a 8.10 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J= 7.6$ Hz correspondiente a los protones meta de los anillos aromáticos (10,11); a 8.16 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J= 7.6$ Hz, correspondiente a los protones orto del anillo aromático (8,9), y un singulete a 8.87 ppm asignado a los protones externos de los pirroles.

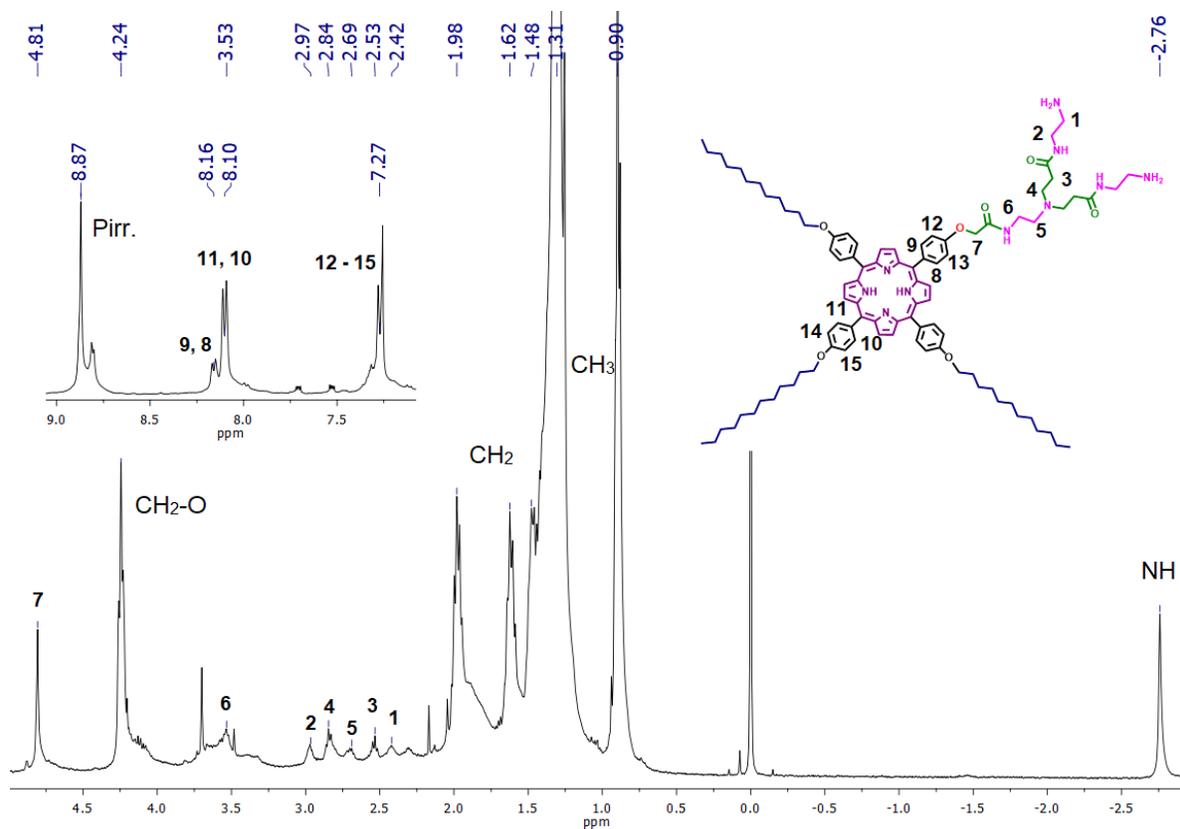


Figura 24. Espectro de RMN ^1H , 400 MHz, CDCl_3 del compuesto **11**.

La obtención del compuesto **11** se confirmó mediante espectrometría de masas (Figura 25), en el espectro se observa un pico con relación masa/carga de 1512, el cual corresponde al ion molecular del dendrímero G 2.0.

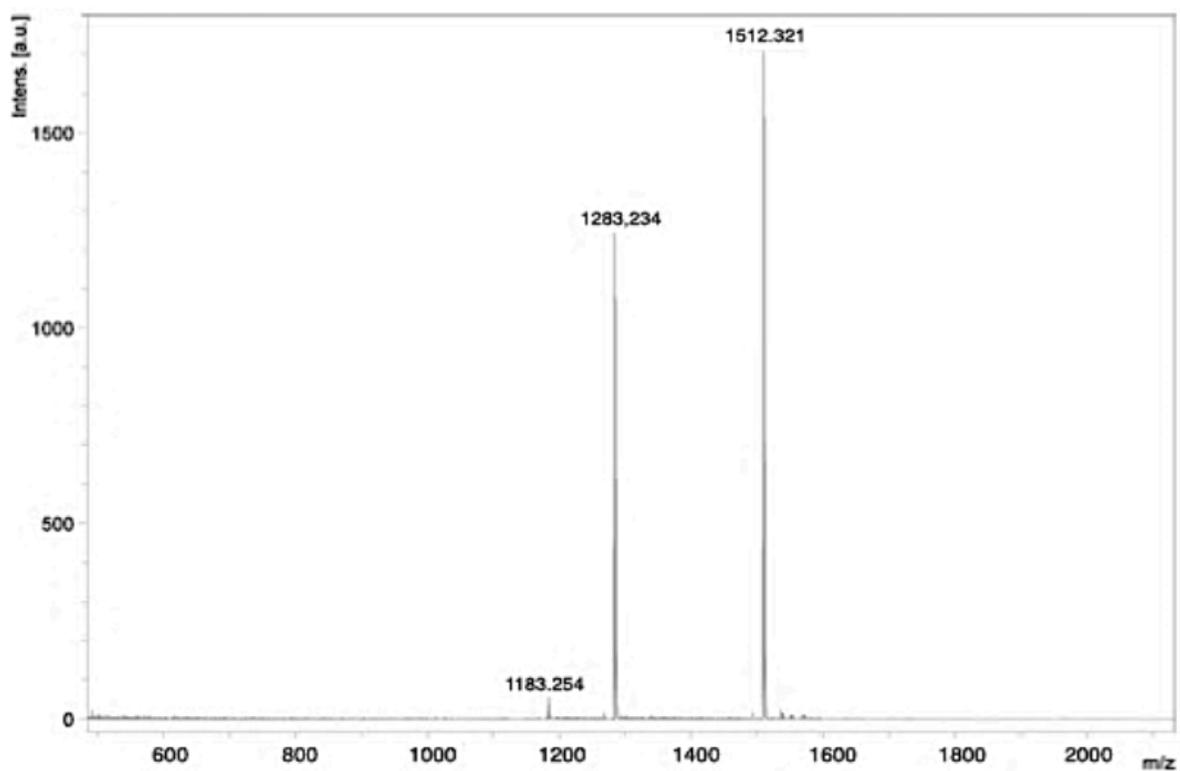


Figura 25. Espectro de masas del dendrímtero G 2.0, compuesto **11**.

Con base en los resultados obtenidos de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , IFTR, UV-vis y espectrometría de masas se puede concluir que se obtuvieron, separaron y purificaron los dendrímteros de generaciones 0.5, 1.0, 1.5 y 2 con una molécula de porfirina como núcleo.

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

7.1. Conclusiones

Se obtuvieron, separaron y purificaron por primera vez 6 porfirinas, 5 de ellas con diferentes números de cadenas de dodeciloxi en su estructura.

Se observó que la banda Soret y las bandas Qs no se ven afectadas por la presencia de las cadenas de dodeciloxi presentes en su estructura.

Se obtuvieron, por primera vez, los dendrímeros asimétricos de generaciones 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0 con una porfirina A₃B₁ como núcleo

7.2. Perspectivas

Al dendrímero porfirínico se le realizarán reacciones de acoplamiento con diferentes fármacos anticancerígenos, con el objetivo de determinar su actividad anticancerígena y si los resultados son favorables se enviará un manuscrito para su publicación.

Durante el transcurso de la maestría se realizó un manuscrito tipo review que están en proceso de publicación:

Guillermo Leobardo-Rodríguez-Acosta, Carlos Hernández-Montalbán, María Fernanda Sabrina Vega-Razo, Irving Osiel Castillo-Rodríguez, Marcos Martínez-García. Nanomedical applications of amphiphilic dendrimeric micelles. *Curr. Med. Chem.* **2020**. 28, XXXX. Doi. 10.2174/0929867328666210329125601