



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS TIPO JANUS  
CONJUGADOS CON IBUPROFENO Y  
CLORAMBUCILO**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**

**PRESENTA  
ISRAEL BARAJAS MENDOZA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., AÑO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE**      Profesor: GARCÍA ORTEGA HÉCTOR  
**VOCAL**              Profesor: MENDOZA PÉREZ JACINTO EDUARDO  
**SECRETARIO**      Profesor: MARTÍNEZ GARCÍA MARCOS  
**1er. SUPLENTE**    Profesor: GÓMEZ DUEÑAS JUAN  
**2º. SUPLENTE**      Profesora: JIMÉNEZ CURIEL CRISTINA DEL CARMEN

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 6 EDIFICIO C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA**

**SUSTENTANTE:**

---

**BARAJAS MENDOZA ISRAEL**

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme las herramientas necesarias para el desarrollo de mi formación profesional.

Al Dr. Marcos Martínez García por brindarme su tiempo y conocimientos así como su apoyo, confianza y asesoría la cual valoro muchísimo.

Al Dr. Héctor García Ortega, al M. en C. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez y al Dr. Marcos Martínez García por sus revisiones y sus valiosas aportaciones a este trabajo.

Al proyecto IN 232220 (DGAPA-UNAM) por el apoyo financiero otorgado para la realización del presente proyecto.

Al Instituto de Química por brindarme las facilidades para el desarrollo de este trabajo.

Asimismo, a los técnicos académicos:

- ❖ M. en C. Elizabeth Huerta Salazar.
- ❖ Q. María de los Ángeles Peña.
- ❖ M. en C. Héctor Ruiz Olivares.
- ❖ Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez.
- ❖ M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso.
- ❖ Q. Eréndira García Ríos.
- ❖ M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz.
- ❖ Q. María de la Paz Orta Pérez.
- ❖ Dr. Francisco Javier Pérez Flores.
- ❖ Dr. María del Carmen García González.
- ❖ M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. Dendrímeros.</b> .....	<b>4</b>
2.1.1. Historia.....	5
2.1.2. Estructura y clasificación.....	5
2.1.3. Síntesis.....	7
<b>2.2. Dendrímeros tipo Janus.</b> .....	<b>9</b>
2.2.1. Historia.....	10
2.2.2. Síntesis.....	11
2.2.3. Ejemplos de dendrímeros tipo Janus.....	13
2.2.4. Aplicaciones.....	20
<b>2.3. Ibuprofeno</b> .....	<b>33</b>
2.3.1. Historia.....	33
2.3.2. Síntesis.....	33
2.3.3. Usos del Ibuprofeno.....	35
2.3.4. Acción farmacológica.....	35
<b>2.4. Clorambucilo</b> .....	<b>36</b>
2.4.1. Historia.....	36
2.4.2. Síntesis.....	37
2.4.3. Usos del Clorambucilo.....	38
2.4.4. Acción farmacológica.....	38
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1. Objetivo general</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2. Objetivos particulares</b> .....	<b>41</b>

<b>4. MATERIALES Y EQUIPO.....</b>	<b>43</b>
4.1. Equipos .....	43
4.2. Reactivos y disolventes .....	43
<b>5. DESARROLLO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>46</b>
5.1. Síntesis del derivado acetilado de la galactosa 3. ....	46
5.2. Síntesis del derivado con azida de la galactosa acetilada 4. ....	48
5.3. Síntesis del cloruro de acilo del ibuprofeno 7.....	50
5.4. Síntesis del derivado de ibuprofeno con L-serina 9. ....	50
5.5. Síntesis del derivado de L-serina con ibuprofeno y propargilo 11. ....	52
5.6. Síntesis del compuesto funcionalizado con galactosa 12.....	54
5.7. Síntesis del derivado funcionalizado de galactosa con anhídrido 14..	56
5.8. Síntesis del derivado de Bis-MPA con propargilo 16.....	58
5.9. Síntesis del Bis-MPA protegido 18.....	59
5.10. Síntesis del derivado de Bis-MPA de G2.0 19.....	60
5.11. Síntesis del derivado desprotegido de Bis-MPA de G2.0. 20. ....	62
5.12. Síntesis del dendrón de G1.0 21.....	63
5.13. Síntesis del dendrón de G2.0 22. ....	66
5.14. Síntesis del derivado de trietilenglicol tosilado 25. ....	68
5.15. Síntesis del derivado de TEG con azida 26.....	69
5.16. Síntesis del derivado conjugado de Clorambucilo 28.....	71
5.17. Síntesis del dendrímero Janus de G1.0 29. ....	72
5.18. Síntesis del dendrímero Janus de G2.0 30. ....	75
<b>6. ANÁLISIS Y RESULTADOS.....</b>	<b>80</b>
6.1. Síntesis del derivado acetilado de la galactosa. ....	80
6.2. Síntesis del derivado con azida de la galactosa acetilada. ....	82

<b>6.3. Síntesis del cloruro de acilo del ibuprofeno.....</b>	<b>84</b>
<b>6.4. Síntesis del derivado de ibuprofeno con L-serina. ....</b>	<b>85</b>
<b>6.5. Síntesis del derivado de L-serina con ibuprofeno y propargilo. ....</b>	<b>87</b>
<b>6.6. Síntesis del compuesto funcionalizado con galactosa.....</b>	<b>89</b>
<b>6.7. Síntesis del derivado funcionalizado de galactosa con anhídrido. ....</b>	<b>93</b>
<b>6.8. Síntesis del derivado de Bis-MPA con propargilo.....</b>	<b>96</b>
<b>6.9. Síntesis del Bis-MPA protegido.....</b>	<b>97</b>
<b>6.10. Síntesis del derivado de Bis-MPA de G2.0.....</b>	<b>99</b>
<b>6.11. Síntesis del derivado desprotegido de Bis-MPA de G2.0. ....</b>	<b>101</b>
<b>6.12. Síntesis del dendrón de G1.0.....</b>	<b>103</b>
<b>6.13. Síntesis del dendrón de G2.0.....</b>	<b>104</b>
<b>6.14. Síntesis del derivado de trietilenglicol tosilado. ....</b>	<b>109</b>
<b>6.15. Síntesis del derivado de TEG con azida. ....</b>	<b>111</b>
<b>6.16. Síntesis del derivado conjugado de Clorambucilo. ....</b>	<b>112</b>
<b>6.17. Síntesis del dendrímero Janus de G1.0. ....</b>	<b>114</b>
<b>6.18. Síntesis del dendrímero Janus de G2.0. ....</b>	<b>116</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>

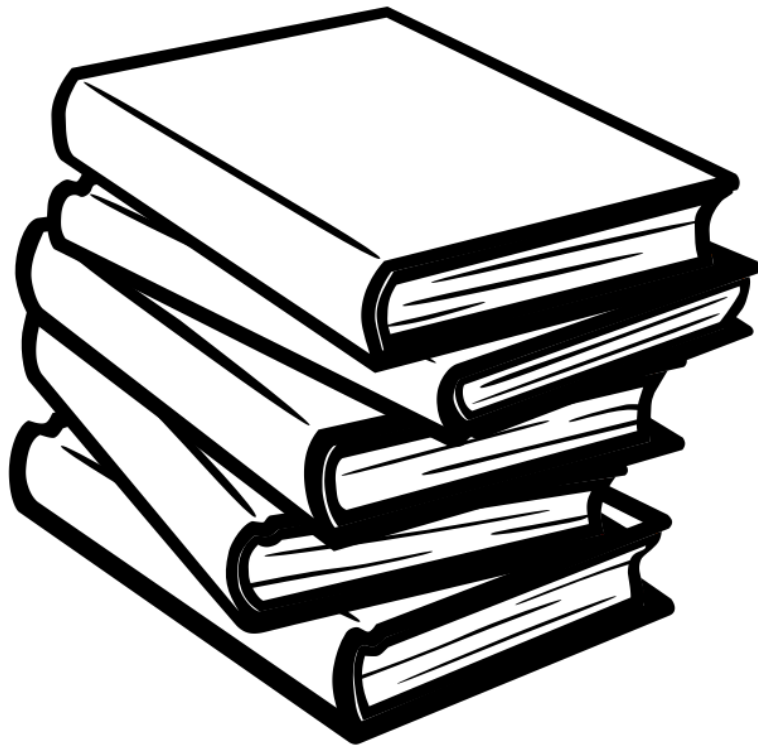
## ABREVIATURAS

<b>°C</b>	Grados Celsius.
<b>µL</b>	Microlitro.
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo.
<b>AcONa</b>	Acetato de sodio.
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico.
<b>AINES</b>	Antinflamatorio no esteroideo.
<b>Ar/Arom</b>	Aromático.
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico.
<b>ATR</b>	Reflectancia Total Atenuada.
<b>BHC</b>	Bausch Health Companies.
<b>Bis-MPA</b>	Ácido 2,2-(hidroximetil)propiónico.
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado.
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Número de onda.
<b>COX</b>	Ciclooxygenasa.
<b>CuI</b>	Yoduro de cobre (I).
<b>DAB</b>	Diaminobutano.
<b>DART</b>	Análisis Directo en Tiempo Real.
<b>DCC</b>	Diciclohexilcarbodiimida.
<b>DCM</b>	Diclorometano.
<b>DHB</b>	Ácido 2,5- dihidroxibenzoico.
<b>DIPEA</b>	Diisopropiletilamina.
<b>DMAP</b>	4- (Dimetilamino)- piridina.
<b>DMF</b>	Dimetilformamida.
<b>DPTS</b>	4-(Dimetilamino)piridinio 4-toluenosulfonato.
<b>ECR</b>	Eriochrome Cyanine R.
<b>g</b>	Gramo
<b>G1.0</b>	Primera generación.
<b>G2.0</b>	Segunda generación.
<b>Gal</b>	Galactosa.



<b>Gn</b>	Generación.
<b>GST P1-1</b>	Glutación transferasa Pi humana.
<b>HSQC</b>	Coherencia Cuántica Simple Heteronuclear
<b>IR</b>	Infrarrojo.
<b>J</b>	Constante de acoplamiento.
<b>M<sup>+</sup></b>	Ion molecular.
<b>MALDI</b>	Desorción/Ionización mediante laser asistida por matriz.
<b>Me<sub>4</sub>Si</b>	Tetrametilsilano.
<b>MeOH</b>	Metanol.
<b>MHz</b>	Mega Hertz.
<b>MRI</b>	Imagen por Resonancia Magnética.
<b>mL</b>	Mililitro.
<b>NaN<sub>3</sub></b>	Azida de sodio
<b>nm</b>	Nanómetro.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>OTs</b>	<i>p</i> -toluensulfonilo.
<b>PAMAM</b>	Poliamidoamina.
<b>PBzE</b>	Poli (bencil éter).
<b>PPI</b>	Poli (propilenamina).
<b>ppm</b>	Partes por millón.
<b>p-TSA</b>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico.
<b>Quin</b>	Quintuplete
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno.
<b>TEA</b>	Trietilamina.
<b>TEG</b>	Trietilenglicol.
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina.
<b>TOF</b>	Tiempo de vuelo.
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visible.
<b>δ</b>	Desplazamiento químico.

# CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN



---

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células<sup>1</sup>. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, por lo tanto, la búsqueda de tratamientos más efectivos se ha convertido en una de las áreas de investigación más importantes de la medicina actual, entre las cuales, el uso de la nanotecnología ha tomado cada vez mayor relevancia.

Diferentes grupos de investigación han desarrollado distintos sistemas basados en dendrímeros para el transporte de fármacos utilizados en el tratamiento contra diversos tipos de cáncer; esto con el objetivo de mejorar su efectividad, así como de disminuir los efectos adversos que presentan. En los últimos años, los dendrímeros tipo Janus han sido ampliamente utilizados como sistemas acarreadores de fármacos en el tratamiento contra el cáncer, esto se debe a la posibilidad de enlazar covalentemente el fármaco anticancerígeno en uno de los extremos y en el otro unir moléculas que puedan proporcionarles una parte hidrofílica, una mayor biocompatibilidad o para dirigir al nanoacarreador hasta la zona deseada <sup>2,3</sup>.

En el presente trabajo, se realizó la síntesis de dendrímeros tipo Janus funcionalizados con Ibuprofeno y Clorambucilo empleando un enfoque mixto, en el que primeramente por una vía divergente se realizó la síntesis de dos dendrones de G1.0 y G2.0 respectivamente funcionalizados con Ibuprofeno, por otro lado, igualmente por una vía divergente se sintetizó un dendrón de G1.0 funcionalizado con Clorambucilo. Finalmente se realizó una reacción de acoplamiento de ambos dendrones para la obtención de los dendrímeros de G1.0 y G2.0 respectivamente.

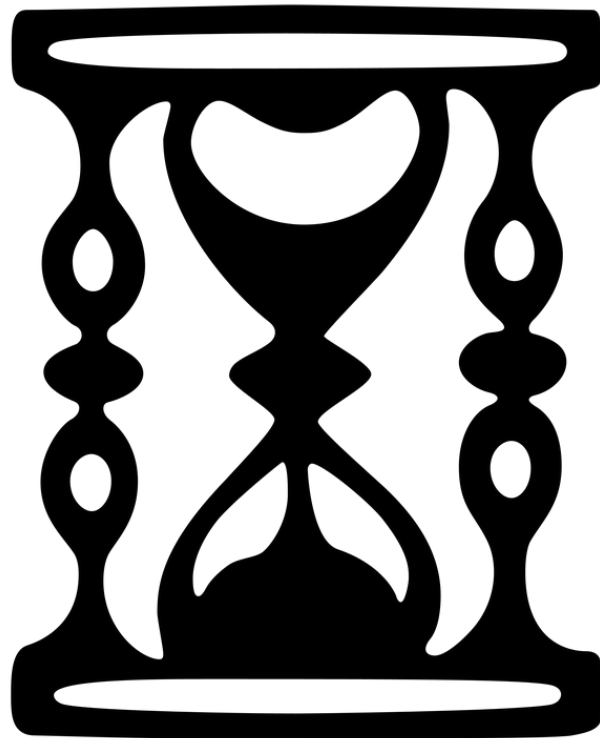
---

<sup>1</sup> OMS. Recuperado de <https://www.who.int/topics/cancer/es/> (10 de septiembre de 2020).

<sup>2</sup> Sikwal D., Kalhapure R. & Govender T. (2017). *Eur. J. Pharm. Sci.*, 97, 113-134.

<sup>3</sup> Acton A., Fante C. et al. (2013). *Biomacromolecules*, 14(2), 564-574.

# **CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES**



---

---

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Dendrímeros.

Los dendrímeros constituyen una clase generalizada de macromoléculas que son ampliamente investigadas y empleadas en diferentes áreas de la ciencia, estimulando la imaginación de la comunidad científica durante las últimas tres décadas. Se han encontrado propiedades notables en los campos de la catálisis, los materiales y la biología, la farmacología entre muchas otras, porque se pueden obtener dendrímeros con diferentes grupos funcionales y/o grupos terminales<sup>4</sup>.

Al inicio los dendrímeros presentaban un solo tipo de grupos terminales, porque eran más fáciles de sintetizar. Sin embargo en los últimos años se ha demostrado que los dendrímeros que presentan dos (o más) tipos de grupos terminales son muy deseables para poder combinar diferentes propiedades físico-químicas en una sola molécula. Esto se logra acoplando dos (o más) grupos terminales, en cualquiera de las partes del dendrímero (núcleo, brazos dendríticos o en los grupos terminales)<sup>5</sup>. Otra posibilidad se refiere al injerto de dos grupos terminales en áreas precisas de la superficie<sup>6,7</sup>.

Los dendrímeros, son macromoléculas hiperramificadas y globulares con un núcleo bien definido, una espina dorsal y una periferia multivalente<sup>8,9</sup>. Son una clase de macromoléculas sintéticas de alta masa molecular, tamaño definido y alto ordenamiento en su estructura, es por esta razón que los dendrímeros son excelentes candidatos para ser transportadores de fármacos, especialmente en el campo del diagnóstico y terapia del cáncer<sup>10</sup>.

---

<sup>4</sup> Caminade M., Turrin C., et al. (2011). *Dendrimers. Towards catalytic, material, and biomedical uses*. Ed. Wiley, ISBN: 978-0-470-74881-7.

<sup>5</sup> Gong A., Fan Q., et al. (2000). *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 159(2), 225–232.

<sup>6</sup> Meikelburger H., Vögtle F. & Rissanen K. (1993). *Chem. Berich*, 126(5), 1161–1169.

<sup>7</sup> Steffensen M. & Simanek E. (2004). *Angew. Chem. Inter. Ed.*, 43(39), 5178–5180.

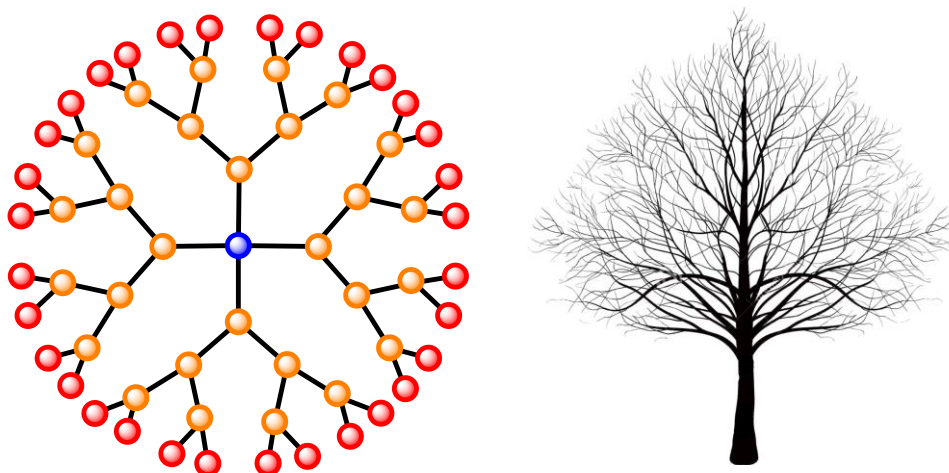
<sup>8</sup> Soliman G., Sharma A., et al. (2011). *Chem. Comm.*, 47(34), 9572.

<sup>9</sup> Sowinska M. & Urbanczyk Z. (2014). *New J. Chem.*, 38(6), 2168.

<sup>10</sup> Cheng Y., Zhao L., et al. (2011). *Chem. Soc. Rev.*, 40(5), 2673.

### 2.1.1. Historia.

La palabra dendrímero fue utilizada por primera vez por Donald Tomalia en 1980 y surge del griego *déndron*, que significa “árbol” o “rama”, y *meros* que significa “parte”, también conocidos como “arbores”, por su similitud estructural con los árboles o “polímeros en cascada” (Figura 1)<sup>11,12</sup>.



**Figura 1.** Analogía de las ramificaciones de un dendrímero con un árbol.

### 2.1.2. Estructura y clasificación.

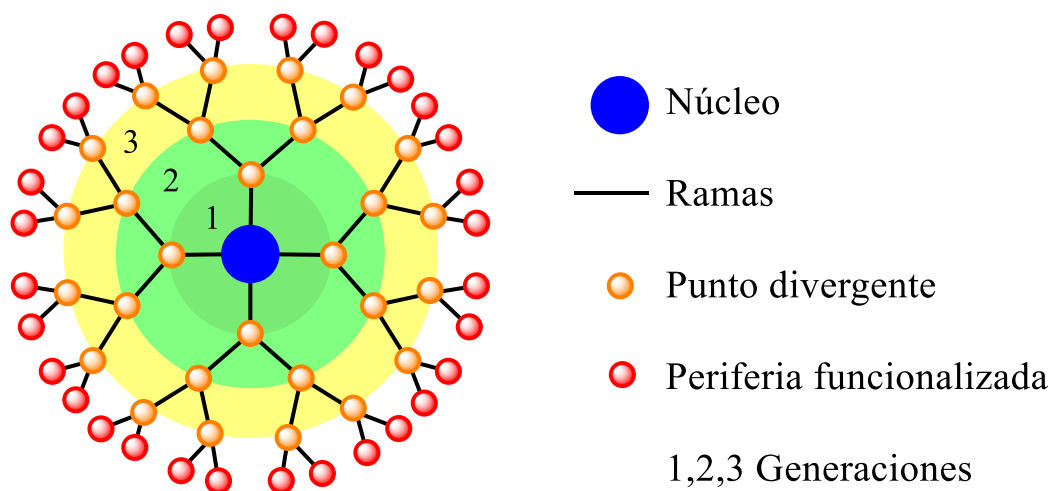
Un dendrímero está compuesto por un núcleo central, a partir del cual comenzarán a crecer las diferentes ramas. Cada una de estas ramas posee puntos divergentes, los cuales son responsables de su crecimiento exponencial. Cada vez que aparece en la estructura una nueva capa de puntos divergentes se considera que el dendrímero aumenta de generación. Para denotar la generación de los dendrímeros se hace con el término  $G_n$ , siendo  $n$  el número de generación<sup>13</sup>.

<sup>11</sup> Boas U. & Heegaard P. (2004). *Chem. Soc. Rev.*, 33(1), 43.

<sup>12</sup> Klanjert B. & Bryszewska M. (2001). *Acta Biochim. Pol.*, 1, 199.

<sup>13</sup> Vögtle F., Richardt G. & Werner N. (2009). *Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications*. Ed: Wiley-VHC. ISBN: 978-3-527-32066-0.

En la figura 2 se observa un dendrímero de tercera generación. En la parte exterior se pueden incluir una gran cantidad de funciones fácilmente modificables y que son, muchas veces, responsables de las aplicaciones de estas macromoléculas. También debemos tener en cuenta el gran número de cavidades internas existentes que le pueden otorgar propiedades interesantes como transportadores de compuestos, soporte de nanopartículas etc.



**Figura 2.** Estructura de un dendrímero de  $G_3$ .

Las tres partes del dendrímero se pueden adaptar específicamente para los fines deseados, por ejemplo, como sensores dendríticos o como acarreadores de fármacos. Conforme mayor sea un número de grupos terminales reactivos de un dendrímero de mayor generación, pueden contener un número elevado de grupos funcionales<sup>12</sup>.

A diferencia de los polímeros hiperramificados, los dendrímeros son compuestos altamente ordenados y monodispersos. Además, se tiene un alto control durante su síntesis<sup>14</sup>.

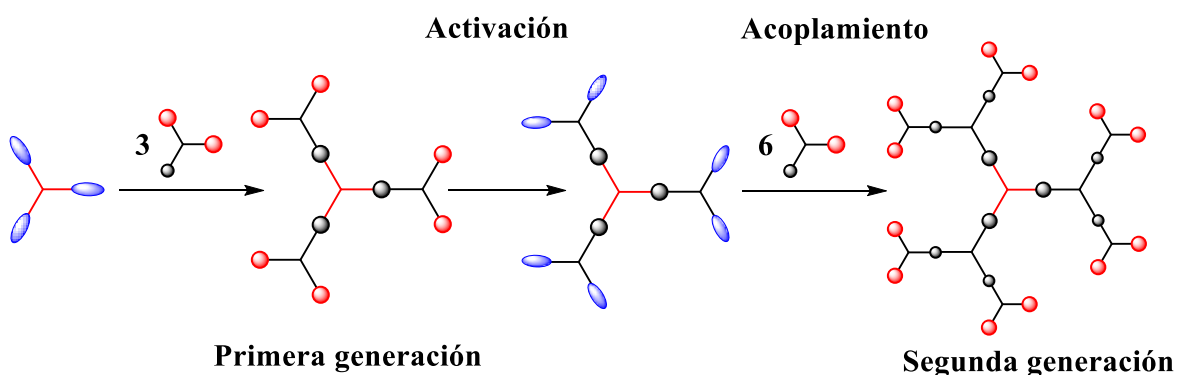
<sup>14</sup> Tomalia D., Baker H., et al. (1985). *Polym. J.* 17, 117-132.

### 2.1.3. Síntesis.

Los dendrímeros generalmente se sintetizan mediante una cadena de pasos iterativos de crecimiento y activación. 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. Hay dos estrategias sintéticas principales para lograr dendrímeros, el enfoque de crecimiento divergente y el convergente. Estas estrategias se describen a continuación<sup>15</sup>.

#### Método divergente

Los primeros informes sobre la síntesis de dendrímeros emplearon la estrategia de crecimiento divergente<sup>16,17,18</sup>. En el enfoque de crecimiento divergente, también llamado enfoque de adentro hacia afuera, el crecimiento del dendrímero se inicia a partir de un núcleo multifuncional al cual se le van adicionando monómeros activando y desactivando ciertos grupos funcionales para tener un control sobre la síntesis como se muestra a continuación en el esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de dendrímeros: método divergente.

<sup>15</sup> Walter M. & Malkoch M. (2012). *Chem. Soc., Rev.*, 41(13), 4593.

<sup>16</sup> Balagurusamy V., Ungar G., Percec V. & Johansson G. (1997). *J. Am. Chem. Soc.*, 119(7), 1539–1555.

<sup>17</sup> Morgenroth F. (1998). *Chem., Comm.*, (10), 1139–1140.

<sup>18</sup> Wooley K., Hawker C. & Frechet J. (1991). *J. Am. Chem. Soc.*, 113(11), 4252–4261.

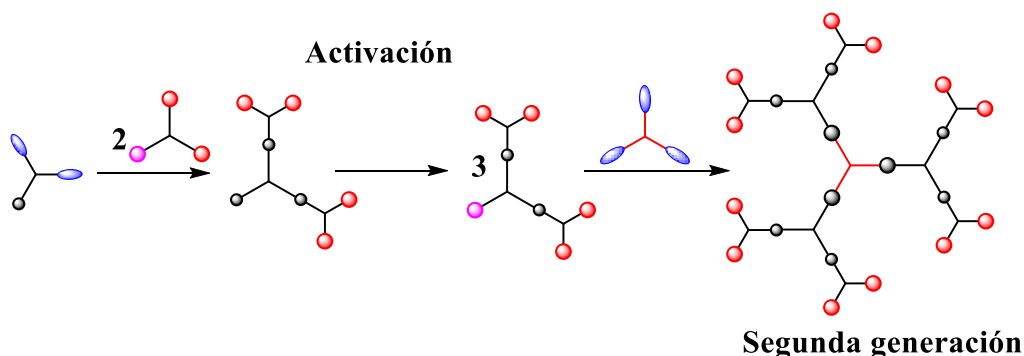


Este método es ideal para la síntesis de grandes cantidades de dendrímeros por que se produce la duplicación de la masa molar del dendrímero así como del número de grupos terminales por cada aumento de generación-adición. Sin embargo, un gran inconveniente de la estrategia de crecimiento divergente es el riesgo de construir dendrímeros con defectos estructurales, que son imposibles de separar de los dendrímeros perfectos.

Los defectos estructurales son el resultado de una conversión incompleta de todos los grupos terminales, que se debe principalmente al apiñamiento de la superficie que se produce en los dendrímeros de alta generación. Sin embargo, dado que el enfoque de crecimiento divergente solo requiere un exceso de monómeros y reactivos económicos, la mayoría de los dendrímeros disponibles comercialmente se preparan usando esta estrategia<sup>15</sup>.

### Método convergente

En la década de 1990, Hawker y Fréchet introdujeron el enfoque de crecimiento convergente. Este método se basa en la construcción de dendrones perfectamente ramificados (cuñas de dendrímeros), que finalmente se acoplan a una fracción central después de la activación de sus punto focal. Los dendrones se obtienen por la ruta convergente o divergente a través de pasos de crecimiento y activación<sup>15</sup>. Para permitir una mayor funcionalización del dendrímero después del acoplamiento de los dendrones al núcleo, es necesario activar los grupos terminales, este método se presenta a continuación en el esquema 2.

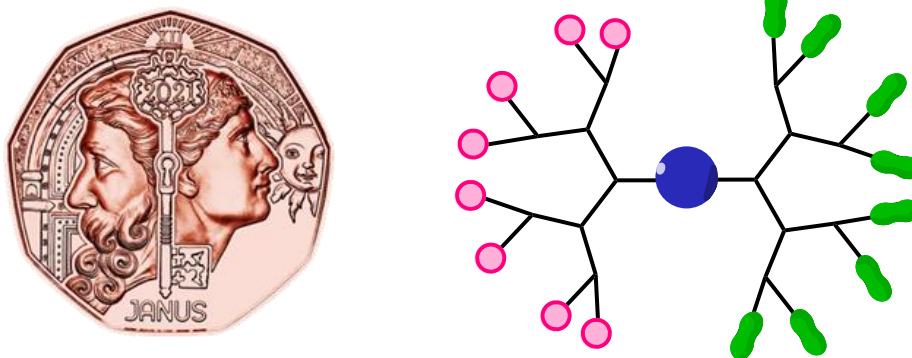


Esquema 2. Síntesis de dendrímeros: método convergente.

En la actualidad existen una gran cantidad de metodologías empleadas para la síntesis de dendrímeros, sin embargo como el presente trabajo de investigación se sintetizarán dendrímeros tipo Janus, nosotros nos enfocaremos únicamente en la síntesis de este tipo de dendrímeros.

## 2.2. Dendrímeros tipo Janus.

Si bien la mayoría de los dendrímeros poseen un solo tipo de grupos terminales, y son más fáciles de sintetizar, se ha demostrado últimamente que tener dos (o más) tipos de grupos terminales es muy deseable para combinar varias propiedades físico-químicas en una sola molécula. Esto se puede lograr cuando la estructura dendrímica se compone de dos mitades, que eventualmente tienen diferentes tamaños y número de grupos terminales<sup>19</sup>. Este tipo de compuestos se denominan "dendrímeros de Janus" en referencia al antiguo Dios de los comienzos, generalmente representadas con una cabeza de dos caras, orientadas en direcciones opuestas (Figura 3).



**Figura 3.** Comparativa entre el Dios Janus y la estructura dendrímica.

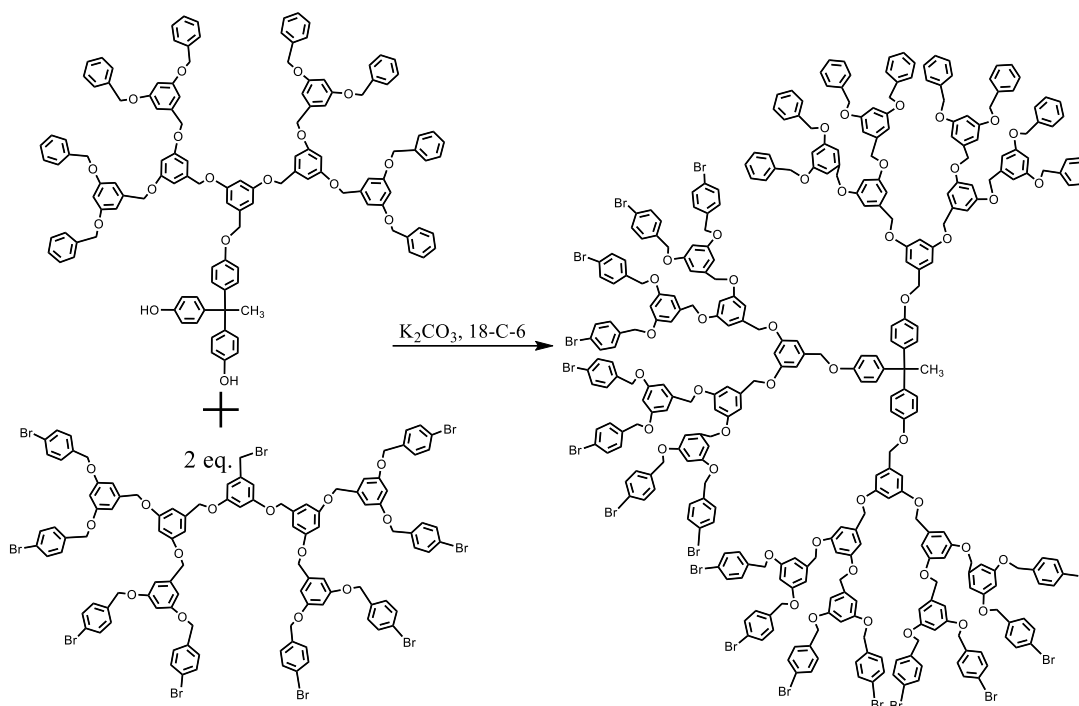
Sin embargo, la nomenclatura de estos compuestos aún no está fija, y se pueden encontrar con varios nombres como dendrímeros de "bloque de superficie", dendrímeros dibloques, dendrímeros codificados, dendrímeros asimétricos o de lazo. Casi todos estos compuestos se obtienen acoplando dos dendrones (cuñas dendrímicas) por su núcleo<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> Galliot C., Larré C., et al. (1997). *Science*, 277(5334), 1981–1984.

## 2.2.1. Historia.

El primer ejemplo de todos los tipos de dendrímeros de Janus fue propuesto por Fréchet en el año de 1991, utilizando el enfoque convergente para la síntesis de dendrones de poli (éter bencílico)<sup>20</sup>. Los dendrímeros de Janus se sintetizaron en dos pasos a partir de los dendrones funcionalizados.

Un ejemplo de esto sería un dendrón con grupos bencilo terminales que se injerta primero en un núcleo trifuncional; luego se injertan dos dendrones con una funcionalidad diferente (por ejemplo, bromuro de bencilo) a los fenoles sin reaccionar del núcleo para producir dendrímeros Janus que tienen dos tipos de grupos terminales ubicados en dos áreas precisas de la superficie, pero en una proporción diferente (Esquema 3).



**Esquema 3.** Dendrímtero de Janus de Poli (bencil éter) (PBzE).

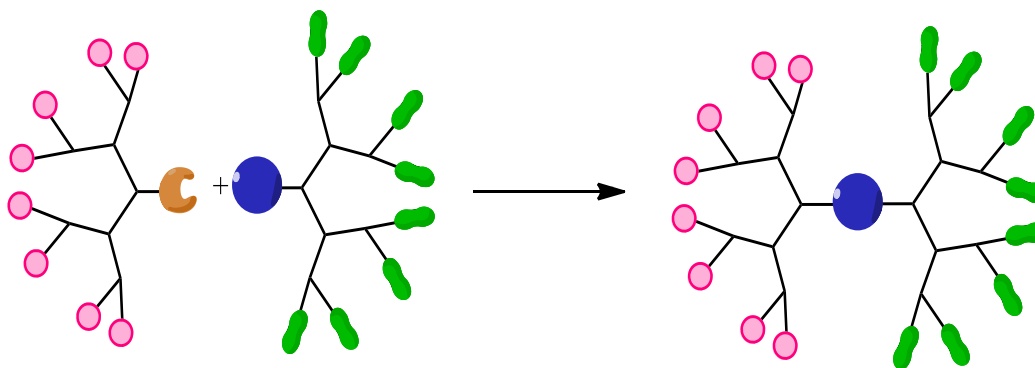
<sup>20</sup> Wooley K., Hawker C. & Fréchet J. (1991). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (5), 1059–1076.

### 2.2.2. Síntesis.

La síntesis de dendrímeros de Janus es más difícil de realizar que la síntesis de dendrímeros clásicos, y esa es ciertamente la razón del número relativamente limitado de ejemplos reportados en la bibliografía internacional de tales dendrímeros tipo Janus en comparación con dendrímeros simétricos (tradicionales). Empero, la mayoría de las estructuras químicas bien conocidas de los dendrímeros, en particular bencil éter, fenileno, fósforo, PAMAM, DAB, lisina, alquil éter, éster, amida, etc., se han utilizado para la elaboración de dendrímeros Janus y en algunos casos utilizan una combinación de dos de estas estructuras <sup>21</sup>.

Se han propuesto tres métodos principales de síntesis de dendrímeros de Janus, comenzando en todos los casos a partir de dendrones. Los dendrones se obtienen a menudo mediante un proceso convergente que va desde las funciones externas hacia el núcleo, en contraste con el proceso divergente mediante el cual los dendrones crecen desde el núcleo hacia las funciones externas<sup>20,22</sup>.

El método más simple de síntesis de dendrímeros de Janus consiste en hacer reaccionar dos dendrones que tienen funciones complementarias como núcleo tal como se muestra a continuación en el esquema 4.

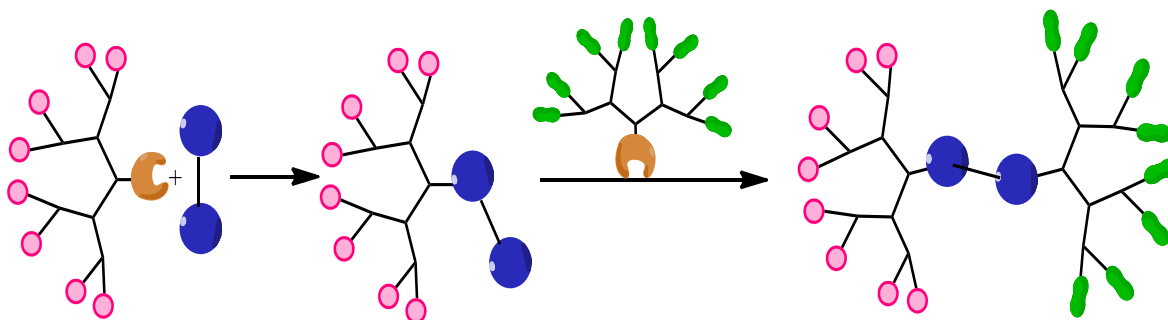


**Esquema 4.** Método A esquematizado de síntesis de dendrímeros de Janus.

<sup>21</sup> Caminade A., Laurent R., et al. (2012). *New J. Chem.*, 36(2), 217–226.

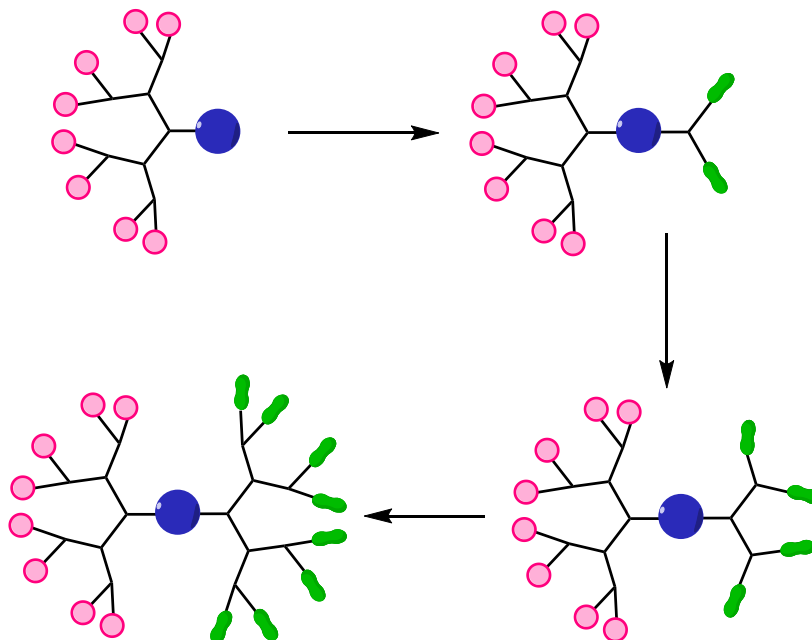
<sup>22</sup> Hawker C. & Fréchet J. (1992). *J. Am., Chem., Soc.*, 114(22), 8405–8413.

Otra posibilidad consiste en la reacción de un primer dendrón de forma controlada con un núcleo multifuncional (al menos difuncional); luego, se injerta un segundo dendrón en las funciones restantes del núcleo. Este método fue el primero que se propuso y se muestra a continuación en el esquema 5.



**Esquema 5.** Método B para la síntesis de dendrímeros de Janus.

Rara vez se ha propuesto el tercer método. Consiste en utilizar el punto focal de un dendrón para el crecimiento de nuevas ramas mediante un proceso divergente (Esquema 6). Los métodos de síntesis que se indicarán a lo largo de este trabajo se tratan de abarcar los más comunes o al menos lo más reportados en la bibliografía.



**Esquema 6.** Método C para la síntesis de dendrímeros de Janus.

---

---

Los trabajos más recientes se han centrado en diferentes usos de los dendrímeros de Janus, en particular en el campo de los materiales y la biología. La mayoría de estos compuestos tienen propiedades anfífilas, que fueron particularmente útiles para la elaboración de películas de Langmuir en la interfaz aire-agua, y también permitieron la funcionalización capa por capa de superficies sólidas<sup>21</sup>.

### 2.2.3. Ejemplos de dendrímeros tipo Janus.

Como bien se ha mencionado, existen una gran variedad de estructuras conocidas que se han utilizado en la síntesis y estructura de algunos dendrímeros tipo Janus, este tipo de estructuras son responsables de las diferentes propiedades macroscópicas del compuesto. Por esta razón a continuación se mencionan algunas estructuras que han sido ampliamente utilizadas para la obtención de dendrímeros asimétricos Janus<sup>23</sup>.

- Bis-MPA (poliéster).

En los últimos años cada vez es más común el empleo de estas estructuras para la síntesis de dendrímeros tipo Janus de altas generaciones. Se han preparado dendrones de poliéster basados en ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA) tanto de forma convergente como divergente. En una implementación típica, se ha utilizado el enfoque convergente para preparar dendrones con acetales de que protegen los hidroxilos periféricos y un éster bencílico que protege el punto focal.

De esta manera es muy fácil crear dendrones de altas generaciones mediante etapas sucesivas de acoplamiento y desprotección. De acuerdo con la estrategia propuesta, es deseable tener un alcohol protegido en el punto focal del primer dendrón, de modo que, después de la desprotección, puede producirse un crecimiento divergente a partir de este punto<sup>24</sup>.

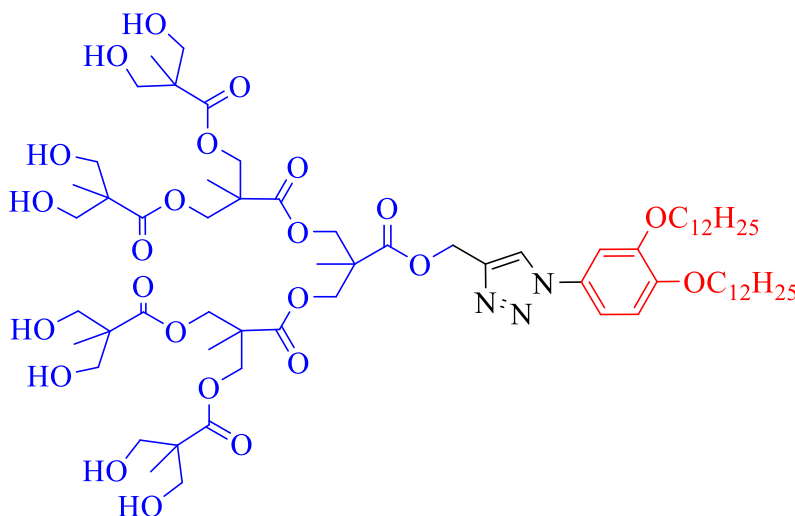
---

<sup>23</sup> Sikwal D., Kalhapure R. & Govender T. (2017). *Eur., J. Pharm., Sci.*, 97, 113–134.

<sup>24</sup> Gillies E. & Fréchet J. (2002). *J. Am. Chem. Soc.*, 124(47), 14137–14146.

Un ejemplo de un dendrímero tipo Janus con estructura principal de Bis-MPA fue reportado en el año 2018 por Selin M. y colaboradores donde se sintetizaron 4 dendrímeros anfifílicos a partir primeramente de un enfoque divergente para la síntesis de los dendrones correspondientes y finalmente un enfoque convergente para acoplar ambas ramificaciones mediante un heterociclo y dando como resultado el dendrímero tipo Janus esperado. Cabe mencionar que estos dendrímeros tenían propiedades que les permitieron transportar indometacina <sup>25</sup>.

En la figura 4 se muestra la estructura de uno de los dendrímeros reportados, fue el segundo de mayor generación sintetizado y uno de los que tuvo mejores resultados en la prueba del transporte de indometacina.

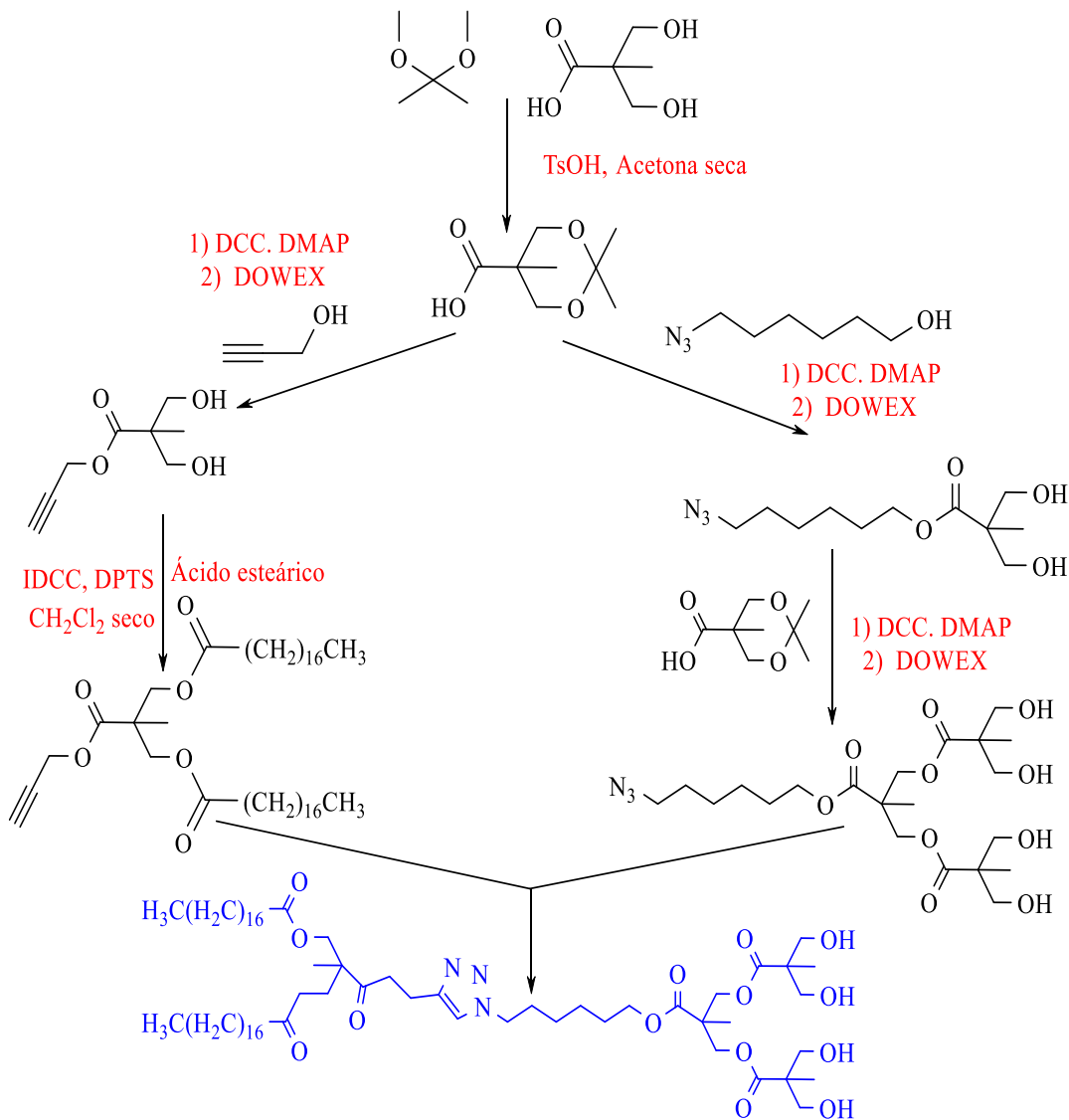


**Figura 4.** Dendrímero tipo Janus con estructura de Bis-MPA.

Un ejemplo más de la versatilidad que tiene el Bis-MPA se publicó en el año 2015 por Fedeli E. donde se utilizó un enfoque divergente para la síntesis de ambos dendrones utilizados para la formación del dendrímero asimétrico Janus, cabe mencionar que al igual que en el ejemplo anterior, es muy utilizada la reacción click de cicloadición entre una azida y un alquino terminal para dar origen al dendrímero completo.

<sup>25</sup> Selin M., Nummelin S., et al. (2018). *Biomacromol.*19(10), 3983-3993.

Es importante resaltar que al ser un dendrímero anfifílico, tiene propiedades de autoensamblaje en agua en arquitecturas supramoleculares, debido a interacciones hidrofóbicas entre las fracciones lipofílicas de las moléculas que le permiten encapsularse. A continuación se presenta en el esquema 7 la vía de síntesis utilizada para la obtención del dendrímero tipo Janus anfifílico<sup>26</sup>.



**Esquema 7.** Enfoque divergente empleado para la síntesis de dendrímero Janus.

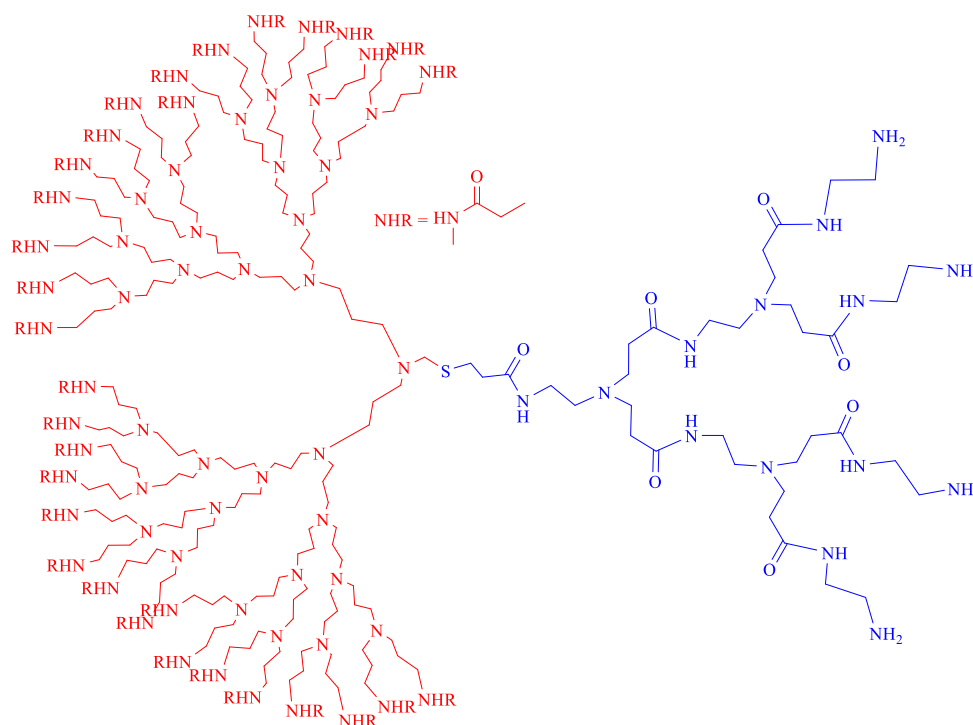
<sup>26</sup> Fedeli E., Lancelot A., et al. (2015). *New Journal of Chemistry*, 39(3), 1960–1967.



- PAMAM (Poliamidoamina)

Otra estructura bastante utilizada en la síntesis de tanto de dendrímeros convencionales como dendrímeros tipo Janus son las que se tienen obtienen con una poliamidoamina (PAMAM) o aprovechando una serie consecutiva de adiciones de Michael y amidaciones hasta la obtención del dendrímero de generación deseada.

Un ejemplo ingenioso y poco visto es la síntesis que realizaron Najafi F. y colaboradores en el año 2020 donde reportan la síntesis de un dendrímero tipo Janus partiendo de la construcción de un dendrímero PPI, al cual se le realizó una escisión simétrica y se realizó una posterior adición de Michael para empezar a formar la parte del dendrímero PAMAM (Figura 5) <sup>27</sup>.



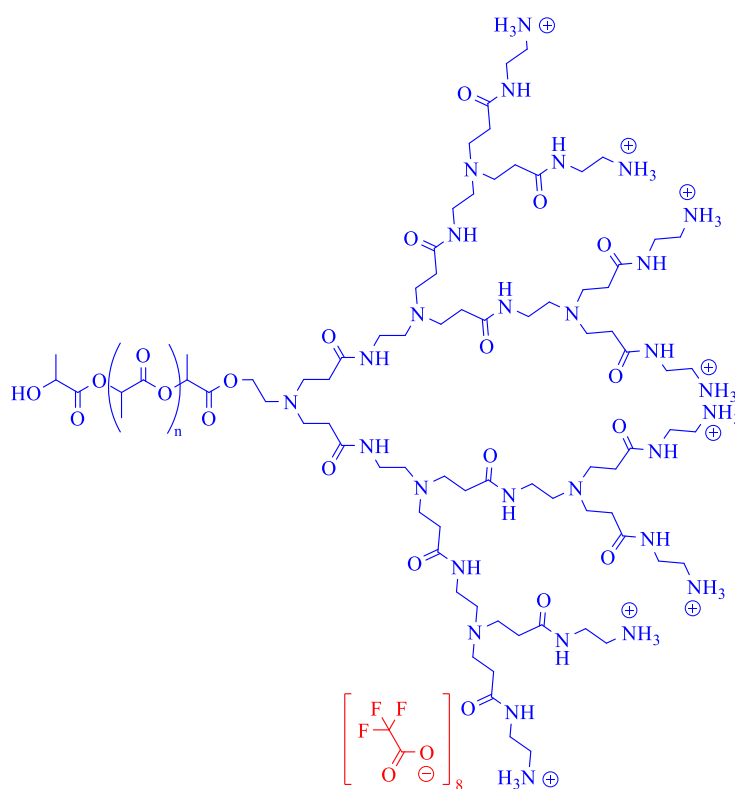
**Figura 5.** Dendrímero tipo Janus derivado de un PPI y un PAMAM.

<sup>27</sup> Najafi F., Salami M. & Roghani H. (2020). *Eur. Polym. J.*, 134, 109804.

En el año 2019, Chandrasiri y colaboradores desarrollaron una estrategia sintética factible para producir copolímeros de bloques dendríticos lineales (LDBC) que se componen de PAMAM y Polilactida (PLA) como se observa en la figura 6 <sup>28</sup>.

Estos materiales se fabricaron con un alto porcentaje de conversión (83–94%), lo que indica una facilidad en la ruta sintética tomada para una serie de copolímeros capaces de autoensamblarse en proporciones hidrofóbicas variables. Con solo modificar el grado de polimerización de la parte hidrofóbica, lograron obtener múltiples morfologías y tamaños del mismo método de síntesis.

Avanzando en este estudio hacia la administración de fármacos terapéuticos, es posible que se reduzca la carga superficial para evitar efectos citotóxicos inminentes mientras se mantiene el potencial de la nanoestructura como portadores<sup>28</sup>.



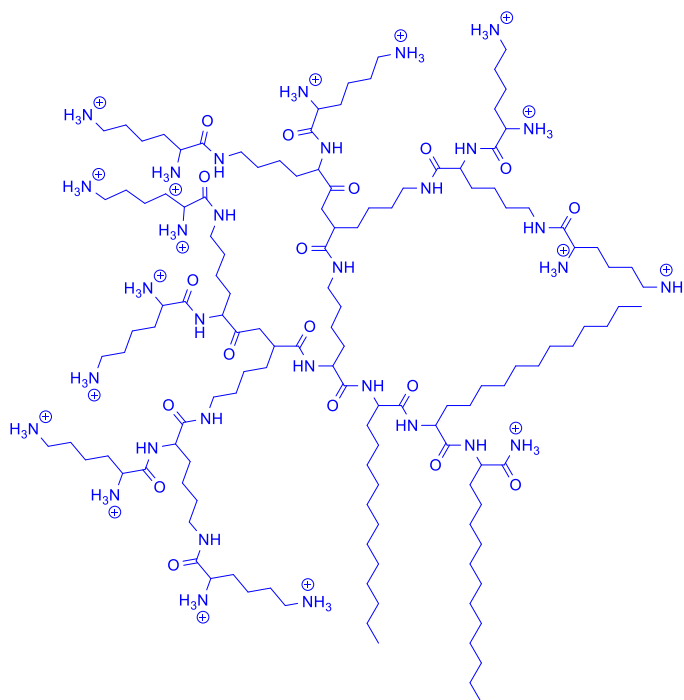
**Figura 6.** Copolímero de bloques dendríticos lineales sintetizado por Chandrasiri.

<sup>28</sup> Chandrasiri I., Abebe D., et al. (2019). *J. Polym. Sc. Part A: Polym. Chem.* 57(13)1448-1459.

- Polilisina

La poli(L-lisina) se ha utilizado en algunos casos como andamio para la elaboración de dendrímeros de Janus. El primer ejemplo reportado es referido a un compuesto que combinaba 16 porfirinas de base libre en un lado y 16 porfirinas de zinc en el otro lado. Este compuesto fue elaborado por una síntesis hemisférica original, es decir, una síntesis divergente utilizando un grupo protector diferente en cada lado de la molécula<sup>29</sup>.

En 2008 Cheng Y. y colaboradores sintetizaron un dendrímero tipo Janus de polilisina que tenían 3 cadenas de alquilo en un lado y ocho grupos amino libres (Figura 7). Se utilizaron para el suministro de un ácido nucleico no viral. La entrega de plásmidos y oligonucleótidos se llevó a cabo con éxito con estos vectores, y también se demostró que podían mediar en la supresión del ARN de la expresión de luciferasa mediante la entrega de transcripciones de luciferasa de doble cadena<sup>30</sup>.



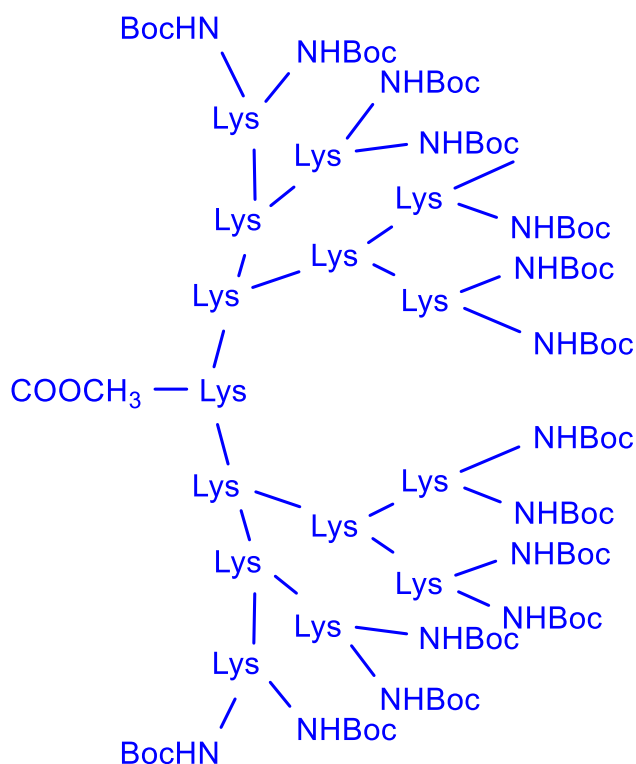
**Figura 7.** Ejemplo de dendrímero tipo Janus de Polilisina.

<sup>29</sup> Caminade A., Laurent R., Delavaux B. & Majoral J. (2012). *New J. Chem.*, 36(2), 217–226.

<sup>30</sup> Cheng Y., Xu Z., Ma M. & Xu T. (2008). *J. Pharma. Sc.*, 97(1), 123–143.

Otro ejemplo del uso de Polilisina para la síntesis de compuestos dendriméricos fue reportada en 2017 por Wu C. y colaboradores cuando sintetizaron una polilisina dendrimérica (PLLD) (Figura 8) a través del método de divergencia-convergencia, y se prepararon una serie de nanocompuestos Nattokinasa/ Polilisina dendrimérica con diferentes proporciones molares. Además, la nattokinasa se incorporó con éxito en los núcleos del dendrímero de G4.0 a través de enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals<sup>31</sup>.

El interés de este trabajo se basa en que la enfermedad trombótica se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad entre los seres humanos a nivel mundial. La Nattokinasa (NK), un nuevo agente trombolítico, ha atraído la atención de los investigadores y su administración mediante esta vía dendrimérica ha demostrado ser una opción viable para el tratamiento de este tipo de enfermedades.



**Figura 8.** Ejemplo de dendrímero tipo Janus de Polilisina.

<sup>31</sup> Wu C., Gao C., et al. (2017). *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 106(2), 440–449.

---

#### 2.2.4. Aplicaciones.

Los dendrímeros han hecho una contribución importante a la investigación científica debido a propiedades específicas como tamaño nanométrico, monodispersidad, presencia de numerosos grupos terminales, alta relación superficie-volumen, baja toxicidad y alta cavidad interna con respecto a otras macromoléculas. Los dendrímeros normales no se usan en muchas aplicaciones específicas debido a la presencia de los mismos grupos finales, como la carga simultánea de fármacos, genes y muchas aplicaciones específicas.

Entre las macromoléculas 3D, los dendrímeros de Janus están diseñados para superar los problemas de los dendrímeros convencionales y mejorar las propiedades de estas nanopartículas únicas. Estos nuevos dendrímeros han atraído la atención de muchos científicos debido a su estructura y características únicas, como el uso de dos o más grupos terminales en una molécula, lo que es superior a los dendrímeros convencionales, así como el uso de varias propiedades en una misma estructura, y han llevado a un aumento en la popularidad de los dendrímeros<sup>32</sup>.

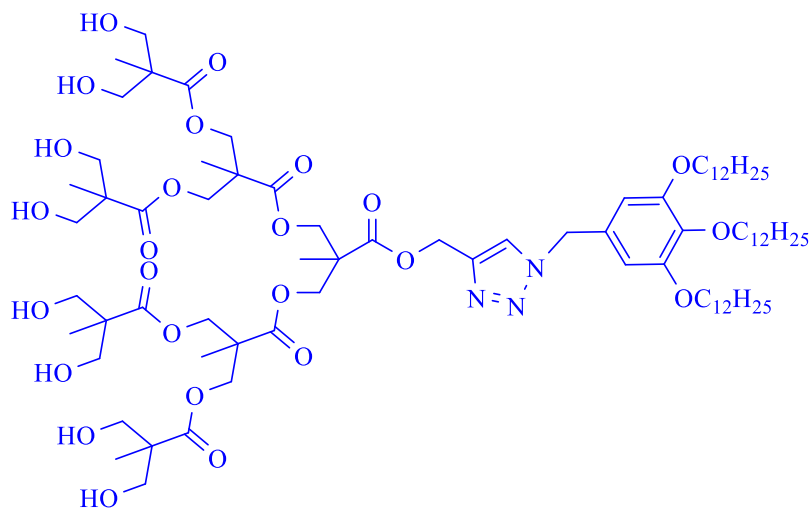
Los dendrímeros de Janus han demostrado un potencial considerable como sistema multipropósito para su aplicación en diversos campos, como la química, los líquidos iónicos, la catálisis, los sistemas de captación de luz, los sistemas inteligentes, las suspensiones de fármacos, los hidrogeles y la terapia contra el cáncer. A continuación se abordan algunos de los diferentes aspectos de los dendrímeros de Janus, como la síntesis, las propiedades y las aplicaciones de estas valiosas nanopartículas que se han desarrollado en los últimos años.

---

<sup>32</sup> Najafi F., Salami M. & Roghani H. (2022). *J. Mol. Liq.*, 347



jerárquica de fibras en la solución acuosa. Además, las unidades de almacenamiento y el punto de fusión de los hidrogeles se ajustaron en estructura debido a la ubicación o número de cadenas de aleación de alquilo<sup>34</sup>.



**Figura 10.** Dendrímico sintetizado por Nummelin S. en 2015.

- Dendrímicosomas

Los dendrímicos de Janus son una clase atractiva de macromoléculas con propiedades de ensamblaje. A diferencia de otras moléculas anfifílicas, los dendrímicos de Janus tienen dos superficies de marcada dependencia con el agua en lugar de una cabeza polar (hidrofílica) y una cola hidrofóbica<sup>35</sup>.

Los dendrímicos cuando se agregan en agua en algunas ocasiones pueden formar estructuras supramoleculares denominadas dendrímicosomas con la presencia de capas bimoleculares que separan un compartimento acuoso interno de la masa de agua. Estas estructuras supramoleculares únicas imitan la estructura de fosfolípidos de dos capas de las membranas biológicas. El grosor de la capa debe estar entre 5 y 8 nm, según el tipo de dendrímico<sup>36</sup>.

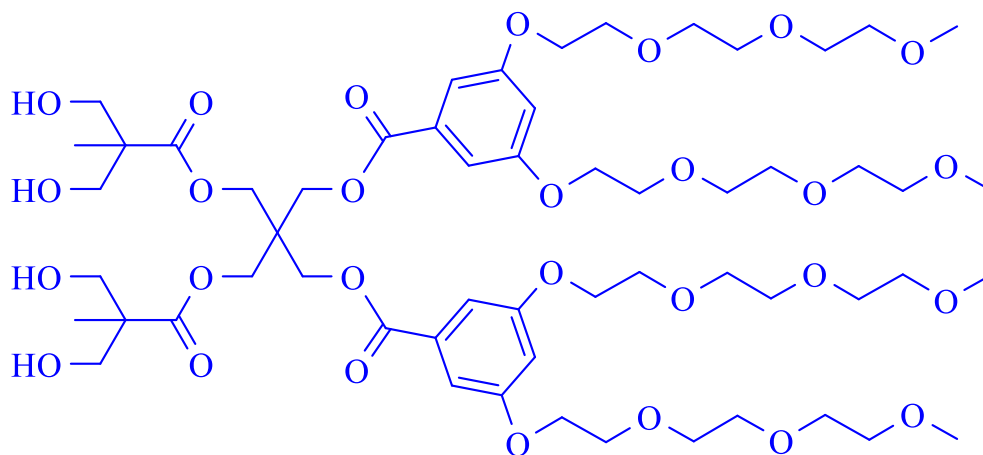
<sup>34</sup> Nummelin S., Liljeström V. et al. (2015). *Chemistry-A Eur. J.*, 21(41), 14433–14439.

<sup>35</sup> Wang L., Shi C., et al. (2019). *Biomaterials*, 119233.

<sup>36</sup> Nummelin S., Selin M., et al. (2017). *Nanoscale*, 9(21), 7189–7198.

Los dendrímerosomas también se pueden considerar como un modelo biomimético de membranas biológicas o células artificiales porque el grosor de su membrana es similar al de las células. Se pueden sintetizar utilizando una amplia gama de componentes básicos, lo que puede ser la mayor ventaja de los dendrímerosomas sobre los liposomas y los polímeros<sup>37</sup>.

En el año 2012 Giustini y colaboradores, mostraron que el dendrímero de Janus mostrado en la figura 11 conducía a agregados supramoleculares (dendrímerosomas) en un medio acuoso e imitaba la capa de membrana biológica con una eficacia significativa. Las proteínas integrales de membrana desempeñan un papel importante en funciones celulares como la transmisión selectiva de membrana y la transferencia de energía en la respiración y la fotosíntesis. Reconstruyeron el complejo de proteína de membrana integral llamado Centro de Reacción (RC) purificado a partir de la bacteria fotosintética *Rhodobacter sphaeroides*<sup>38</sup>.



**Figura 11.** Dendrímeros de Janus para dendrímerosomas unilaminares.

<sup>37</sup> Carlmark A., Hawker C., Hult A. & Malkoch M. (2009). *Chem. Soc. Rev.*, 38(2), 352–362.

<sup>38</sup> Giustini M., Bellinazzo C., et al. (2012). *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, 413, 38–43.



- Entrega de siARN

El ARN de interferencia pequeño (ARNsi) es una categoría de moléculas de ARN no codificante de doble cadena que a veces se conoce como ARN de interferencia corto o ARN silenciador y opera dentro de la forma de interferencia del ARN (ARNi)<sup>39</sup>.

De hecho, ofrece un tratamiento alternativo prometedor para varias enfermedades. Ahora, el desafío más importante es la necesidad de un sistema de entrega seguro y eficiente para siRNA. Se enfatiza la urgente necesidad de vectores no virales debido a los efectos inflamatorios y mutagénicos de los vectores virales. Los vectores no virales más importantes son los lípidos catiónicos y los polímeros.

Las interacciones electrostáticas pueden ensamblar siRNAs en complejos estables y proteger contra el daño y mejorar la absorción celular. Una de las principales barreras para la entrega no viral eficaz es la liberación insuficiente de siRNA en el citosol<sup>40</sup>.

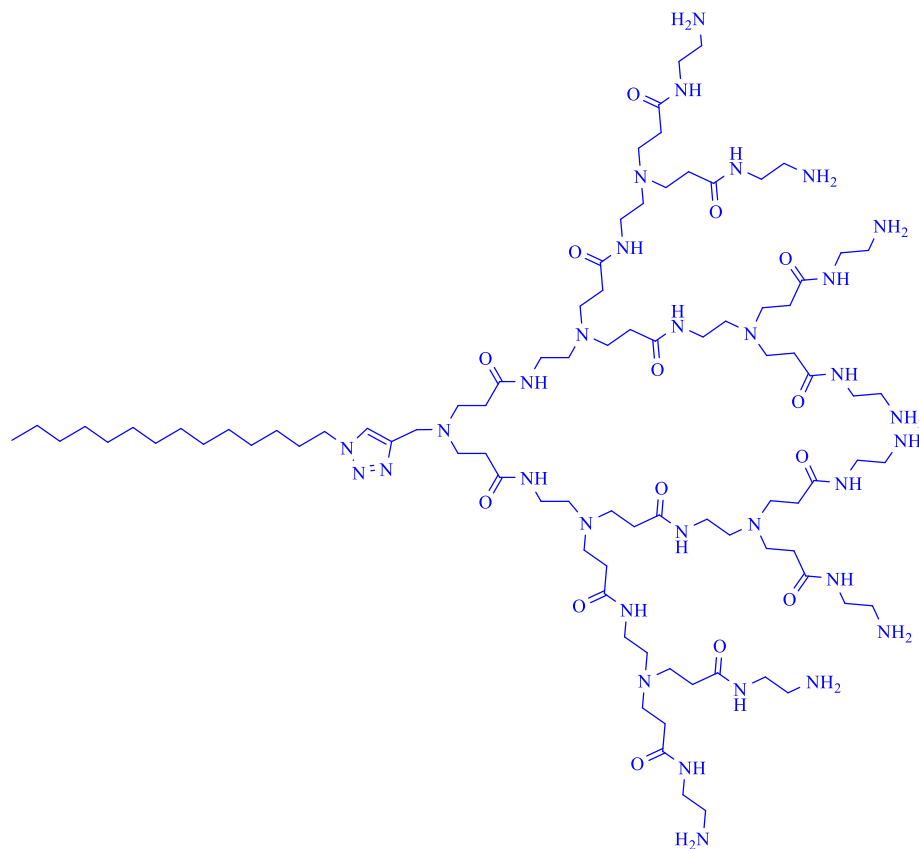
En el año 2012 Yu y colaboradores sintetizaron un dendrímero anfifílico (Figura 12) a través de la química del click como un vector eficaz para proporcionar siRNA en un modelo de cáncer de próstata y lograr la extinción de genes y la actividad anticancerígena in vitro e in vivo. Los resultados mostraron baja toxicidad y excelente actividad para la entrega de siRNA<sup>41</sup>.

---

<sup>39</sup> Crunkhorn S. (2013). *Nature Rev. Drug Disc.*, 12(3), 178–178.

<sup>40</sup> Wagner E. (2011). *Acc. Chem. Res.*, 45(7), 1005–1013.

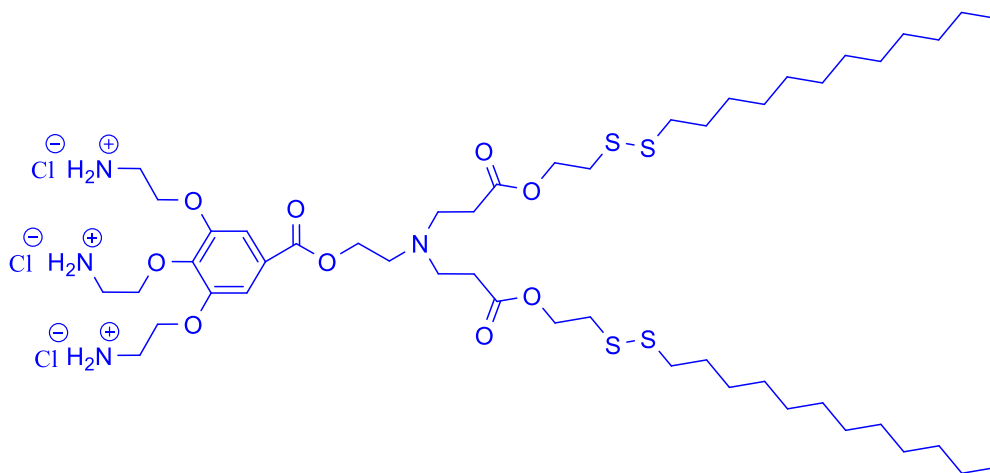
<sup>41</sup> Yu T., Liu X., et al. (2012). *Angew. Chem. Inter. Ed.*, 51(34), 8478–8484.



**Figura 12.** Dendrímeros PAMAM anfifílicos.

De manera similar en el año 2018, Du y sus colegas sintetizaron un dendrímero tipo Janus anfifílico sensible a redox con dos cabezas hidrofílicas (catiónicas con aminas terciarias) e hidrofóbicas (dos cadenas grasas con enlaces disulfuro) como se observa en la figura 13. La cabeza hidrofílica de este dendrímero de Janus aseguró una conexión fuerte y estable con el siRNA cargado negativamente a través del enlace electrostático, y los enlaces disulfuro en la cabeza hidrofóbica causaron la rápida liberación del siRNA en el entorno redox intracelular. De hecho, puede regular específicamente la expresión de genes de células cancerosas<sup>42</sup>.

<sup>42</sup> Du X.-J., Wang Z.-Y., & Wang Y.-C. (2018). *Biomat. Sc.*, 6(8), 2122–2129.



**Figura 13.** Dendrímtero sintetizado por Du X. en 2018.

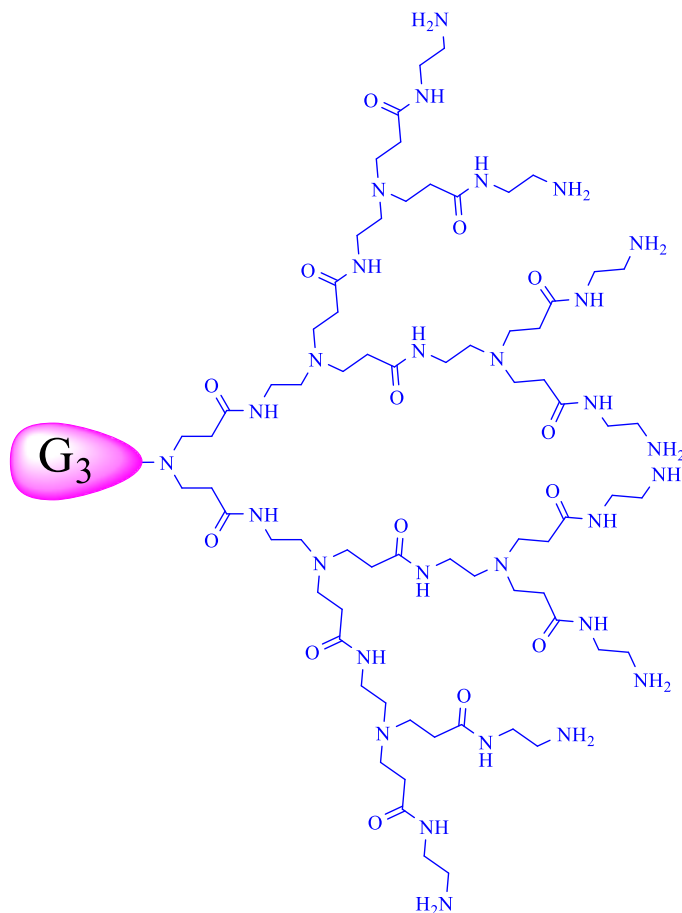
- Catalizadores

Se muestra que los dendrímeros con metales de transición prometen catalizadores homogéneos. Debido a la buena arquitectura molecular de los dendrímeros, sus propiedades catalíticas pueden regularse bien mediante el ajuste regular de su estructura, tamaño, forma y solubilidad. Los ligandos o los complejos metálicos se pueden unir a un esqueleto de dendrímtero (en el núcleo o en las ramas). A pesar del gran éxito del dendrímtero-catalizador en este campo, la síntesis de estos compuestos a menudo lleva mucho tiempo y aún no se ha logrado la recuperación del catalizador para todos los catalizadores de metales dendríticos<sup>43</sup>.

En 2013, Liu y colegas sintetizaron una serie de codendrímteros de Janus a través de un método de fase líquida con métodos de convergencia-divergencia, que consistía en los dendrones PAMAM de Fréchet y Tomalia (Figura14). Estos dendrímeros de Janus se aplicaron a reacciones de acoplamiento de Suzuki catalizadas por paladio en las que el catalizador podía reciclarse al menos tres veces <sup>44</sup>.

<sup>43</sup> Chow H., Leung C., Wang G. & Yang Y. (2003). *Compt. Rend. Chim*, 6(8-10), 735–745.

<sup>44</sup> Liu J., Feng Y., He Y., Yang N. & Fan Q. (2012). *New J. Chem.*, 36(2), 380–385.



**Figura 14.** Dendrímtero sintetizado por Liu J. en 2012.

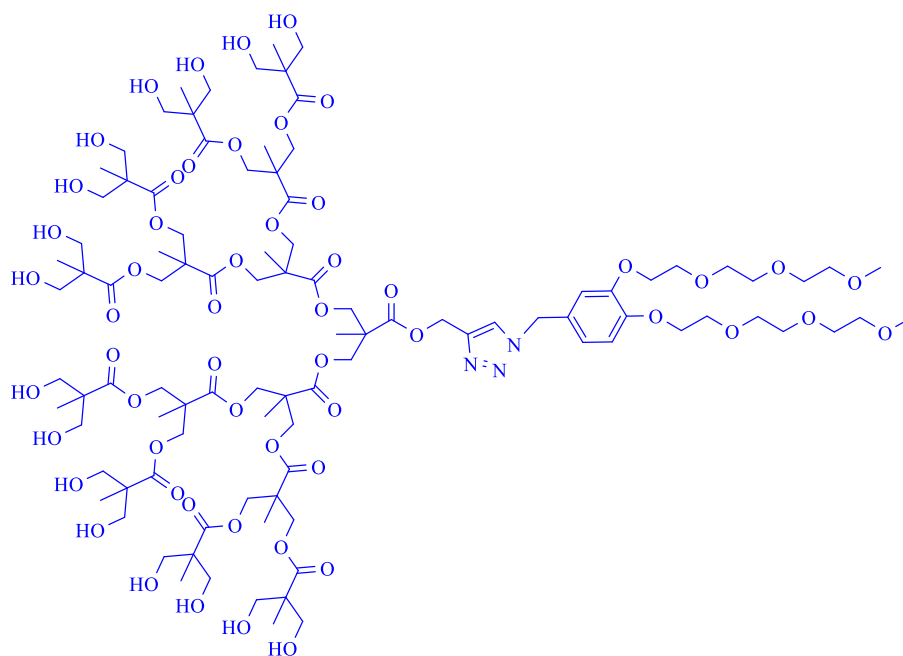
- Suspensiones de fármacos

Los nano cristales farmacéuticos son materiales en los que el tamaño de las partículas de un fármaco es nanométrico para aumentar su superficie. La presencia de las fuerzas de van der Waals impide que las partículas del fármaco se separen. Como resultado, los cristales del fármaco se pueden estabilizar utilizando un polímero o un revestimiento de tensioactivo, lo que aumenta las interacciones electrostáticas repulsivas, la tensión estéril y la vida útil durante el almacenamiento. Además, los nano cristales estabilizados mejoran la biodisponibilidad del fármaco a través de una mayor mucoadhesión e inhibición del flujo de salida<sup>45</sup>.

<sup>45</sup> Tuomela A., Hirvonen J. & Peltonen L. (2016). *Pharmaceutics*, 8(2), 16.

En el campo de los polímeros, los copolímeros anfifílicos parecen ser estabilizadores estériles adecuados. Los dendrímeros anfifílicos de Janus son en realidad tensioactivos sintéticos. Estas estructuras se ensamblan fácilmente en estructuras de dos capas, como vesículas u otras arquitecturas complejas, cuando se inyectan a partir de soluciones orgánicas diluidas en entornos acuosos o biológicos<sup>46</sup>.

En 2018 Selin y colaboradores estabilizaron la suspensión de fármacos coloidales mediante estabilización estérica utilizando las generaciones 3 y 4 de un dendrímero tipo Janus (Figura 15). Este método minimizó el uso de estabilizadores y los resultados mostraron un mejor desempeño de la cuarta generación como estabilizador de fármacos. La densa capa estérica resultante de los dendrones Bis-MPA terminados en hidroxilo en la cuarta generación impidió la aglomeración de partículas de fármaco durante largos períodos de tiempo y desempeñó un papel importante en el proceso de estabilización <sup>47</sup>.



**Figura 15.** Estructuras químicas del dendrímeros Janus evaluado.

<sup>46</sup> Rosen B., Wilson C., et al. (2009). *Chem. Rev.*, 109(11), 6275–6540.

<sup>47</sup> Selin M., Nummelin S., et al. (2018). *Biomacromolecules*.

- Entrega de medicamentos

El uso de compuestos farmacéuticos es un método comúnmente utilizado para tratar muchas enfermedades. La capacidad de atacar diferentes dianas de enfermedad simultáneamente es la ventaja más importante de la terapia combinada sobre la monoterapia, lo que conduce a una mayor actividad y una menor toxicidad. En un sistema conjugado de polímero-fármaco, el fármaco se une a un vehículo polimérico mediante un enlace covalente para mejorar el rendimiento terapéutico. Muchos factores afectan la efectividad del tratamiento potencial, incluida la proporción de medicamentos y la tasa de liberación del fármaco<sup>48</sup>.

En los últimos años, los dendrímeros se han usado en aplicaciones de administración de fármacos debido a sus propiedades únicas, como la solubilidad en agua, la capacidad de encapsulación, la naturaleza monodispersa, la baja toxicidad y la gran cantidad de grupos periféricos funcionales. Los dendrímeros de Janus son inherentemente adecuados para administrar más de un fármaco debido a sus dos partes diferentes y su estructura química única<sup>49</sup>.

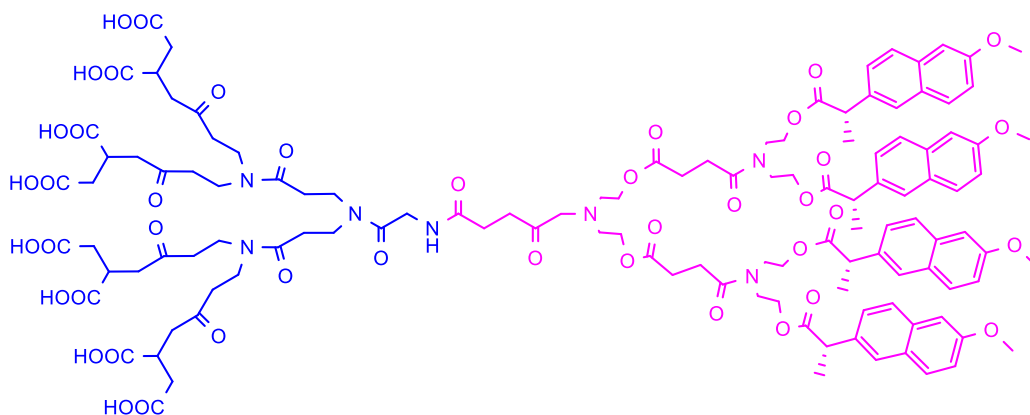
En 2012, Pan y colaboradores sintetizaron una amplia gama de dendrímeros anfifílicos de Janus como el que se observa en la figura 16. Estos dendrímeros consistían en moléculas de aminoácidos y moléculas de naproxeno como fármaco diana para los huesos. Los resultados mostraron que la solubilidad del naproxeno en agua aumentó significativamente (el naproxeno tiene una baja solubilidad en agua) y los estudios de toxicidad celular mostraron que los dendrímeros tenían una toxicidad celular baja contra las células HEK293 (riñón embrionario humano)<sup>50</sup>.

---

<sup>48</sup> Abdollahi E., Khalafi A., et al. (2018). *Polymer*, 143, 245–257.

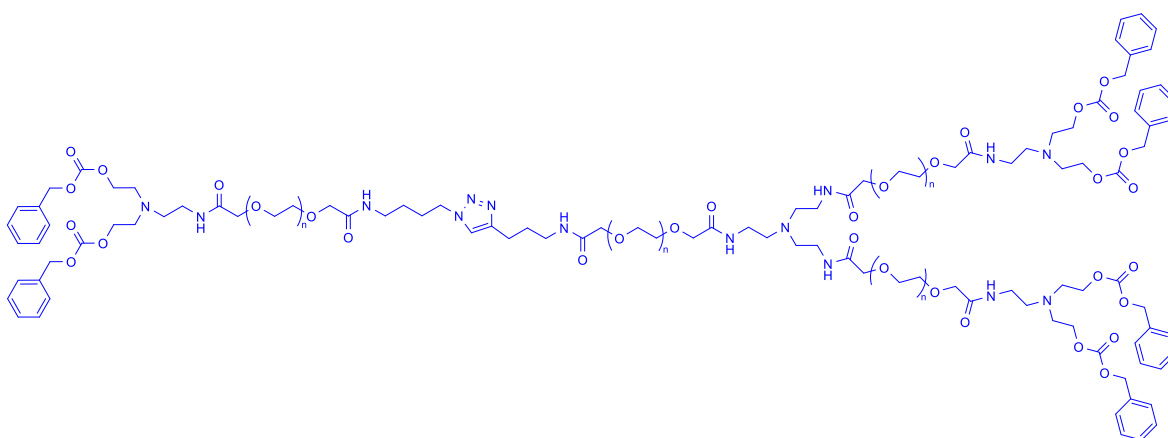
<sup>49</sup> Medina S. & El-Sayed M. (2009). *Chem. Rev.*, 109(7), 3141–3157.

<sup>50</sup> Pan J., Wen M., et al. (2012). *Tetrahedron*, 68(14), 2943–2949.



**Figura 16.** Dendrímtero tipo Janus Conjugado con naproxeno de G 2.0.

En 2013 Acton y colegas sintetizaron dendrímeros de Janus basados en poliacetileno glicol para terapias combinadas. Para ello, se sintetizaron cuatro dendrones que contenían fracciones de azida o alquino en el núcleo y se seleccionaron dos fármacos, alcohol bencílico y ácido 3-fenilpropiónico, como fármacos modelo (Figura 17). Regulaban la cantidad de secreción de fármacos por compuestos de dendrímtero-fármaco mediante la vinculación de varias sustancias químicas que tenían diferentes estabildades. Finalmente, examinaron el nivel de toxicidad celular en el laboratorio, que era el resultado de la biocompatibilidad de este transportador de fármacos<sup>51</sup>.



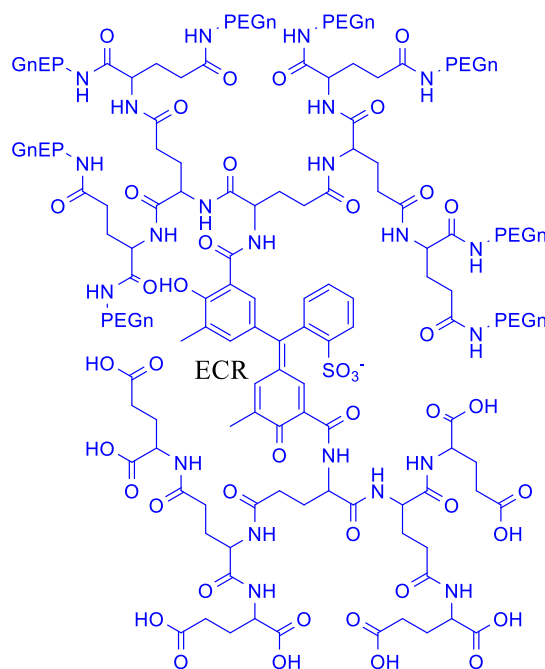
**Figura 17.** Dendrímtero sintetizado por Acton A. en 2013.

<sup>51</sup> Acton A., Fante C., et al. (2013). *Biomacromolecules*, 14(2), 564–574.

- “Imaging”

Las partículas de dendrímero de Janus se han estudiado principalmente como vehículos para la administración de fármacos o como agentes de diagnóstico o teranósticos. Esto ha llevado al uso de estos materiales para imágenes moleculares, especialmente Imágenes de Resonancia Magnética (MRI).

En 2020, Plunkett y colegas utilizaron dendrímeros de tipo Janus como ligandos de superficie para hacer biocompatibles a nanopartículas de conversión ascendente basadas en lantánidos (UCNP) (Figura 18). Los ligandos dendríméricos de Janus tenían varias ventajas, como una estabilidad coloidal significativamente mayor que las correspondientes nanopartículas en soluciones acuosas. Los híbridos de dendrímeros UCNP/Janus mostraron un rendimiento excepcional como marcadores vasculares, lo que hizo posible lograr imágenes de alta resolución incluso a altas velocidades de escaneo<sup>52</sup>.

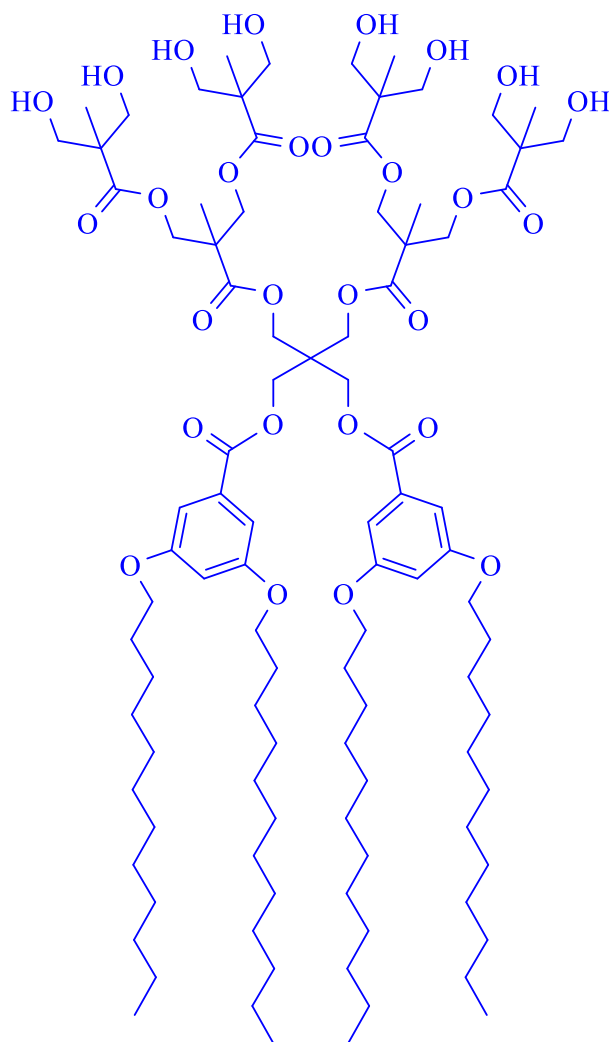


**Figura 18.** Ligandos dendríticos de tipo Janus.

<sup>52</sup> Plunkett S., El Khatib M., et al. (2020). *Nanoscale*.12(4), 2657-2672.



Además, Filippi y colaboradores sintetizaron dendrímerosomas cargados con agentes de contraste fluorescentes y de imágenes por resonancia magnética (MRI) que potencialmente actuaron como una nueva plataforma a nano escala para el programa de imágenes moleculares. La relajación longitudinal de los agentes paramagnéticos encapsulados en los dendrímerosomas por este parámetro no estaba limitada, como resultado los dendrímerosomas basados en JDG1G2(3,5) poseían un buen potencial diagnóstico y teranóstico <sup>53</sup>.



**Figura 19.** Dendrímero tipo Janus a base de Bis-MPA de G2.0.

<sup>53</sup> Filippi M., Martinelli J., Mulas, G., Ferraretto M., Teirlinck E., Botta M., Terreno, E. (2014). *Chem. Comm.*, 50(26), 3453–3456.

Como se mostró anteriormente los dendrímeros Janus se pueden emplear para el transporte de fármacos unidos covalentemente y esto permite aumentar la efectividad del fármaco y disminuir los problemas colaterales, es por esta razón que ahora pasaremos a describir los fármacos que emplearemos en el presente trabajo de investigación.

## 2.3. Ibuprofeno

### 2.3.1. Historia

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico y se considera el primero de los propiónicos. La fórmula del ibuprofeno es ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico y su desarrollo inicial fue en 1960 mientras se investigaba una alternativa más segura para la aspirina. El ibuprofeno finalmente se patentó en 1961 y este fármaco se lanzó por primera vez contra la artritis reumatoide en el Reino Unido en 1969 y en EE. UU. en 1974. Fue el primer AINE disponible sin receta.

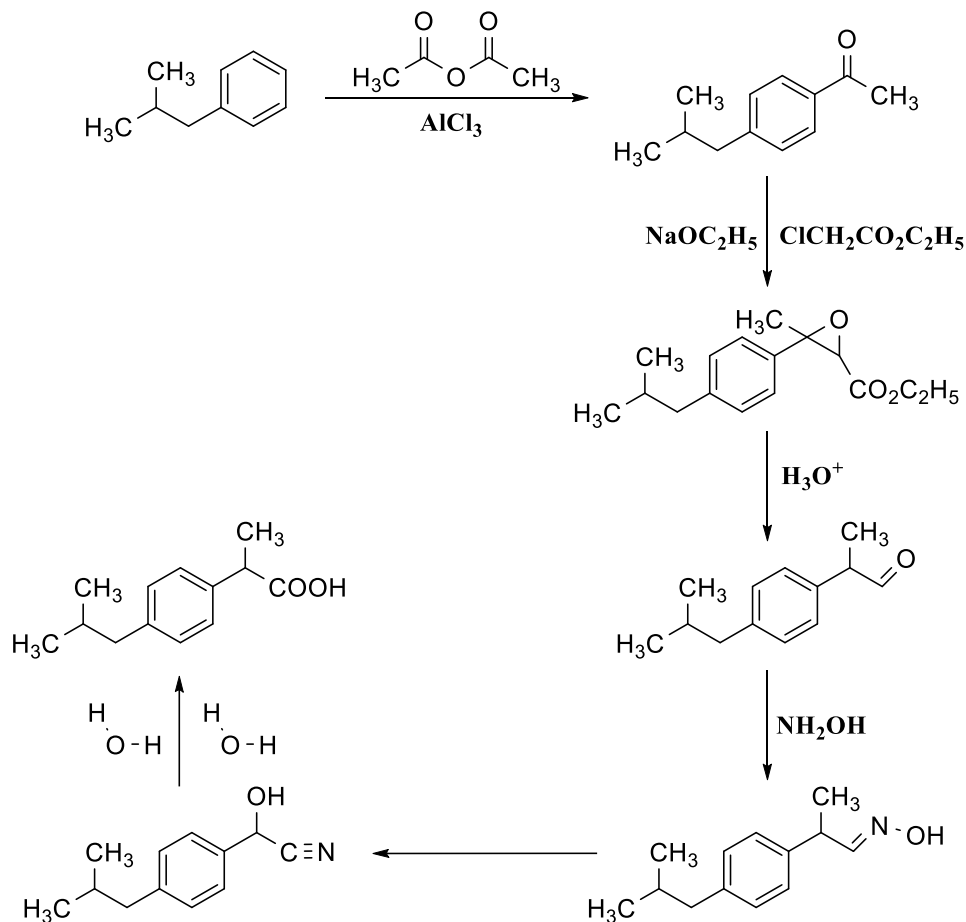
En los productos disponibles, el ibuprofeno se administra como una mezcla racémica. Una vez administrado, el enantiómero R experimenta una extensa interconversión en el enantiómero S *in vivo* por la actividad de la alfa-metilacil-CoA racemasa. En particular, generalmente se propone que el enantiómero S es capaz de provocar una actividad farmacológica más fuerte que el enantiómero R <sup>54</sup>.

### 2.3.2. Síntesis

El proceso original de producción de ibuprofeno fue patentado por The Boots Company of England en los 60. Tal y como se muestra a continuación, el proceso tradicional constaba de 6 pasos como se observa en el esquema 8 en los que sólo el 40% de los átomos reactivos permanecían en el producto final<sup>55</sup>.

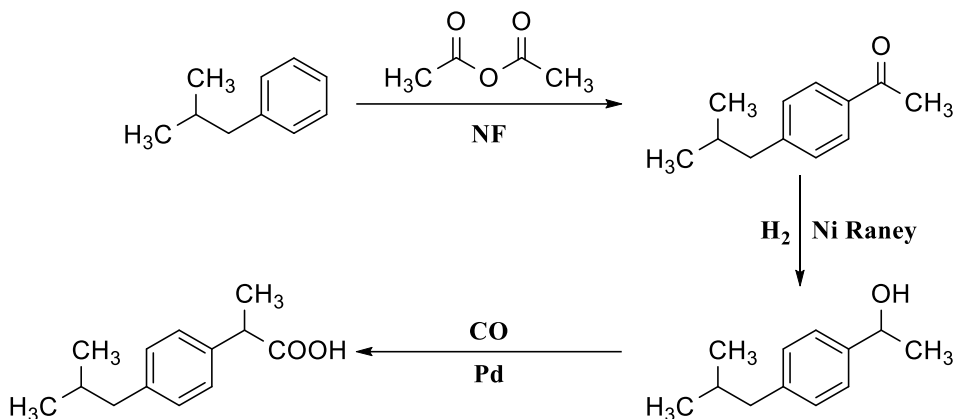
<sup>54</sup> Ibuprofen: Uses, interactions, mechanism of action. DrugBank Online. (Consultado en abril de 2022). Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>

<sup>55</sup> González P. & Jesús J. (2014). *Análisis ambiental de una planta industrial de ibuprofeno*. UPC. Trabajo final de carrera. 20-24



**Esquema 8.** Proceso Original para la síntesis de Ibuprofeno.

Años más tarde, la compañía BHC patentó un nuevo proceso de síntesis que sólo constaba de 3 pasos (Esquema 9) y en el que el 77% de los átomos reactivos permanecían en el producto final. Fue a finales del 1992 cuando se puso en práctica la nueva síntesis a nivel industrial en una planta de Celanese Corporation para la compañía BASF Corporation en Texas. Esa planta industrial es una de las mayores productoras de ibuprofeno en el mundo con una producción actual del 20-25% del ibuprofeno mundial. Este proceso verde ahorra miles de kilos de residuos al año y reduce en cientos de miles la cantidad de kilos de reactivos que se necesitan para producir ibuprofeno. Por esa razón, BASF Corporation fue galardonado en 1997 con el premio Greener Synthetic Pathways Award <sup>55</sup>.



**Esquema 9.** Proceso de síntesis patentado por BHC.

### 2.3.3. Usos del Ibuprofeno

El ibuprofeno es el AINE más utilizado y recetado. Es un medicamento de venta libre muy común ampliamente utilizado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. El uso de ibuprofeno y su enantiómero Dexibuprofeno en una mezcla racémica es común para el tratamiento del dolor leve a moderado relacionado con dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor dental posoperatorio, espondilitis, osteoartritis, artritis reumatoide y trastornos de tejidos blandos.

Debido a su actividad contra la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, el ibuprofeno se ha atribuido a la alteración de la función plaquetaria y la prolongación de la gestación y el parto <sup>55</sup>.

### 2.3.4. Acción farmacológica

La ciclooxigenasa (COX) es una enzima endógena que cataliza la primera etapa de la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. Dichas moléculas median diversas funciones importantes en el estómago, los sistemas renal y hemáticos y regula diferentes procesos como la inflamación y la temperatura corporal.

---

---

La COX es inhibida por un grupo de medicamentos conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El efecto de los AINE es antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antitrombótico. El ibuprofeno pertenece a este grupo de fármacos.

Existen dos isoformas de COX diferentes, conocidos como la COX-1 y COX-2. La primera es constitutiva, es decir, está continuamente presente en el organismo por que se encarga del mantenimiento de las funciones gástricas y renales. En cambio, la COX-2 sólo aparece después de un estímulo inflamatorio para producir inflamación y dolor.

Así pues, la acción antiinflamatoria de los AINE (entre ellos el ibuprofeno) se produce por la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos secundarios no deseados surgen de la inhibición de la actividad COX-1.

## 2.4. Clorambucilo.

### 2.4.1. Historia.

Las mostazas de nitrógeno surgieron de la derivatización del gas mostaza de azufre después de que se observó que el personal militar expuesto a él durante la Primera Guerra Mundial tenía un recuento reducido de glóbulos blancos. Dado que el gas mostaza de azufre era demasiado tóxico para ser utilizado en humanos, Gilman planteó la hipótesis de que al reducir la electrofilia del agente, que lo hacía altamente reactivo químicamente con los grupos ricos en electrones, se podrían obtener fármacos menos tóxicos. Con este fin, hizo análogos que eran menos electrófilos intercambiando el azufre con un nitrógeno, lo que condujo a las mostazas de nitrógeno <sup>56</sup>.

---

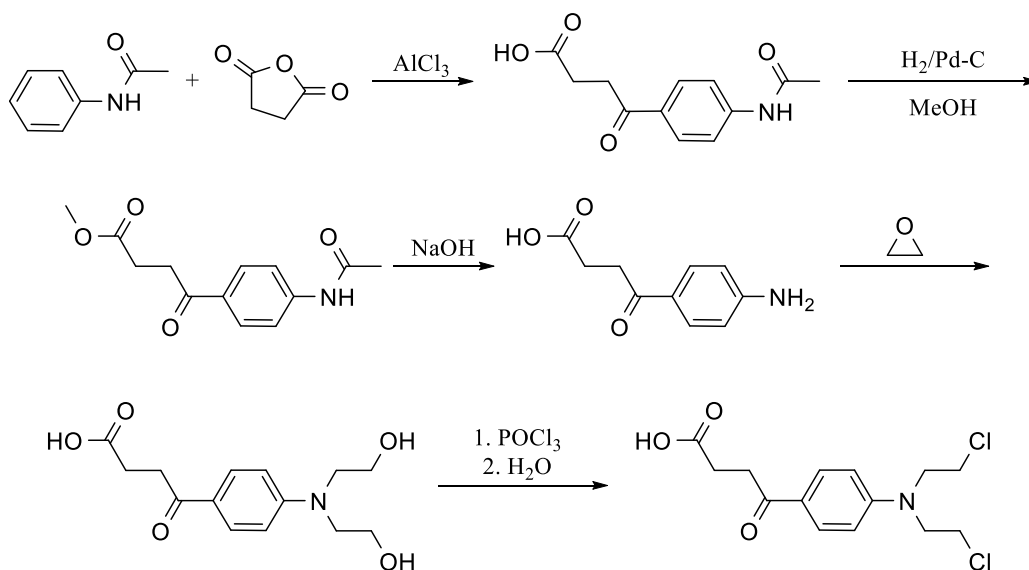
<sup>56</sup> Clorambucilo. DrugBank Online. (Consultado en abril de 2022). Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00291>

Con un índice terapéutico aceptable en humanos, las mostazas nitrogenadas se introdujeron por primera vez en la clínica en 1946. Primero se desarrollaron las mostazas alifáticas, como el clorhidrato de mecloretamina que todavía se usa en la clínica hoy en día.

En la década de 1950, las mostazas aromáticas como el clorambucilo se introdujeron como agentes alquilantes menos tóxicos que las mostazas de nitrógeno alifático, demostrando ser menos electrófilas y reaccionar con el ADN más lentamente. Además, estos agentes se pueden administrar por vía oral, una ventaja significativa. El clorambucilo fue sintetizado por primera vez por Everett et al.

#### 2.4.2. Síntesis.

La síntesis del clorambucilo se desarrolla en una síntesis de 6 pasos tal y como se muestra a continuación en el esquema 10<sup>57</sup>.



**Esquema 10.** Vía de síntesis del Clorambucilo.

<sup>57</sup> Pedro L. (2018). Síntesis de nano-fármacos dendrímeros. Tesis de Maestría, UNAM. p. 39

### 2.4.3. Usos del Clorambucilo.

Para el tratamiento de la leucemia linfática crónica (linfocítica), el síndrome nefrótico de cambios mínimos infantil y los linfomas malignos, incluidos el linfosarcoma, el linfoma folicular gigante, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos y la macroglobulinemia de Waldenström.

Un estudio reciente ha demostrado que el clorambucilo se desintoxica por la glutatión transferasa Pi humana (GST P1-1), una enzima que a menudo se encuentra sobre expresada en los tejidos cancerosos. Esto es importante debido a que el clorambucilo, como electrófilo, se vuelve menos reactivo por conjugación con glutatión, lo que hace que el fármaco sea menos tóxico para la célula.

### 2.4.4. Acción farmacológica.

El clorambucilo produce sus efectos anticancerígenos al interferir con la replicación del ADN y dañar el ADN de una célula. El daño del ADN induce la detención del ciclo celular y la apoptosis celular a través de la acumulación de p53 citosólico y la activación posterior de la proteína X asociada a Bcl-2 , un promotor de la apoptosis. El clorambucilo alquila y retícula el ADN durante todas las fases del ciclo celular, induciendo daño al ADN a través de tres métodos diferentes de generación de aductos covalentes con ADN de doble hélice <sup>56</sup>:

- Unión de grupos alquilo a bases de ADN, lo que provoca que el ADN sea fragmentado por enzimas reparadoras en sus intentos de reemplazar las bases alquiladas, evitando la síntesis de ADN y la transcripción de ARN del ADN afectado.
- Daño del ADN a través de la formación de enlaces cruzados que evita que el ADN se separe para su síntesis o transcripción.
- Inducción de un apareamiento incorrecto de los nucleótidos que conduce a mutaciones.

---

---

Con base en lo mencionado anteriormente sobre la capacidad de los dendrímeros Janus de transportar fármacos y que estos fármacos mejoren su actividad biológica, y disminuir la citotoxicidad así como el empleo de los dos fármacos, el ibuprofeno como un fármaco antiinflamatorio y el clorambucilo como un fármaco para el tratamiento del cáncer, es por lo que nosotros nos propusimos los siguientes objetivos en un intento por unir estas tres estructuras para obtener nuevos dendrímeros Janus conjugados con dos diferentes fármacos en su estructura el ibuprofeno y el clorambucilo.



# CAPÍTULO 3: OBJETIVOS



---

---

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

- Realizar la síntesis de conjugados dendriméricos tipo Janus de primera y segunda generación con un triazol como núcleo además de ibuprofeno y clorambucilo en la periferia con posible actividad anticancerígena.

#### 3.2. Objetivos particulares

- Sintetizar los dendrones de primera y segunda generación a partir de Bis-MPA conjugados con ibuprofeno.
- Obtener los dendrones a partir de trietilenglicol conjugados con clorambucilo.
- Acoplar los dendrones para la obtención de los dendrímeros tipo Janus de primera y segunda generación con ibuprofeno y clorambucilo en su estructura.
- Caracterizar todos y cada uno de los compuestos obtenidos por técnicas espectroscópicas como RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , UV-Vis, IR y espectrometría de masas.

# CAPÍTULO 4: MATERIALES Y EQUIPOS



## 4. MATERIALES Y EQUIPO

### 4.1. Equipos

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Bruker Avance	300 MHz <sup>1</sup> H y 75 MHz <sup>13</sup> C.
Bruker Fourier	300 MHz <sup>1</sup> H y 75 MHz <sup>13</sup> C.
Jeol, Eclipse	300 MHz <sup>1</sup> H y 75 MHz <sup>13</sup> C.
Bruker Avance III	400 MHz <sup>1</sup> H y 100 MHz <sup>13</sup> C.
Bruker Ascend	500 MHz <sup>1</sup> H y 125 MHz <sup>13</sup> C.
Referencia	1H Tetrametilsilano (Me <sub>4</sub> Si, 0.00 ppm).
Disolventes	Cloroformo 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.

### 4.2. Reactivos y disolventes

- **Reactivos**

2,2- dimetoxipropano	Aldrich 98 %
Acetato de sodio (AcONa)	Fluka >99 %
Ácido 2,2- bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA)	Aldrich 98 %
Ácido acético glacial (AcOH)	J. T. Baker
Ácido bromhídrico (HBr)	Aldrich 33 %
Ácido clorhídrico (HCl)	Aldrich 37 %
Anhídrido acético	Aldrich >99 %

Anhídrido succínico	Aldrich >99 %
Azida de sodio (NaN <sub>3</sub> )	Karal 99%
Bicarbonato de sodio (NaHCO <sub>3</sub> )	Aldrich >99 %
Bromuro de propargilo	Aldrich 80 %
Carbonato de potasio (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Aldrich >99 %
Carbonato de sodio (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Aldrich >99.5 %
Clorambucilo	Aldrich >99 %
Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo	Aldrich >99 %
Cloruro de tionilo (SOCl <sub>2</sub> )	Fluka >99 %
D- Galactosa	Aldrich >99 %
DOWEX ® 50WX8	Aldrich
Amoniaco acuoso	J. T. Baker 30 %
Hidróxido de potasio (KOH)	J. T. Baker 87.9 %
Ibuprofeno	Similares ®
L- Serina	Aldrich >99 %
<i>N, N</i> - Diisopropiletilamina (DIPEA)	Aldrich >99 %
<i>N, N'</i> -diciclohexilcarbodiimida (DCC)	Fluka 99 %
Trietilamina (TEA)	Aldrich 99.5 %
Trietilenglicol (TEG)	Aldrich >99 %
Yoduro de cobre (I) (CuI)	Aldrich 98 %
• <b><u>Disolventes</u></b>	
Acetato de etilo (AcOEt)	
Acetona	
Agua	
Diclorometano (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	
Etanol (EtOH)	
Éter dietílico	Emplura ®
Hexano	
Metanol (MeOH)	
<i>N, N</i> - Dimetilformamida (DMF)	Aldrich

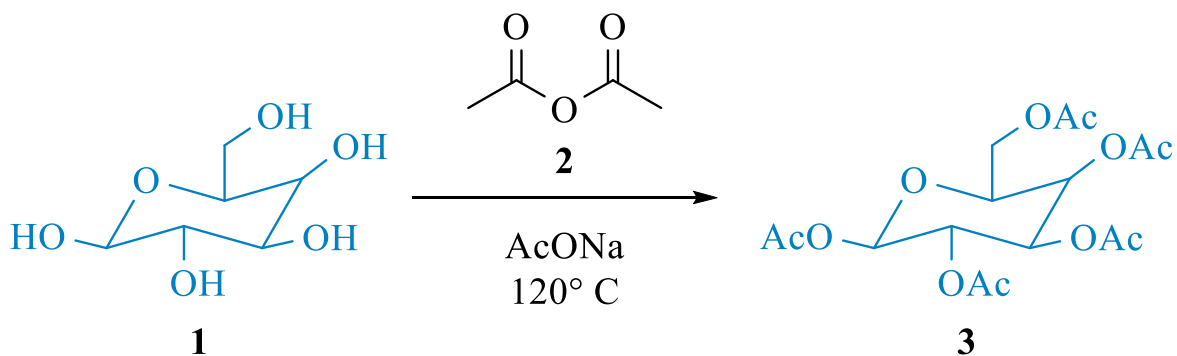
# **CAPÍTULO 5: DESARROLLO EXPERIMENTAL**



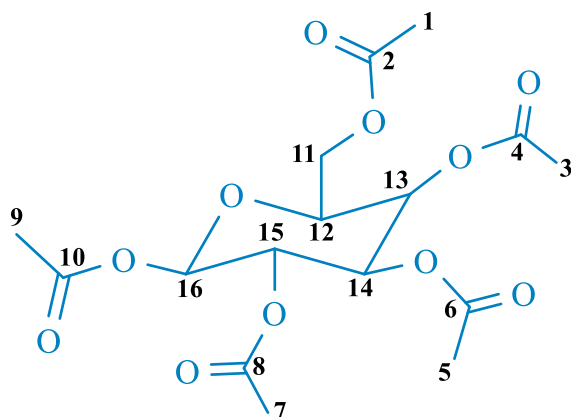
## 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 5.1. Síntesis del derivado acetilado de la galactosa 3.

Se adicionó acetato de sodio, 2.5 g (30 mmol) en anhídrido acético (50 mL), se calentó a 100 °C durante 30 min, después se adicionó D-galactosa, 5.0 g (28 mmol) en la solución con agitación. Después de 1 h de reacción a 120° C, la mezcla se enfrió y llevó a pH= 7 con NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo el producto con diclorometano, posteriormente se evaporó el exceso de disolvente, se adicionó éter dietílico, hexano y etanol para dejar reposar por una noche y finalmente obtener un precipitado, éste se filtró y secó para obtener el producto **3** puro como un sólido blanco.



**Esquema 1.** Síntesis del compuesto **3**.



**Figura 1.** Estructura galactosa acetilada.

**Rendimiento:** 6.5 g (16.65 mmol). 60.0%.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 230.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2989, 2943, 1750, 1736, 1472, 1429, 1374, 1269, 1210, 1174, 1120, 1078, 1038, 984, 957, 932, 900, 869, 727, 683, 654, 602, 592, 574, 558, 533, 491, 466, 414.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.999 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>3</sub>)), 2.048 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>5,7</sub>)), 2.128 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>9</sub>)), 2.170 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>11</sub>)), 4.039-4.075 (m, 1H, CH(<sub>12</sub>)), 4.103-4.191 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>)), 5.065-5.100 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>= 10.4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3.6 Hz, CH(<sub>14</sub>)), 5.316-5.364 (m, 1H, *J*<sub>1</sub>= 10.8 Hz, *J*<sub>2</sub>= 8.4 Hz, CH(<sub>15</sub>)), 5.425-5.433 (m, 1H, CH(<sub>13</sub>)), 5.693-5.714 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, CH(<sub>16</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 20.5-20.8 (CH<sub>3</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>)), 66.8 (CH(<sub>13</sub>)), 67.9 (CH(<sub>15</sub>)), 70.8 (CH(<sub>14</sub>)), 71.8 (CH(<sub>12</sub>)), 92.2 (CH(<sub>16</sub>)), 169.0 (C=O(<sub>10</sub>)), 169.4 (C=O(<sub>8</sub>)), 170.0 (C=O(<sub>6</sub>)), 170.1 (C=O(<sub>4</sub>)), 170.4 (C=O(<sub>2</sub>)).

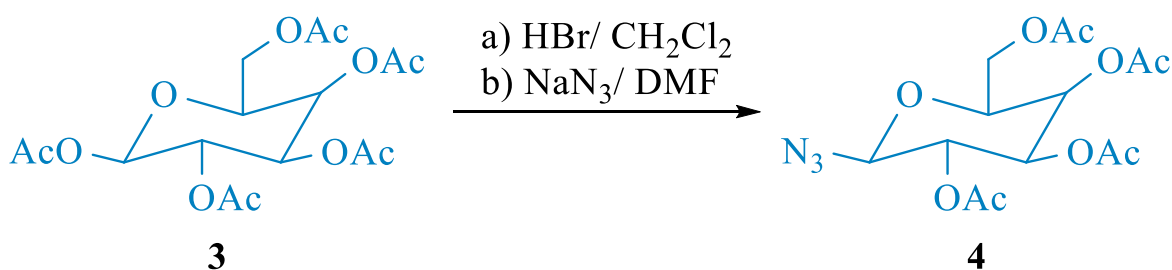
**Masas (DART m/z):** 408 [M<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O].



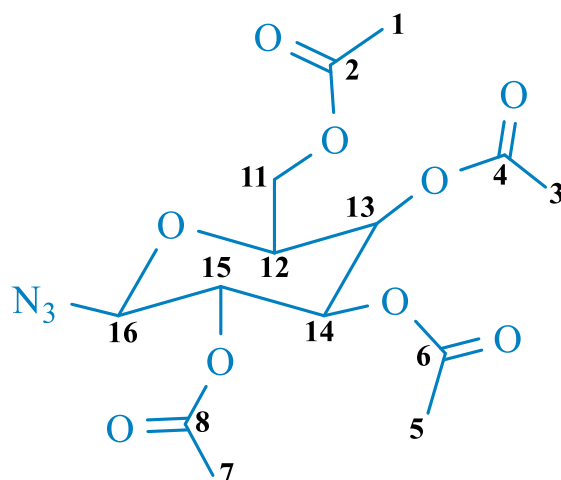
## 5.2. Síntesis del derivado con azida de la galactosa acetilada 4.

Se disolvió el compuesto **3**, 2.0 g (5.12 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL) la mezcla se colocó en un baño de hielo. Posteriormente se adicionó HBr (3.4 mL) gota a gota en un lapso de 5 minutos, el baño de hielo se dejó por 30 minutos más para finalmente dejar la reacción a temperatura ambiente por 3 h. El avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina (TLC), finalmente, se adicionaron 40 mL de una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se dejó reposar por 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se lavó nuevamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 mL), se secó con NaSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío obteniéndose el compuesto halogenado (2.061 g, 5.01 mmol, 97.8 %).

Posteriormente la galactosa bromada, 2.061 g (5.01 mmol) se disolvió en 10 mL de *N, N*-Dimetilformamida (DMF) y se adicionó azida de sodio, 0.423 g (6.51 mmol) para finalmente dejar la reacción a temperatura ambiente por 24 h. Después, se evaporó el exceso de disolvente y se disolvió en AcOEt para lavarse con agua (3 x 15mL) y salmuera (3 x 10 mL). Finalmente la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el compuesto **4** como un sólido ligeramente amarillo.



**Esquema 2.** Síntesis del compuesto **4**.



**Figura 2.** Estructura galactosa acetilada con azida.

**Rendimiento:** 1.58 g (4.23 mmol). 84.4%.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 272, 230.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3475, 2985, 2949, 2907, 2164, 2125, 1736, 1464, 1434, 1375, 1311, 1273, 1211, 1167, 1117, 1082, 1053, 1021, 998, 951, 902, 842, 759, 718, 678, 649, 627, 611, 599, 575, 562, 550, 512, 478, 444.

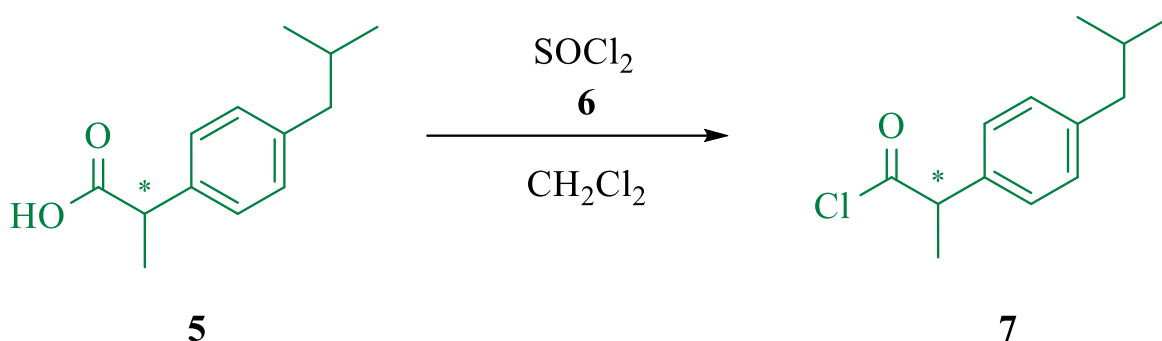
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.993 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>5</sub>)), 2.066 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>1</sub>)), 2.096 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>7</sub>)), 2.174 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>3</sub>)), 3.998-4.033 (m, 1H, CH(<sub>12</sub>)), 4.131-5.214 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>)), 4.590-4.612 (d, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Hz, CH(<sub>16</sub>)), 5.039 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 10.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.6 Hz, CH(<sub>14</sub>)), 5.144-5.192 (m, 1H, CH(<sub>15</sub>)), 5.421-5.432 (m, 1H, CH(<sub>13</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 20.7 (CH<sub>3</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>)), 66.9 (CH(<sub>13</sub>)), 68.1 (CH(<sub>15</sub>)), 70.7 (CH(<sub>14</sub>)), 72.9 (CH(<sub>12</sub>)), 88.3 (CH(<sub>16</sub>)), 169.4 (C=O(<sub>8</sub>)), 170.0 (C=O(<sub>6</sub>)), 170.1 (C=O(<sub>4</sub>)), 170.4 (C=O(<sub>2</sub>)).

**Masas (DART m/z):** 391 [M<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O].

### 5.3. Síntesis del cloruro de acilo del ibuprofeno 7.

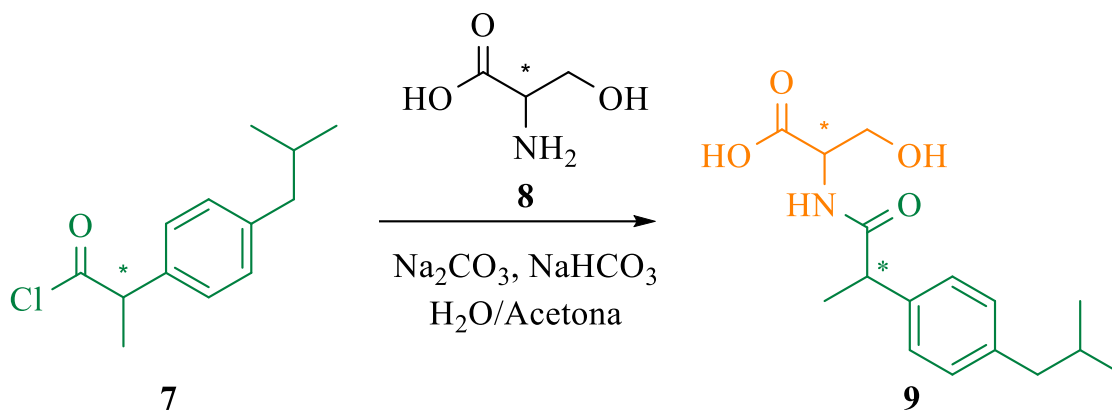
Se disolvió Ibuprofeno **5**, 3.5 g (16.96 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) en un baño de hielo. Posteriormente se adicionó  $\text{SOCl}_2$  (3.5 mL) gota a gota, la reacción se dejó a temperatura ambiente por una noche. Una vez completada la reacción se evaporó el exceso de disolvente, el remanente se disolvió con hexano y se filtró por gravedad. Finalmente se evaporó el exceso de disolvente y se secó a vacío obteniéndose el compuesto **7** como un sólido blanco, 3.81g (16.95 mmol, 100%).



Esquema 3. Síntesis del compuesto 7.

### 5.4. Síntesis del derivado de ibuprofeno con L-serina 9.

Se disolvió L-serina **8**, 782 mg (7.44 mmol) en un matraz bola con agua (20 mL), posteriormente se adicionó  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1.57 g (14.81 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$ , 625 mg (7.44 mmol), finalmente el matraz se colocó en un baño de hielo. Por otro lado, el ibuprofeno clorado **7**, 2.0 g (8.89 mmol) se disolvió en 10 mL de acetona, éstos se adicionaron gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción continuó por 3 horas. Posteriormente se adicionó agua y se lavó con AcOEt (3 x 20 mL); la fase acuosa se aciduló con HCl 3 M hasta un pH= 2 y se extrajo el producto con diclorometano (DCM). Finalmente la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío obteniéndose un sólido blanco.



Esquema 4. Síntesis del compuesto 9.

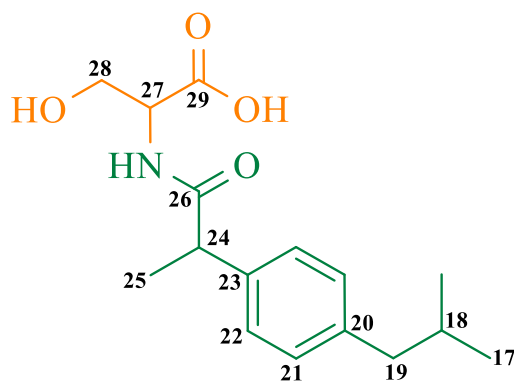


Figura 3. Estructura L-serina con Ibuprofeno.

**Rendimiento:** 2.02 g (6.88 mmol). 92.5 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 264, 221.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3463, 3320, 2955, 2926, 2867, 1739, 1696, 1647, 1593, 1530, 1464, 1417, 1364, 1221, 1191, 1128, 1067, 1008, 963, 937, 905, 846, 776, 629, 539, 506, 448.

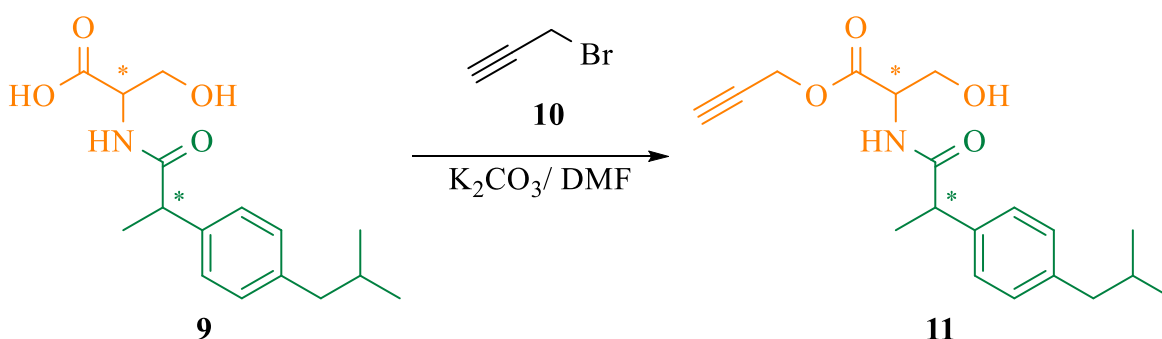
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.848-0.880 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 1.431-1.473 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>25</sub>)), 1.756-1.857 (m, 1H, CH(<sub>18</sub>)), 2.383-2.421 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>19</sub>)), 3.596-3.943 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>))(m,1H, CH(<sub>24</sub>)), 4.491 (s, 1H, CH(<sub>27</sub>)), 6.843-6.960 (m, 1H, NH<sub>Amida</sub>, OH<sub>ácido</sub>), 7.046-7.074 (m, 2H, CH(<sub>22</sub>)), 7.155-7.178 (m, 2H, CH(<sub>21</sub>)).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 18.4 ( $\text{CH}_3(25)$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3(17)$ ), 30.2 ( $\text{CH}(18)$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2(19)$ ), 46.2 ( $\text{CH}(24)$ ), 54.6 ( $\text{CH}(27)$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2(28)$ ), 127.2 ( $\text{CH}(21)$ ), 129.6 ( $\text{CH}(22)$ ), 137.8 ( $\text{C}(23)$ ), 140.8 ( $\text{C}(20)$ ), 173.1 ( $\text{C}=\text{O}(29)$ ), 176.4 ( $\text{C}=\text{O}(26)$ ).

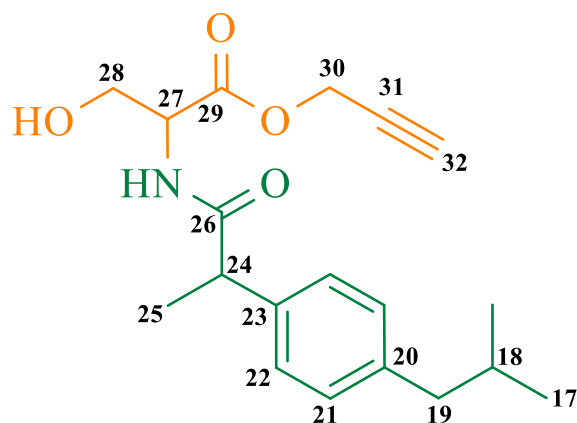
**Masas (DART m/z):** 294 [ $\text{M}^+ + \text{H}^+$ ].

### 5.5. Síntesis del derivado de L-serina con ibuprofeno y propargilo 11.

Se disolvió el compuesto **9**, 2.0 g (6.81 mmol) en DMF (10 mL) en un baño de hielo, además se adicionó  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1.41 g (10.2 mmol) con agitación por un lapso de 10 minutos. Adicionalmente se adicionó bromuro de propargilo, 1.1 mL (10.2 mmol) para dejar la reacción a temperatura ambiente por 5 h (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina). La reacción se detuvo y las sales orgánicas se separaron por filtración a vacío, el exceso de disolvente se evaporó, posteriormente el remanente se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución acuosa saturada de salmuera (2 x 15 mL) y con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó hasta sequedad.



**Esquema 5.** Síntesis del compuesto **11**.



**Figura 4.** Estructura L-serina con Ibuprofeno y alquino terminal.

**Rendimiento:** 1.82 g (5.49 mmol). 80.6 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 265, 233.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3277, 2953, 2868, 2223, 2127, 1746, 1642, 1511, 1494, 1464, 1382, 1331, 1269, 1180, 1138, 1067, 1026, 989, 961, 919, 848, 772, 761, 724, 767, 646, 594, 548, 537, 522, 495, 474, 454.

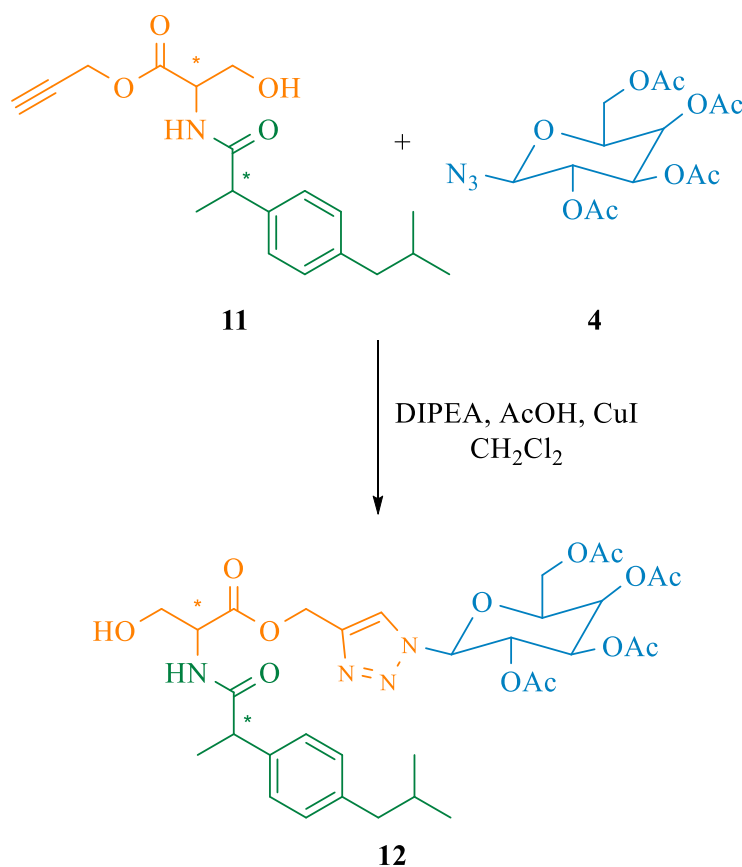
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.890-0.915 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 1.511-1.542 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>25</sub>)), 1.790-1.903 (m, 1H, CH(<sub>18</sub>)), 2.447-2.515 (m, 3H, CH<sub>2</sub>(<sub>19</sub>), CH(<sub>32</sub>)), 3.591-3.663 (m, 1H, CH(<sub>24</sub>)), 3.802-4.009 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>)), 4.628-4.681 (m, 1H, CH(<sub>27</sub>)), 4.700-4.748 (, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>30</sub>)), 6.369-6.392 (m, 1H, NH<sub>amida</sub>), 7.117-7.143 (m, 2H, CH(<sub>22</sub>)), 7.210-7.238 (m, 2H, CH(<sub>21</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.5 (CH<sub>3</sub>(<sub>25</sub>)), 22.4 (CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 30.2 (CH(<sub>18</sub>)), 45.0 (CH(<sub>19</sub>)), 46.5 (CH(<sub>24</sub>)), 53.1 (CH<sub>2</sub>(<sub>30</sub>)), 54.8 (CH(<sub>27</sub>)), 63.2 (CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>)), 75.6 (CH(<sub>32</sub>)), 77.4 (C(<sub>31</sub>)), 127.4 (CH(<sub>21</sub>)), 129.7 (CH(<sub>22</sub>)), 137.8 (C(<sub>23</sub>)), 140.9 (C(<sub>20</sub>)), 169.8 (C=O(<sub>29</sub>)), 175.1 (C=O(<sub>26</sub>)).

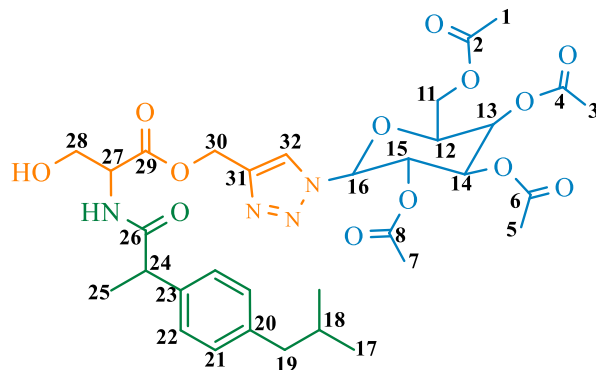
**Masas (DART m/z):** 331 [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].

### 5.6. Síntesis del compuesto funcionalizado con galactosa 12.

Se disolvió CuI, 80 mg (0.42 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 0.15 mL (0.86 mmol), AcOH glacial, 0.05 mL (0.86 mmol), la mezcla anterior se mantuvo en agitación hasta su homogenización, posteriormente se adicionó el derivado de propargilo **11**, 1.4 g (4.22 mmol) y el compuesto derivado de la galactosa con azida **4** 1.57 g (4.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina). Se evaporó el exceso de disolvente, el remanente se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución de amoniaco acuoso (4 x 5mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por columna (AcOEt/ Hexano 60:40) para dar el compuesto **12** como un sólido blanco.



Esquema 6. Síntesis del compuesto **12**.



**Figura 5.** Estructura L-serina funcionalizada con galactosa.

**Rendimiento:** 2.44 g (3.46 mmol). 82.3 %

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 273, 264, 231.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3380, 2957, 2930, 2870, 1746, 1661, 1511, 1461, 1367, 1211, 1132, 1089, 1047, 952, 922, 849, 725, 710, 651, 629, 589, 548, 495.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.866-0.899 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(17)), 1.461-1.542 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(25)), 1.793-1.878 (m, 4H, CH(18), CH<sub>3</sub>(3)), 2.004 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(7)), 2.046 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(1)), 2.249 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(5)), 2.434-2.460 (m, H, CH<sub>2</sub>(19)), 3.578-3.783 (m, 2H, CH(24), CH<sub>2</sub>(28)), 3.920-3.950 (m, 1H, CH<sub>2</sub>(28)), 4.134-4.242 (m, 3H, CH<sub>2</sub>(11), CH(12)), 4.613-4.670 (m, 1H, CH(27)), 5.104 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 12.8 Hz, J<sub>2</sub>= 9.2 Hz, CH<sub>2</sub>(30)), 5.241-5.275 (m, 1H, CH(14)), 5.344-5.397 (m, 1H, CH(15)), 5.490-5.579 (m, 2H, CH(13), CH<sub>2</sub>(30)), 5.781-5.804 (m, 1H, CH(16)), 6.402-6.446 (m, 1H, NH<sub>Amida</sub>), 7.095-7.137 (m, 2H, CH(22)), 7.210-7.249 (m, 2H, CH(21)), 7.882-7.946 (m, 1H, CH(32)).

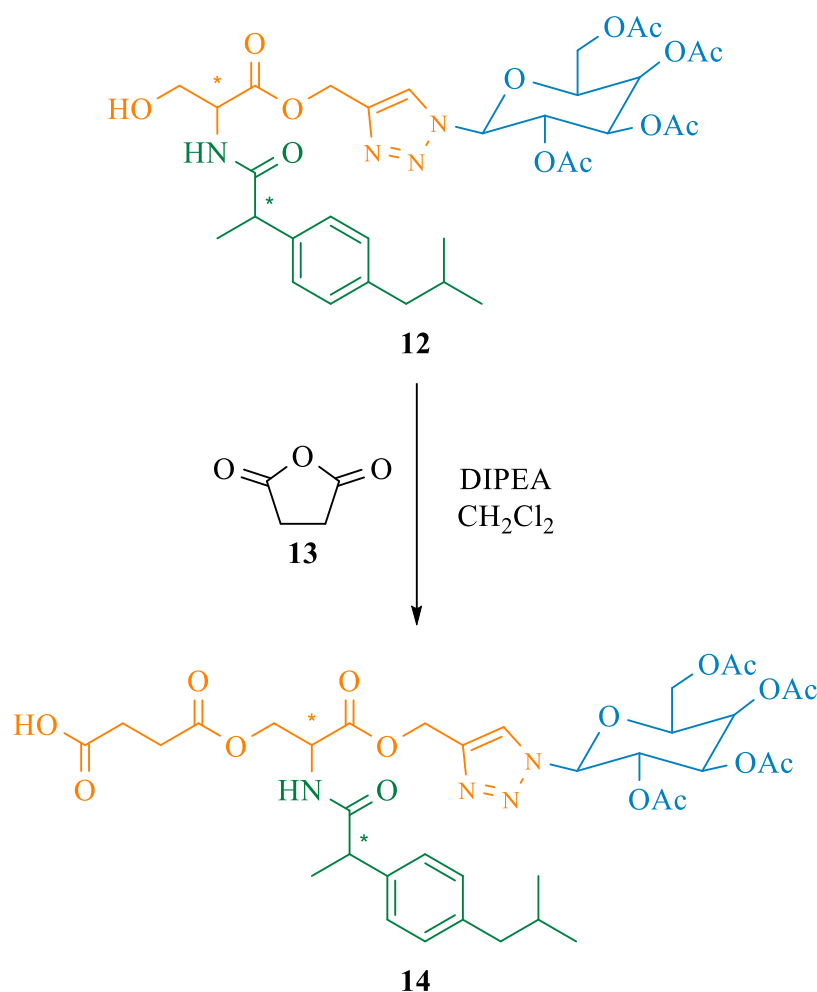
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.7 (CH<sub>3</sub>(25)), 20.2 (CH<sub>3</sub>(7)), 20.5 (CH<sub>3</sub>(5)), 20.6 (CH<sub>3</sub>(1)), 20.7 (CH<sub>3</sub>(3)), 22.4 (CH<sub>3</sub>(17)), 30.2 (CH(18)), 45.0 (CH<sub>2</sub>(19)), 46.6 (CH(24)), 54.5 (CH(27)), 57.8 (CH<sub>2</sub>(30)), 61.2 (CH<sub>2</sub>(11)), 62.5 (CH<sub>2</sub>(28)), 66.7 (CH<sub>2</sub>(13)), 68.7 (CH(15)), 70.2 (CH(14)), 74.3 (CH(12)), 86.4 (CH(16)), 122.7 (CH(32)), 127.2 (CH(21)), 129.6 (CH(22)), 138.3 (C(23)), 140.7 (C(20)), 143.3 (C(31)), 169.7 (C=O(8)), 170.0 (C=O(6)), 170.2 (C=O(4)), 170.4 (C=O(2)), 170.7 (C=O(29)), 174.7 (C=O(26)).

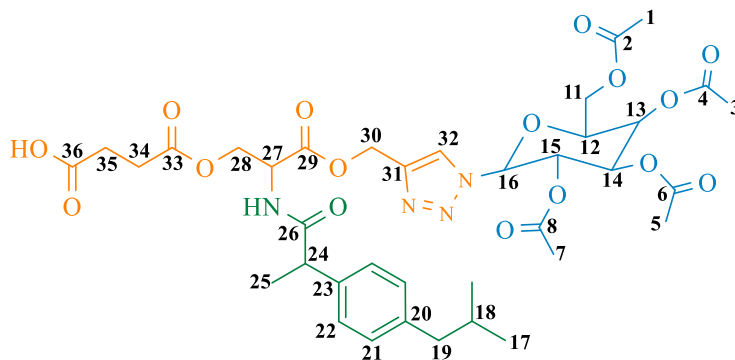
**Masas (DART m/z):** 705 [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].



**5.7. Síntesis del derivado funcionalizado de galactosa con anhídrido 14.**

Se disolvió el compuesto **12**, 2.4 g (3.40 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) con agitación a temperatura ambiente, adicionalmente se adicionó anhídrido succínico, 681 mg (6.80 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 1.2 mL (6.80 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 24 h, el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina y finalmente se detuvo, se evaporó el exceso de disolvente, el remanente obtenido se lavó con salmuera (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el exceso de disolvente. El residuo se purificó por columna (AcOEt/ Hexano 60:40) obteniéndose un sólido blanco.

**Esquema 7.** Síntesis del compuesto **14**.



**Figura 6.** Estructura derivado con ácido carboxílico terminal.

**Rendimiento:** 2.08 g (2.58 mmol). 75.8 %

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 232.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3361, 2956, 1740, 1673, 151, 1454, 1421, 1367, 1211, 1153, 1090, 1048, 952, 923, 898, 833, 726, 628, 589, 549, 495.

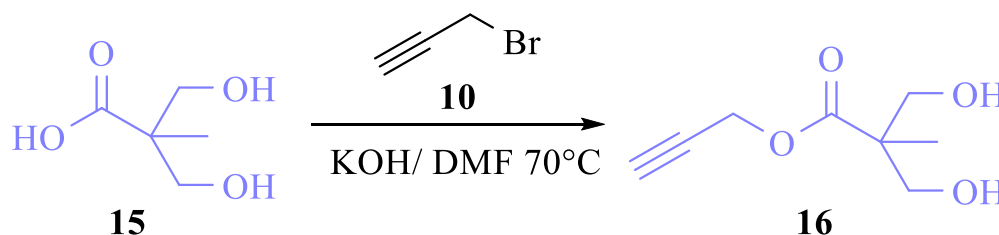
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.883-0.905 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 1.452-1.502 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>25</sub>)), 1.807-1.896 (m, 4H, CH(<sub>18</sub>), CH<sub>3</sub>(<sub>7</sub>)), 2.017 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>3</sub>)), 2.049 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>1</sub>)), 2.226 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>5</sub>)), 2.402-2.608 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(<sub>19</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>34</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>35</sub>)), 3.656-3.639 (m, 1H, CH(<sub>24</sub>)), 4.142-4.325 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>), CH(<sub>12</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>)), 4.393-4.429 (m, 1H, CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>)), 4.852-4.921 (m, 1H, CH(<sub>27</sub>)), 5.210-5.318 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>30</sub>), CH(<sub>14</sub>)), 5.503-5.562 (m, 2H, CH(<sub>15</sub>), CH(<sub>13</sub>)), 5.843-5.867 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, CH(<sub>16</sub>)), 6.434-6.472 (m, 1H, NH<sub>Amida</sub>), 7.081-7.124 (m, 2H, CH(<sub>22</sub>)), 7.181-7.219 (m, 2H, CH(<sub>21</sub>)), 7.910-7.950 (d, 1H, CH(<sub>32</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.3 (CH<sub>3</sub>(<sub>25</sub>)), 20.2 (CH<sub>3</sub>(<sub>7</sub>)), 20.5 (CH(<sub>3,1</sub>)), 20.7 (CH<sub>3</sub>(<sub>5</sub>)), 22.4 (CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 29.0 (CH<sub>2</sub>(<sub>34</sub>)), 29.3 (CH<sub>2</sub>(<sub>35</sub>)), 30.2 (CH(<sub>18</sub>)), 45.0 (CH<sub>2</sub>(<sub>19</sub>)), 46.3 (CH(<sub>24</sub>)), 51.7 (CH(<sub>27</sub>)), 58.3 (CH<sub>2</sub>(<sub>30</sub>)), 61.2 (CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>)), 64.0 (CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>)), 66.8 (CH(<sub>13</sub>)), 68.0 (CH(<sub>15</sub>)), 70.6 (CH(<sub>14</sub>)), 74.2 (CH(<sub>12</sub>)), 86.4 (CH(<sub>16</sub>)), 122.6 (CH(<sub>32</sub>)), 127.3 (CH(<sub>21</sub>)), 129.5 (CH(<sub>22</sub>)), 138.2 (C(<sub>23</sub>)), 140.7 (C(<sub>20</sub>)), 142.3 (C(<sub>31</sub>)), 169.1 (C=O(<sub>29</sub>)), 169.3 (C=O(<sub>8</sub>)), 170.0 (C=O(<sub>6</sub>)), 170.5 (C=O(<sub>4</sub>)), 171.1 (C=O(<sub>2</sub>)), 174.5 (C=O(<sub>26</sub>)), 174.6 (C=O(<sub>33</sub>)), 174.8 (C=O(<sub>36</sub>)).

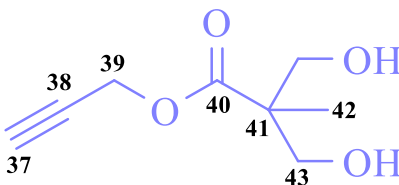
**Masas (DART m/z):** 805 [M<sup>+</sup>].

### 5.8. Síntesis del derivado de Bis-MPA con propargilo 16.

Se disolvió ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA) **15**, 3.0 g (22.3 mmol) e hidróxido de potasio, 1.38 g (24.6 mmol) en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF). La mezcla se agitó durante 1.5 h a 100 °C, posteriormente se adicionó gota a gota bromuro de propargilo (4.1 ml, solución al 80% en peso en tolueno) y la mezcla se agitó a 70 °C durante otras 40 h. Transcurrida la reacción, los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 10 mL de agua destilada y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el diclorometano se eliminó a vacío obteniéndose un líquido marrón.



**Esquema 8.** Síntesis del compuesto **16**.



**Figura 7.** Estructura Bis-MPA con alquino terminal.

**Rendimiento:** 3.081 g (17.89 mmol). 80.0%.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 236.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3388, 3288, 2936, 2880, 2124, 1730, 1655, 1437, 1411, 1387, 1254, 1212, 1120, 1098, 1038, 994, 930, 864, 661, 566.

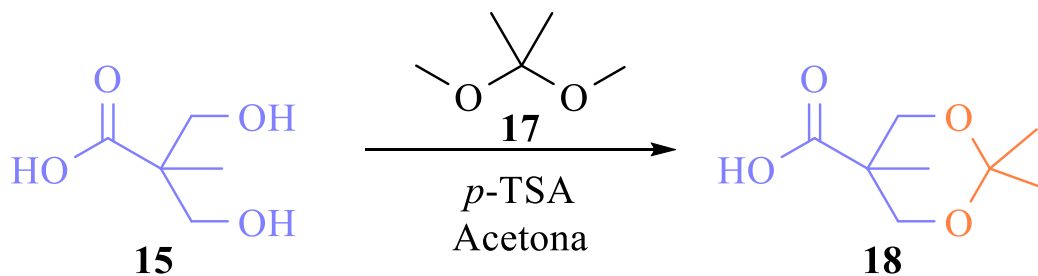
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.110 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>42</sub>)), 2.513 (t, 1H, *J*<sub>T</sub>= 2.4 Hz, CH(<sub>37</sub>)), 3.012 (s, 2H, OH), 3.731 (d, 2H, *J*<sub>T</sub>= 10.8 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>43</sub>)), 3.916 (d, 2H, *J*<sub>T</sub>= 10.8 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>43</sub>)), 4.761 (d, 2H, *J*<sub>T</sub>= 2.4 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{(ppm)}}$ : 17.0 ( $\text{CH}_3(42)$ ), 49.4 ( $\text{C}(41)$ ), 52.5 ( $\text{CH}_2(39)$ ), 67.7 ( $\text{CH}_2(43)$ ), 75.3 ( $\text{CH}(37)$ ), 77.4 ( $\text{C}(38)$ ), 175.1 ( $\text{C}=\text{O}(40)$ ).

Masas (DART  $m/z$ ): 173 [ $\text{M}^+ + \text{H}^+$ ].

### 5.9. Síntesis del Bis-MPA protegido 18.

Se disolvió ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA) **15**, 3.0 g (22.3 mmol) en 35 ml de acetona seca y se dejó en agitación por 10 minutos. A la mezcla se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TSA), 300 mg (1.74 mmol) y del mismo modo se adicionó 2,2- dimetoxipropano **17**, 4.1 mL (33.3 mmol). La reacción se dejó a temperatura ambiente por una noche. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó  $\text{NaHCO}_3$ , 2.8 g (33.3 mmol) y se dejó en agitación por 20 minutos más. Concluida la reacción se evaporó el exceso de disolvente a temperatura ambiente, el remanente se disolvió en AcOEt y se lavó con agua (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el AcOEt se eliminó a vacío obteniéndose el compuesto **18** puro como un sólido blanco.



Esquema 9. Síntesis del compuesto 18.

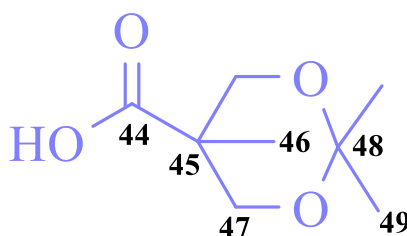


Figura 8. Estructura Bis-MPA protegido como acetal.

**Rendimiento:** 2.915 g (16.73mmol). 75.0 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 230.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3137, 2981, 2890, 1719, 1455, 1379, 1351, 1284, 1253, 1200, 1157, 1138, 1071, 1021, 988, 953, 936, 866, 825, 789, 717, 647, 597, 517, 436.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.217 (s, 3H, CH<sub>3(46)</sub>), 1.420-1.452 (d, 6H, *J*<sub>1</sub>= 12.8 Hz, CH<sub>3(49)</sub>), 3.666 (d, 2H, *J*<sub>1</sub>= 11.6 Hz, CH<sub>2(47)</sub>), 4.178 (d, 2H, *J*<sub>1</sub>= 12 Hz, CH<sub>2(47)</sub>).

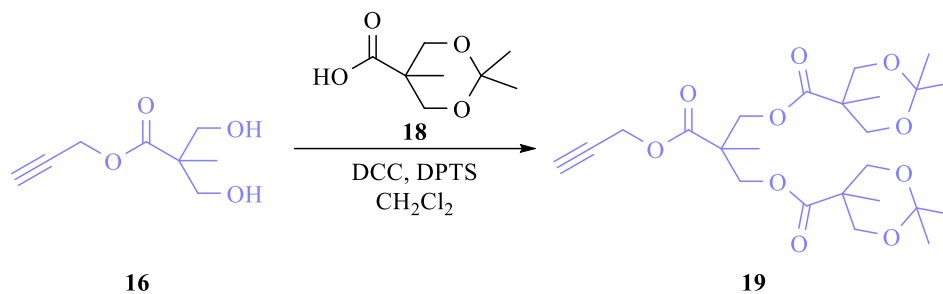
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.4 (CH<sub>3(46)</sub>), 21.9 (CH<sub>3(49)</sub>), 25.3 (CH<sub>3(49)</sub>), 41.7 (C<sub>(45)</sub>), 65.9 (CH<sub>2(47)</sub>) 98.4 (C<sub>(48)</sub>), 180.0 (C=O<sub>(44)</sub>).

**Masas (DART m/z):** 175 [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].

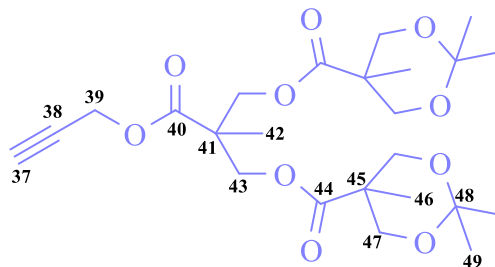
### 5.10. Síntesis del derivado de Bis-MPA de G2.0 19.

Se disolvió Bis-MPAPropg **16**, 400 mg (2.32 mmol) en diclorometano (5 mL) con agitación en un matraz bola. En seguida se adicionó el compuesto **18**, 808 mg (4.64 mmol) además de 4-(dimetilamino)piridinio 4-toluenosulfonato (DPTS), 1.366 g, (4.64 mmol). Finalmente cuando la mezcla de reacción se homogenizó, se adicionó *N, N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1.438 g (6.96 mmol) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente por una noche.

Una vez completada la reacción (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina), se filtró a vacío y el filtrado se evaporó para disolver en AcOEt y filtrar nuevamente, posteriormente el filtrado se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada ( 3 x 15 mL). Se separo la fase orgánica, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío obteniéndose el compuesto **19** puro como un sólido blanco.



**Esquema 10.** Síntesis del compuesto 19.



**Figura 9.** Estructura Bis-MPA protegido G2.0.

**Rendimiento:** 1.0 g (2.06 mmol). 88.8 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 233.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3247, 2994, 2937, 2862, 2128, 1730, 1666, 1635, 1531, 1474, 1457, 1394, 1368, 1328, 1296, 1271, 1236, 1216, 1199, 1170, 1153, 1136, 1121, 1076, 1033, 1021, 1001, 965, 932, 918, 907, 828, 763, 732, 694, 666, 591, 566, 545, 518, 480, 412.

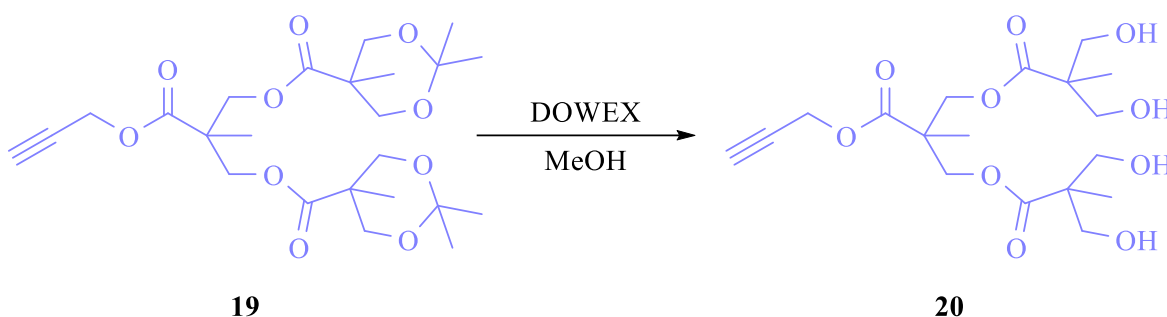
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.161 (s, CH<sub>3</sub>(<sub>46</sub>)), 1.322 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>42</sub>)), 1.363 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>49</sub>)), 1.418 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>49</sub>)), 2.476 (t, 1H, *J*<sub>1</sub>= 2.8 Hz, CH(<sub>37</sub>)), 3.626 (d, 4H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>47</sub>)), 4.159 (d, 4H, *J*<sub>1</sub>= 11.6 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>47</sub>)), 4.308-4.367 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(<sub>43</sub>)), 4.724 (d, 2H, *J*<sub>1</sub>= 2.4 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.6 (CH<sub>3</sub>(<sub>42</sub>)), 18.5 (CH<sub>3</sub>(<sub>46</sub>)), 22.2 (CH<sub>3</sub>(<sub>49</sub>)), 25.0 (CH<sub>3</sub>(<sub>49</sub>)), 42.1 (C(<sub>45</sub>)), 46.8 (C(<sub>41</sub>)), 52.7 (CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)), 65.3 (CH<sub>2</sub>(<sub>43</sub>)), 66.0 (CH<sub>2</sub>(<sub>47</sub>)), 75.3 (CH(<sub>37</sub>)), 77.2 (C(<sub>38</sub>)), 98.1 (C(<sub>48</sub>)), 171.9 (C(<sub>40</sub>)), 173.5 (C(<sub>44</sub>)).

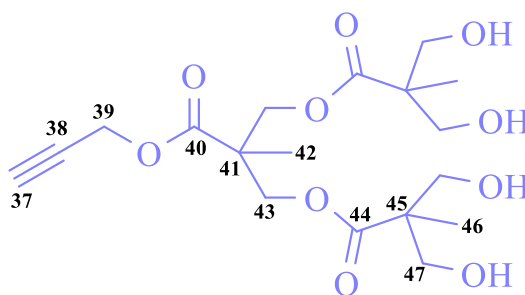
**Masas (DART m/z):** 485 [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].

### 5.11. Síntesis del derivado desprotegido de Bis-MPA de G2.0. 20.

Se disolvió el derivado con alquino terminal **19**, 770 mg, (1.59 mmol) en MeOH (15 mL), se adicionó además DOWEX® 50WX8 (0.51g) y se dejó en agitación a 80 °C por 5 h. Al terminar la reacción (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina) la suspensión se filtró para retirar la resina y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un líquido ligeramente amarillo. El producto obtenido se purifico por columna empezando con AcOEt/Hexano 70:30 y posteriormente 100 % AcOEt para obtener el compuesto **20** puro como un sólido blanco.



**Esquema 11.** Síntesis del compuesto **20**.



**Figura 10.** Estructura Bis-MPA G2.0 desprotegido.

**Rendimiento:** 600 mg (1.48 mmol). 93.0 %

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 231.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3480, 3397, 3301, 3257, 2982, 2942, 2889, 2852, 2124, 1716, 1628, 1531, 1481, 1458, 1424, 1363, 1333, 1290, 1232, 1209, 1154, 1127, 1064, 1018, 958, 936, 909, 893, 872, 781, 720, 670.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 1.071 (s,  $\text{CH}_3(46)$ ), 1.335 (s, 3H,  $\text{CH}_3(42)$ ), 2.517 (t, 1H,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $\text{CH}(37)$ ), 3.455 (sa, 4H, OH), 3.677-3.724 (m, 4H,  $\text{CH}_2(47)$ ), 3.807-3.847 (m, 4H,  $\text{CH}_2(47)$ ), 4.285 (m, 2H,  $J_1 = 10.8$  Hz,  $\text{CH}_2(43)$ ), 4.443 (d, 2H,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2(43)$ ), 4.748 (d, 2H,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $\text{CH}_2(39)$ ).

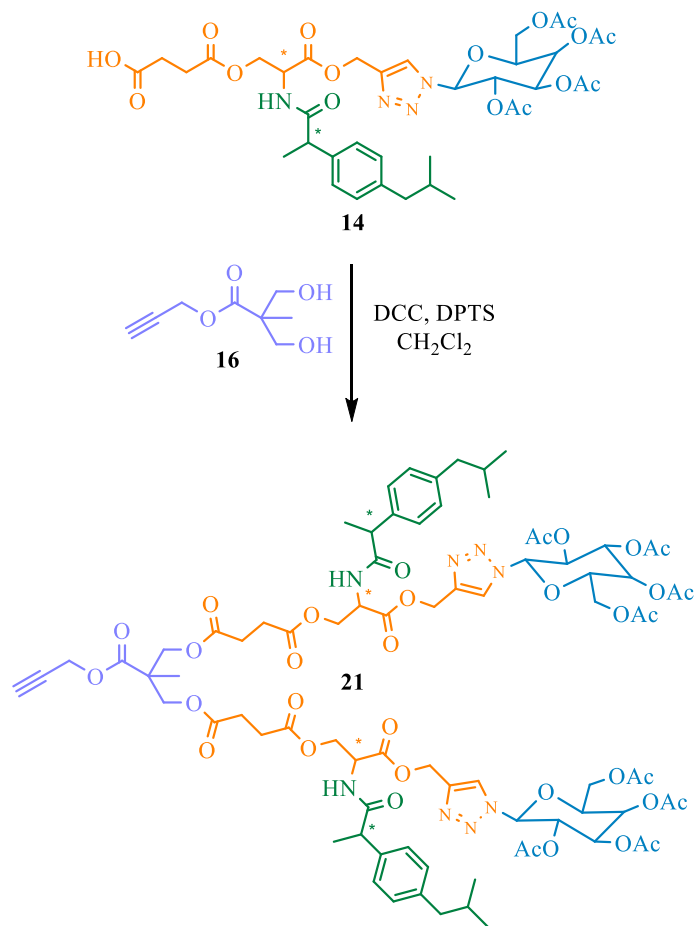
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 17.1 ( $\text{CH}_3(46)$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3(42)$ ), 46.4 ( $\text{C}(41)$ ), 49.8 ( $\text{C}(45)$ ), 52.8 ( $\text{CH}_2(39)$ ), 64.7 ( $\text{CH}_2(43)$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2(47)$ ), 75.5 ( $\text{CH}(37)$ ), 77.4 ( $\text{C}(38)$ ), 172.3 ( $\text{C}(40)$ ), 175.1 ( $\text{C}(44)$ ).

**Masas (DART m/z):** 405 [ $\text{M}^+ + \text{H}^+$ ].

### 5.12. Síntesis del dendrón de G1.0 21.

Se disolvió el diol **16**, 53 mg (0.31 mmol) en diclorometano (10 mL) con agitación en un matraz bola. En seguida se adicionó el compuesto con un ácido carboxílico terminal **14**, 500 mg (0.62 mmol) además de 4-(dimetilamino)piridinio 4-toluenosulfonato (DPTS), 0.183 g (0.62 mmol). Finalmente cuando la mezcla de reacción se homogenizó, se adicionó *N, N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 0.192 g (0.93 mmol) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente por una noche. El avance de la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, se filtró a vacío y el filtrado se evaporó para disolver en AcOEt y filtrar nuevamente, posteriormente el filtrado se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada ( 3 x 15 mL). Se separo la fase orgánica, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto **21** puro como un sólido blanco.





Esquema 12. Síntesis del compuesto 21.

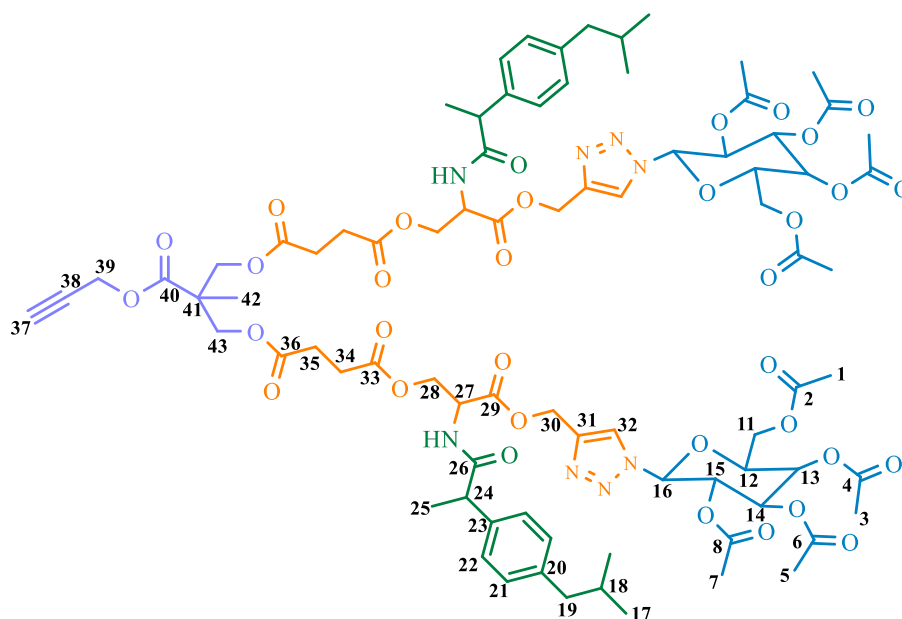


Figura 11. Estructura dendrón galactosa G1.0.

**Rendimiento:** 447 mg (0.26 mmol). 83.0%.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 273, 264, 230.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3373, 3287, 2956, 2927, 2869, 1740, 1672, 1511, 1461, 1368, 1211, 1145, 1090, 1045, 1019, 952, 921, 849, 730, 647, 589, 550, 495.

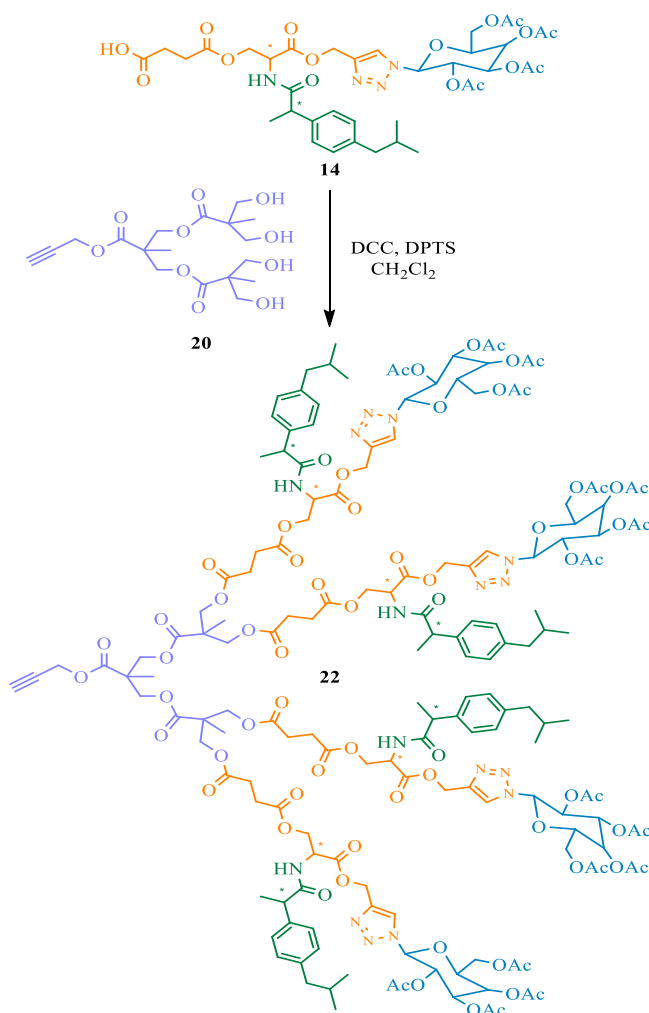
**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.883-0.896 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(17) ), 1.253-1.272 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(42)), 1.449-1.513 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(25)), 1.812-1.868 (m, 8H, CH<sub>2</sub>(18), CH<sub>3</sub>(7)), 2.015-2.045 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(3,1)), 2.235 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(5)), 2.407-2.569 (m, 13H, CH<sub>2</sub>(19), CH<sub>2</sub>(34), CH<sub>2</sub>(35), CH<sub>3</sub>(7)), 3.582-3.641 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(24)), 4.126-4.426 (m, 14H, CH<sub>2</sub>(11), CH<sub>2</sub>(28), CH<sub>2</sub>(43), CH<sub>2</sub>(12)), 4.715-4.720 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(39)), 4.823-4.855 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(27)), 5.202-5.336 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(30), CH<sub>2</sub>(14)), 5.505-5.563 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(13,15)), 5.842-5.868 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(16)), 6.376-6.493 (m, 2H, NH<sub>Amida</sub>), 7.093-7.132 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(22)), 7.188-7.238 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(21)), 7.869-7.930 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(32)).

**RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.6 (CH<sub>3</sub>(42)), 18.5 (CH<sub>3</sub>(25)), 20.2 (CH<sub>3</sub>(7)), 20.5 (CH<sub>3</sub>(3,1)), 20.7 (CH<sub>3</sub>(5)), 22.4 (CH<sub>3</sub>(17)), 28.6 (CH<sub>2</sub>(35)), 28.7 (CH<sub>2</sub>(34)), 30.2 (CH<sub>2</sub>(18)), 45.0 (CH<sub>2</sub>(19)), 46.3 (CH<sub>2</sub>(24)), 46.3 (C<sub>41</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>(27)), 52.7 (CH<sub>2</sub>(39)), 58.6 (CH<sub>2</sub>(30)), 61.2 (CH<sub>2</sub>(11)), 63.6 (CH<sub>2</sub>(28)), 65.6 (CH<sub>2</sub>(43)), 66.8 (CH<sub>2</sub>(13)), 67.9 (CH<sub>2</sub>(15)), 70.7 (CH<sub>2</sub>(14)), 74.1 (CH<sub>2</sub>(12)), 75.5 (CH<sub>2</sub>(37)), 77.2 (C<sub>38</sub>), 86.3 (CH<sub>2</sub>(16)), 122.6 (CH<sub>2</sub>(32)), 127.4 (CH<sub>2</sub>(21)), 129.5 (CH<sub>2</sub>(22)), 138.0 (C<sub>23</sub>), 140.7 (C<sub>20</sub>), 142.7 (C<sub>31</sub>), 169.2 (C=O<sub>8</sub>), 169.8 (C=O<sub>6</sub>), 170.0 (C=O<sub>4</sub>), 170.4 (C=O<sub>2</sub>), 171.6 (C=O<sub>36</sub>), 171.7 (C=O<sub>29</sub>), 171.9 (C=O<sub>40</sub>), 174.3 (C=O<sub>33</sub>), 174.5 (C=O<sub>26</sub>).

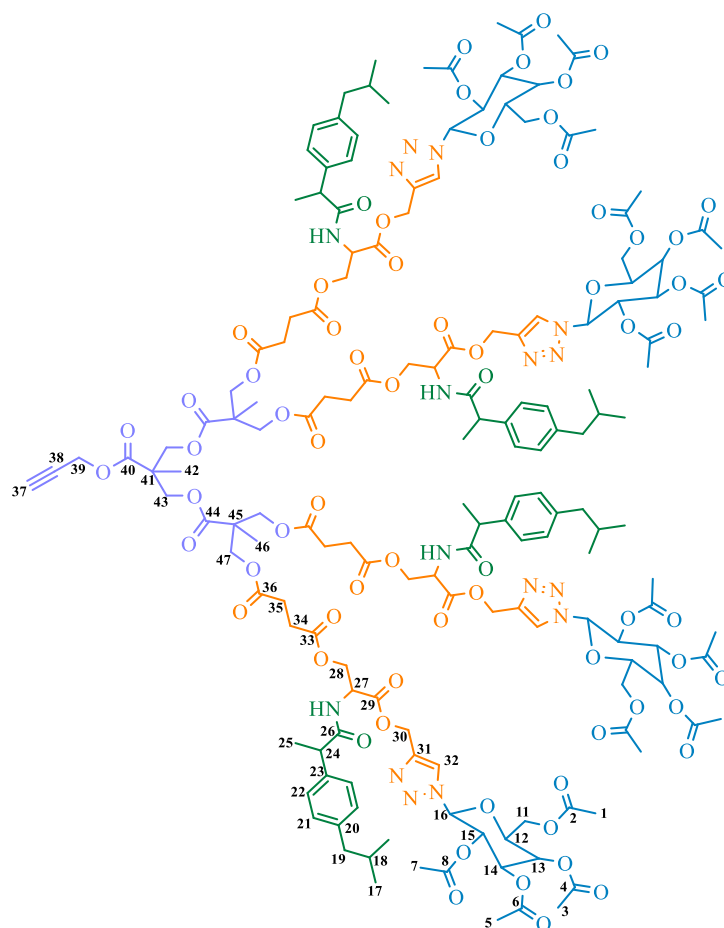
**Masas (MALDI-TOF):** 1747 [M<sup>+</sup>].

### 5.13. Síntesis del dendrón de G2.0 22.

Se disolvió el tetraol **20**, 50 mg (0.123 mmol) en diclorometano (10 mL) con agitación en un matraz bola. En seguida se adicionó el ácido **14**, 600 mg (0.745 mmol) además de 4-(dimetilamino)piridinio 4-toluenosulfonato (DPTS), 0.219 g (0.745 mmol). Finalmente se adicionó *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 230 mg (1.11 mmol) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente por una noche. Una vez completada la reacción (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina), se filtró a vacío y el filtrado se evaporo para disolver en AcOEt y filtrar nuevamente, posteriormente el filtrado se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada ( 3 x 15 mL). Se separo la fase orgánica, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto **22** puro como un sólido blanco.



Esquema 13. Síntesis del compuesto **22**.



**Figura 12.** Estructura dendrón galactosa G2.0.

**Rendimiento:** 395 mg (0.111 mmol). 90.0%.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 232.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3329, 2957, 1738, 1675, 1512, 1461, 1367, 1211, 1147, 1044, 953, 923, 848, 651, 589, 550, 496.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.884-0.902 (m, 24H, CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 1.241-1.291 (m, 9H, CH<sub>3</sub>(<sub>42</sub>), CH<sub>3</sub>(<sub>46</sub>)), 1.453-1.499 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(<sub>25</sub>)), 1.798-1.897 (m, 16H, CH(<sub>18</sub>), CH<sub>3</sub>(<sub>7</sub>)), 2.018-2.046 (m, 24H, CH<sub>3</sub>(<sub>3,1</sub>)), 2.228 (s, 12H, CH<sub>3</sub>(<sub>5</sub>)), 2.435-2.607 (m, 25H, CH<sub>2</sub>(<sub>19</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>34</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>35</sub>), CH(<sub>37</sub>)), 3.572-3.641 (m, 4H, CH(<sub>24</sub>)), 4.128-4.458 (m, 32H, CH<sub>2</sub>(<sub>11</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>28</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>43</sub>), CH<sub>2</sub>(<sub>47</sub>), CH(<sub>12</sub>)), 4.719-4.724 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)), 4.812-4.918 (m, 4H, CH(<sub>27</sub>)), 5.192-5.341 (m, 12H, CH<sub>2</sub>(<sub>30</sub>), CH(<sub>14</sub>)), 5.504-5.872 (m, 8H, CH(<sub>13,15</sub>)),

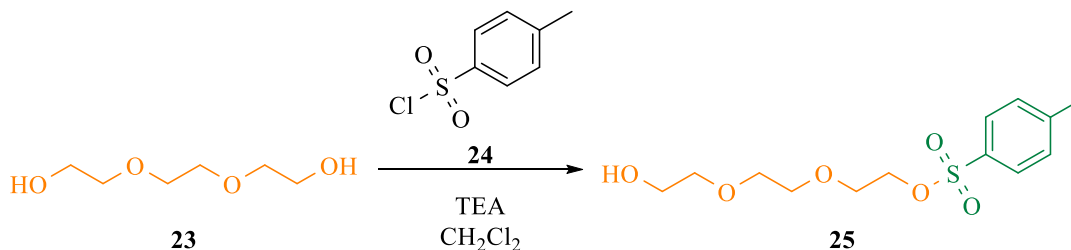
5.853-5.872 (m, 4H, CH<sub>(16)</sub>), 6.372-6.479 (m, 4H, NH<sub>Amida</sub>), 7.090-7.127 (m, 8H, CH<sub>(22)</sub>), 7.184-7.239 (m, 8H, CH<sub>(21)</sub>), 7.869-7.955 (m, 4H, CH<sub>(32)</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.8 (CH<sub>3(42,46)</sub>), 18.3 (CH<sub>3(25)</sub>), 20.2 (CH<sub>3(7)</sub>), 20.5 (CH<sub>3(3,1)</sub>), 20.7 (CH<sub>3(5)</sub>), 22.4 (CH<sub>3(17)</sub>), 28.7 (CH<sub>2(3)</sub>), 29.0 (CH<sub>2(35)</sub>), 29.3 (CH<sub>2(34)</sub>), 30.2 (CH<sub>(18)</sub>), 45.0 (CH<sub>2(19)</sub>), 46.3 (CH<sub>(24)</sub>), 46.4 (C<sub>(41)</sub>), 46.7 (C<sub>(45)</sub>), 51.6 (CH<sub>(27)</sub>), 52.8 (CH<sub>2(39)</sub>), 58.3 (CH<sub>2(30)</sub>), 61.2 (CH<sub>2(11)</sub>), 63.6 (CH<sub>2(28)</sub>), 64.0 (CH<sub>2(47)</sub>), 65.5 (CH<sub>2(43)</sub>), 66.8 (CH<sub>(13)</sub>), 68.0 (CH<sub>(15)</sub>), 70.6 (CH<sub>(14)</sub>), 74.2 (CH<sub>(12)</sub>), 75.7 (CH<sub>(37)</sub>), 77.3 (C<sub>(38)</sub>), 86.4 (CH<sub>(16)</sub>), 122.6 (CH<sub>(32)</sub>), 127.3 (CH<sub>(21)</sub>), 129.5 (CH<sub>(22)</sub>), 138.2 (C<sub>(23)</sub>), 140.7 (C<sub>(20)</sub>), 142.7 (C<sub>(31)</sub>), 169.1 (C=O<sub>(8)</sub>), 169.8 (C=O<sub>(6)</sub>), 170.0 (C=O<sub>(4)</sub>), 170.4 (C=O<sub>(2)</sub>), 171.4 (C=O<sub>(36)</sub>), 171.8 (C=O<sub>(29)</sub>), 172.0 (C=O<sub>(40,44)</sub>), 174.5 (C=O<sub>(33)</sub>), 174.7 (C=O<sub>(26)</sub>).

**Masas (MALDI-TOF):** 3578 [M<sup>+</sup> + Na<sup>+</sup>].

#### 5.14. Síntesis del derivado de trietilenglicol tosilado 25.

Se disolvió trietilenglicol (TEG) **23**, 11.8 g (78.7 mmol) en 10 mL de diclorometano seco, la solución se colocó en baño de hielo y se adicionó trietilamina (TEA), 1.2 g (11.8 mmol). Posteriormente se adicionó cloruro de *p*-toluensulfonilo **24**, 1.5 g (7.8 mmol) en pequeñas porciones en un lapso de 3 minutos. Finalmente la reacción se colocó en atmosfera de nitrógeno y se dejó a temperatura ambiente por una noche. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se lavó con agua (3 x 10 mL), la fracción acuosa se volvió a extraer con diclorometano, ambas fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar 2.4 g de material crudo. El producto obtenido se purificó por columna con sílica 70-230 y se eluyó con una mezcla AcOEt/MetOH 80:20 para obtener el compuesto **25** puro como un aceite amarillo pálido.



**Esquema 14.** Síntesis del compuesto **25**.

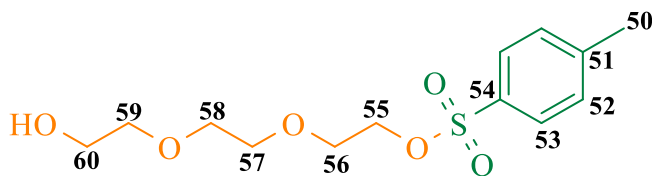


Figura 13. Estructura trietilenglicol monotosilado.

**Rendimiento:** 2.2 g (7.2 mmol). 91.8 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 273, 262, 234.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3451, 2871, 1597, 1451, 1351, 1291, 1247, 1188, 1173, 1120, 1095, 1065, 1010, 915, 815, 772, 705, 689, 661, 582, 552, 468.

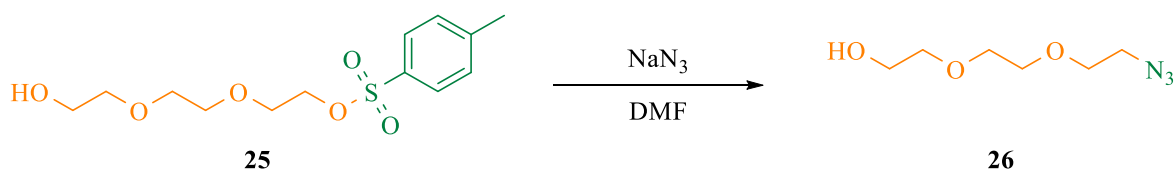
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 2.447 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>50</sub>)), 3.559-3.583 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>60</sub>)), 3.606 (s, 4H, CH<sub>2</sub>(<sub>58,59</sub>)), 3.687-3.721 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(<sub>57,56</sub>)), 4.156-4.180 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>55</sub>)), 7.348 (d, 2H, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, CH(<sub>52</sub>)), 7.986 (d, 2H, *J*<sub>1</sub> = 8.4 Hz, CH(<sub>53</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 21.6 (CH<sub>3</sub>(<sub>50</sub>)), 61.8 (CH<sub>2</sub>(<sub>57</sub>)), 68.7 (CH<sub>2</sub>(<sub>56</sub>)), 69.2 (CH<sub>2</sub>(<sub>55</sub>)), 70.3 (CH<sub>2</sub>(<sub>59</sub>)), 70.8 (CH<sub>2</sub>(<sub>58</sub>)), 72.5 (CH<sub>2</sub>(<sub>60</sub>)), 128.0 (CH(<sub>53</sub>)), 129.9 (CH(<sub>52</sub>)), 132.9 (C(<sub>51</sub>)), 144.9 (C(<sub>54</sub>)).

**Masas (DART m/z):** 305 [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].

### 5.15. Síntesis del derivado de TEG con azida 26.

Se disolvió trietilenglicol monotosilado **25**, 1.8 g (5.91mmol) en 6 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) seca, además se adicionó azida de sodio, 500 mg (7.68 mmol) para finalmente dejar la reacción a temperatura ambiente por 24 h. Después, la mezcla de reacción se retiró, se evaporó el exceso de disolvente y el remanente se disolvió en AcOEt para lavarse con agua (2 x 15mL) y salmuera (2 x 15 mL). Finalmente la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío lavando con tolueno para dar el compuesto **26** puro como un aceite ligeramente amarillo.



**Esquema 15.** Síntesis del compuesto **26**.



**Figura 14.** Estructura trietilenglicol con azida terminal.

**Rendimiento:** 900 mg (5.13 mmol). 86.8 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 283, 235.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3428, 2868, 2095, 1737, 1665, 1443, 1346, 1283, 1116, 1063, 931, 885, 850, 826, 643, 555, 503.

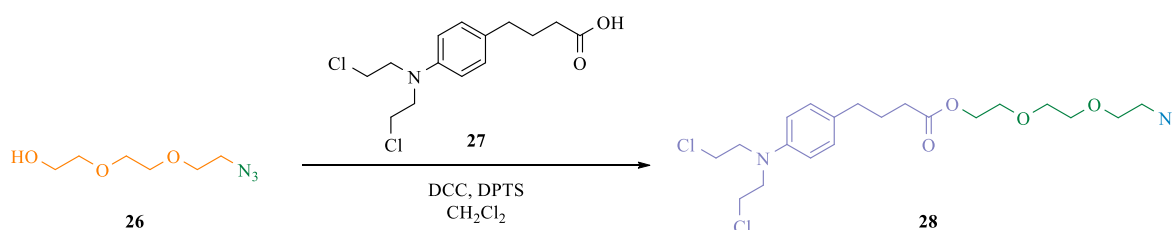
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 2.383 (s, 1H, OH), 3.393-3.418 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(55)), 3.611-3.633 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(56)), 3.678-3.703 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(57,58,59)), 3.732-3.755 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(60)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 50.7 (CH<sub>2</sub>(55)), 61.8 (CH<sub>2</sub>(60)), 70.1 (CH<sub>2</sub>(57)), 70.4(CH<sub>2</sub>(58)), 70.7 (CH<sub>2</sub>(59)), 72.6 (CH<sub>2</sub>(56)).

**Masas (DART m/z):** 176 [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].

### 5.16. Síntesis del derivado conjugado de Clorambucilo **28**.

Se disolvió el derivado con azida **26**, 316 mg (1.80 mmol) en diclorometano (5 mL) con agitación en un matraz bola. En seguida se adicionó clorambucilo **27**, 0.500 g (1.64 mmol) además de 4-(dimetilamino)piridinio 4-toluenosulfonato (DPTS), 483 mg (1.64 mmol). Finalmente cuando la mezcla de reacción se homogenizó, se adicionó *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 0.508 g (2.46 mmol) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente por una noche. Una vez completada la reacción (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina), se filtró a vacío y el filtrado se evaporó para disolver en AcOEt y filtrar nuevamente, posteriormente el filtrado se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (3 x 15 mL). Se separó la fase orgánica, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto crudo. El producto obtenido se purificó por columna con sílica 70-230 y se eluyó con una mezcla Hexano/ AcOEt 90:10 y posteriormente Hexano/AcOEt 80:20 para obtener el compuesto **28** puro como un aceite amarillo pálido.



Esquema 16. Síntesis del compuesto **28**.

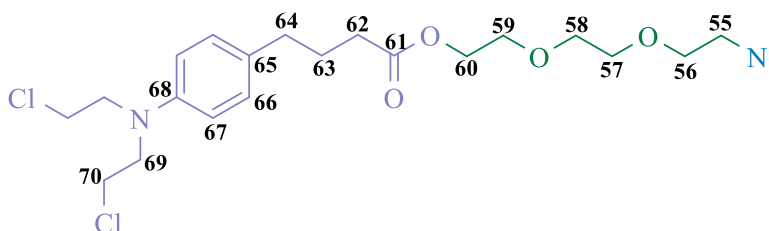


Figura 15. Estructura dendrón con clorambucilo.



**Rendimiento:** 720 mg (1.56 mmol). 95.0%.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 303, 260.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2923, 2867, 2100, 1731, 1614, 1568, 1518, 1444, 1385, 1349, 1277, 1245, 1179, 1119, 1054, 962, 920, 852, 802, 741, 658, 605, 555, 510, 432.

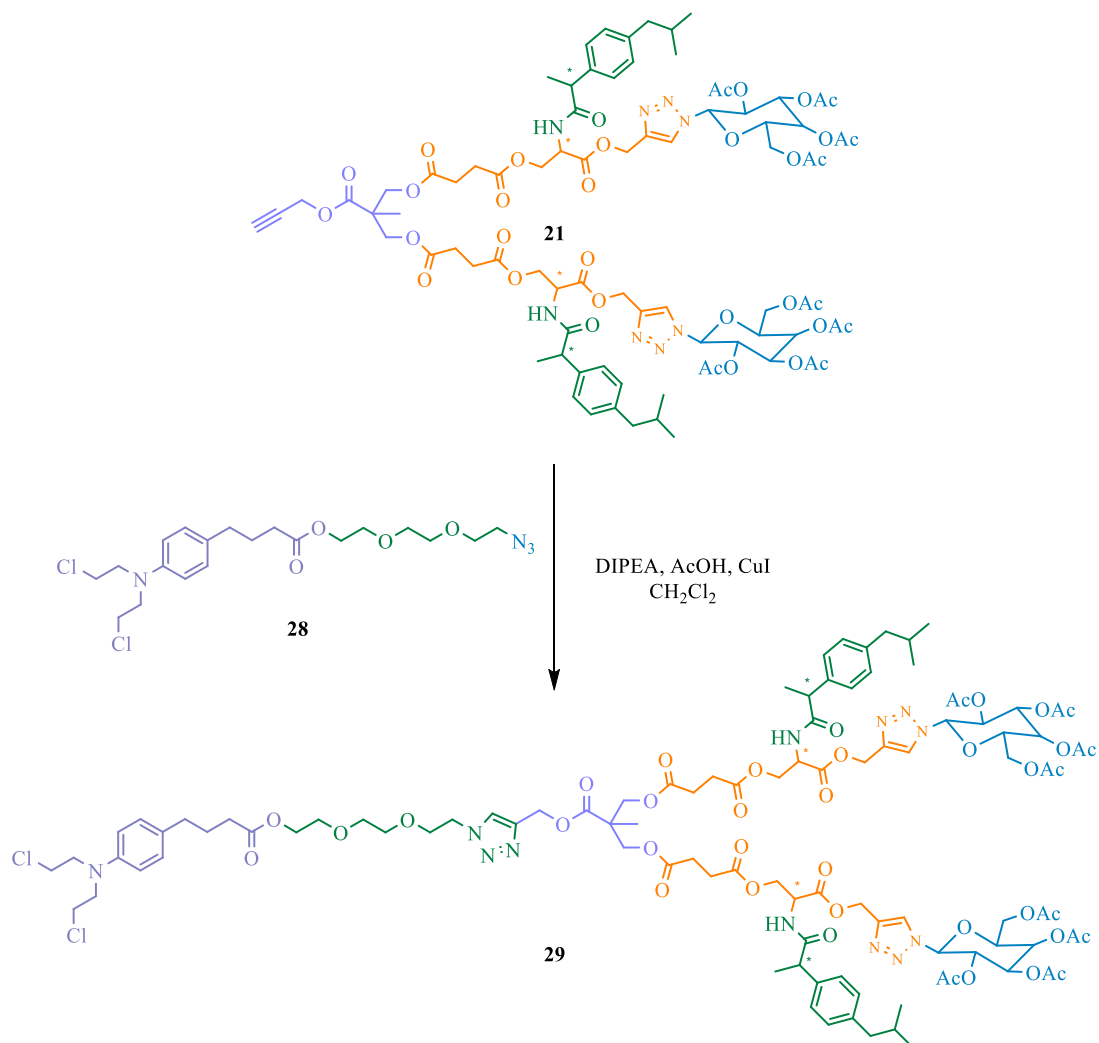
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.907 (quin, 2H, *J*<sub>1</sub>= 7.6 Hz, CH<sub>2(63)</sub>), 2.349 (t, 2H, *J*<sub>1</sub>= 7.6 Hz, CH<sub>2(62)</sub>), 2.559 (t, 2H, *J*<sub>1</sub>= 7.6 Hz, CH<sub>2(64)</sub>), 3.358-3.392 (m, 2H, CH<sub>2(55)</sub>), 3.598-3.726 (m, 16H, CH<sub>2(56,57,58,59)</sub>, CH<sub>2(69,70)</sub>), 4.221-4.245 (m, 2H, CH<sub>2(60)</sub>), 6.630 (d, 2H, *J*<sub>1</sub>= 8.8 Hz, CH<sub>(67)</sub>), 7.068 (d, 2H, *J*<sub>1</sub>= 8.8 Hz CH<sub>(66)</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 26.7 (CH<sub>2(63)</sub>), 33.5 (CH<sub>2(62)</sub>), 34.0 (CH<sub>2(64)</sub>), 40.5 (CH<sub>2(70)</sub>), 50.7 (CH<sub>2(55)</sub>), 53.7 (CH<sub>2(69)</sub>), 63.4 (CH<sub>2(60)</sub>), 69.3-70.7 (CH<sub>2(56,57,58,59)</sub>), 112.3 (CH<sub>(67)</sub>), 129.7 (CH<sub>(66)</sub>), 144.3 (C<sub>(68)</sub>), 171.1 (C<sub>(65)</sub>), 173.6 (C=O<sub>(61)</sub>).

**Masas (DART m/z):** 461 [M<sup>+</sup>].

### 5.17. Síntesis del dendrímero Janus de G1.0 29.

Se disolvió CuI, 5 mg (0.026 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) en presencia de *N, N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 0.01 mL (0.057 mmol), AcOH glacial, 3 mL (0.057 mmol), la mezcla anterior se mantuvo en agitación hasta su homogenización, posteriormente se adicionó el dendrón de primera generación con ibuprofeno **21**, 0.5 g (0.286 mmol) y el compuesto derivado del clorambucilo con azida **28**, 132 mg (0.286 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina). La mezcla de reacción adquirió un color azul verdoso, se evaporó el exceso de disolvente, el remanente se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución de amoníaco acuoso (4 x 5mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por columna (AcOEt/ Hexano 80:20) para dar el compuesto **29** como un sólido blanco.



Esquema 17. Síntesis del compuesto 29.

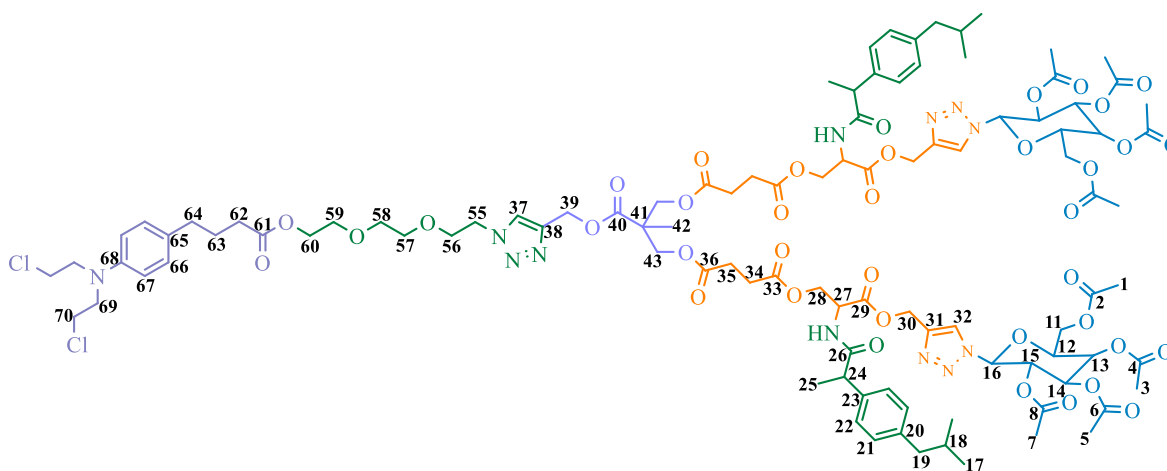


Figura 16. Estructura dendrímico G1.0 con ibuprofeno y clorambucilo.

**Rendimiento:** 380 mg (0.172 mmol). 60.1 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 303, 260.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2923, 2867, 2100, 1731, 1614, 1568, 1518, 1444, 1385, 1349, 1277, 1245, 1179, 1119, 1054, 962, 920, 852, 802, 741, 658, 605, 555, 510, 432.

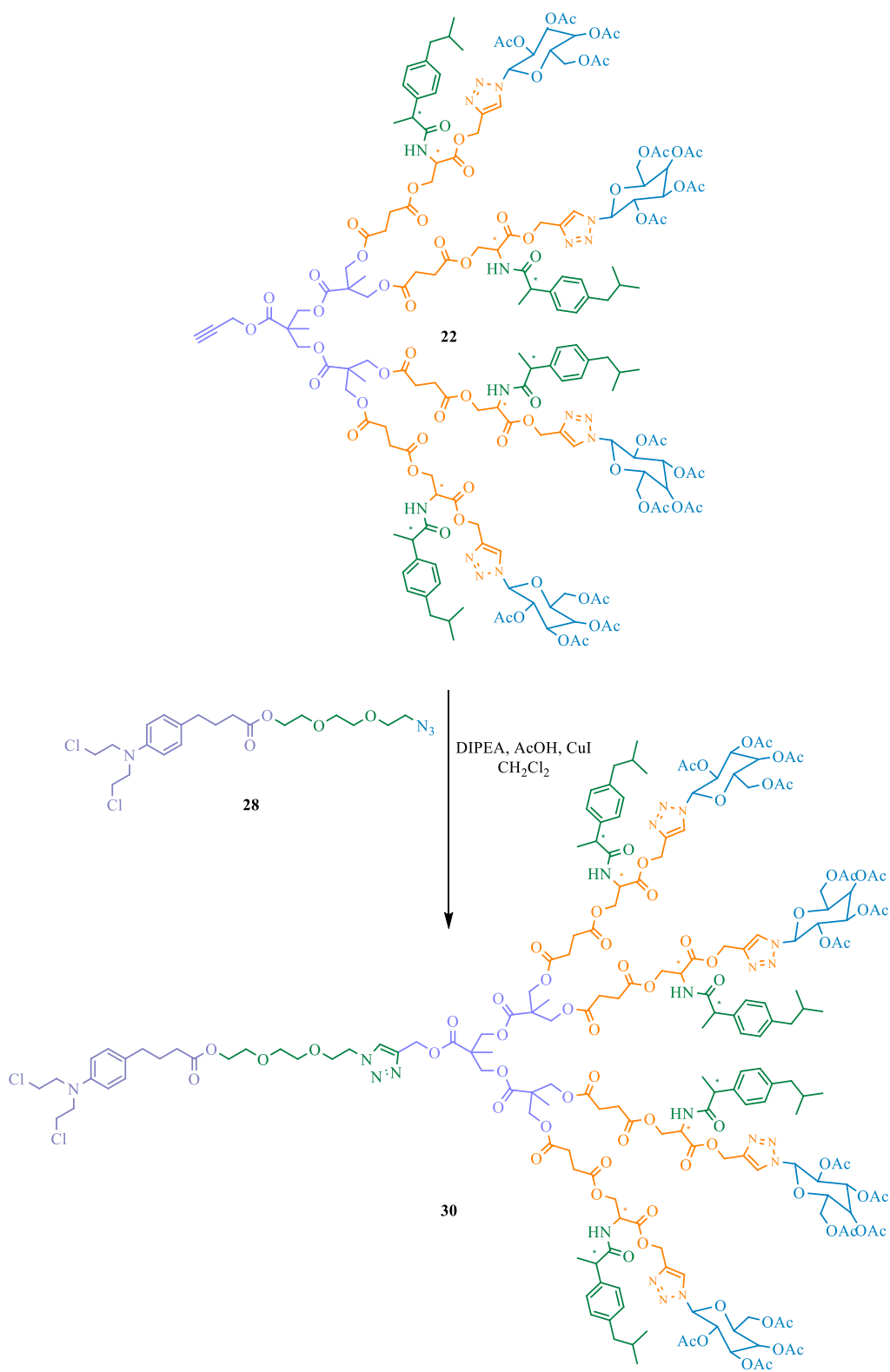
**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.879-0.896 (m, 12H, CH<sub>3(17)</sub>), 1.225-1.253 (m, 3H, CH<sub>3(42)</sub>), 1.481-1.495 (m, 6H, CH<sub>3(25)</sub>), 1.827-1.911 (m, 10H, CH<sub>(18)</sub>, CH<sub>3(7)</sub>, CH<sub>2(63)</sub>), 2.013-2.040 (m, 12H, CH<sub>3(3,1)</sub>), 2.232 (s, 6H, CH<sub>3(5)</sub>), 2.324-2.565 (m, 16H, CH<sub>2(19)</sub>, CH<sub>2(34)</sub>, CH<sub>2(35)</sub>, CH<sub>2(62,64)</sub>), 3.602-3.713 (m, 14H, CH<sub>2(57,58,59)</sub>, CH<sub>2(69,70)</sub>), 3.842-3.868 (m, 2H, CH<sub>2(56)</sub>), 4.124-4.434 (m, 16H, CH<sub>2(11)</sub>, CH<sub>(12)</sub>, CH<sub>2(28)</sub>, CH<sub>2(43)</sub>, CH<sub>2(60)</sub>), 4.495-4.546 (m, 2H, CH<sub>2(55)</sub>), 4.818-4.850 (m, 2H, CH<sub>(27)</sub>), 5.197-5.335 (m, 8H, CH<sub>(14)</sub>, CH<sub>2(30)</sub>, CH<sub>2(39)</sub>), 5.510-5.559 (m, 4H, CH<sub>(13,15)</sub>), 5.845-5.873 (m, 2H, CH<sub>(16)</sub>), 6.454-6.562 (m, 2H, NH<sub>Amida</sub>), 6.615-6.633 (m, 2H, CH<sub>(67)</sub>), 7.052-7.119 (m, 6H, CH<sub>(22)</sub>, CH<sub>(66)</sub>), 7.184-7.223 (m, 4H, CH<sub>(21)</sub>), 7.791-7.811 (m, 1H, CH<sub>(37)</sub>), 7.870-7.933 (m, 2H, CH<sub>(32)</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.7 (CH<sub>3(42)</sub>), 18.6 (CH<sub>3(25)</sub>), 20.2 (CH<sub>3(7)</sub>), 20.5 (CH<sub>3(1)</sub>), 20.7 (CH<sub>3(3)</sub>), 22.4 (CH<sub>3(5,17)</sub>), 26.7 (CH<sub>2(63)</sub>), 28.5 (CH<sub>2(35)</sub>), 28.7 (CH<sub>2(34)</sub>), 30.2 (CH<sub>(18)</sub>), 33.5 (CH<sub>2(62)</sub>), 33.9 (CH<sub>2(64)</sub>), 40.5 (CH<sub>2(70)</sub>), 45.0 (CH<sub>2(19)</sub>), 46.3 (CH<sub>(24)</sub>), 46.3 (C<sub>(41)</sub>), 51.7 (CH<sub>(27)</sub>), 53.6 (CH<sub>2(69)</sub>), 58.3 (CH<sub>2(39)</sub>), 58.5 (CH<sub>2(30)</sub>), 61.2 (CH<sub>2(11)</sub>), 63.6 (CH<sub>2(28)</sub>), 65.6 (CH<sub>2(43)</sub>), 66.8 (CH<sub>(13)</sub>), 67.9 (CH<sub>(15)</sub>), 69.2-69.4 (CH<sub>2(55,56,57)</sub>), 70.4-70.5 (CH<sub>2(58,59)</sub>), 70.7 (CH<sub>(14)</sub>), 74.1 (CH<sub>(12)</sub>), 86.3 (CH<sub>(16)</sub>), 112.2 (CH<sub>(67)</sub>), 122.6 (CH<sub>(32)</sub>), 125.2 (CH<sub>(37)</sub>), 127.3 (CH<sub>(21)</sub>), 129.5 (CH<sub>(22)</sub>), 129.7 (CH<sub>(66)</sub>), 138.2 (C<sub>(23)</sub>), 140.7 (C<sub>(20)</sub>), 142.0 (C<sub>(38)</sub>), 142.7 (C<sub>(31)</sub>), 144.3 (C<sub>(68)</sub>), 169.1 (C<sub>(65)</sub>), 169.2 (C=O<sub>(8)</sub>), 169.8 (C=O<sub>(6)</sub>), 170.0 (C=O<sub>(4)</sub>), 170.3 (C=O<sub>(2)</sub>), 171.0 (C=O<sub>(29)</sub>), 171.7 (C=O<sub>(36)</sub>), 172.5 (C=O<sub>(40)</sub>), 173.5 (C=O<sub>(61)</sub>), 174.4 (C=O<sub>(33)</sub>), 174.5 (C=O<sub>(26)</sub>).

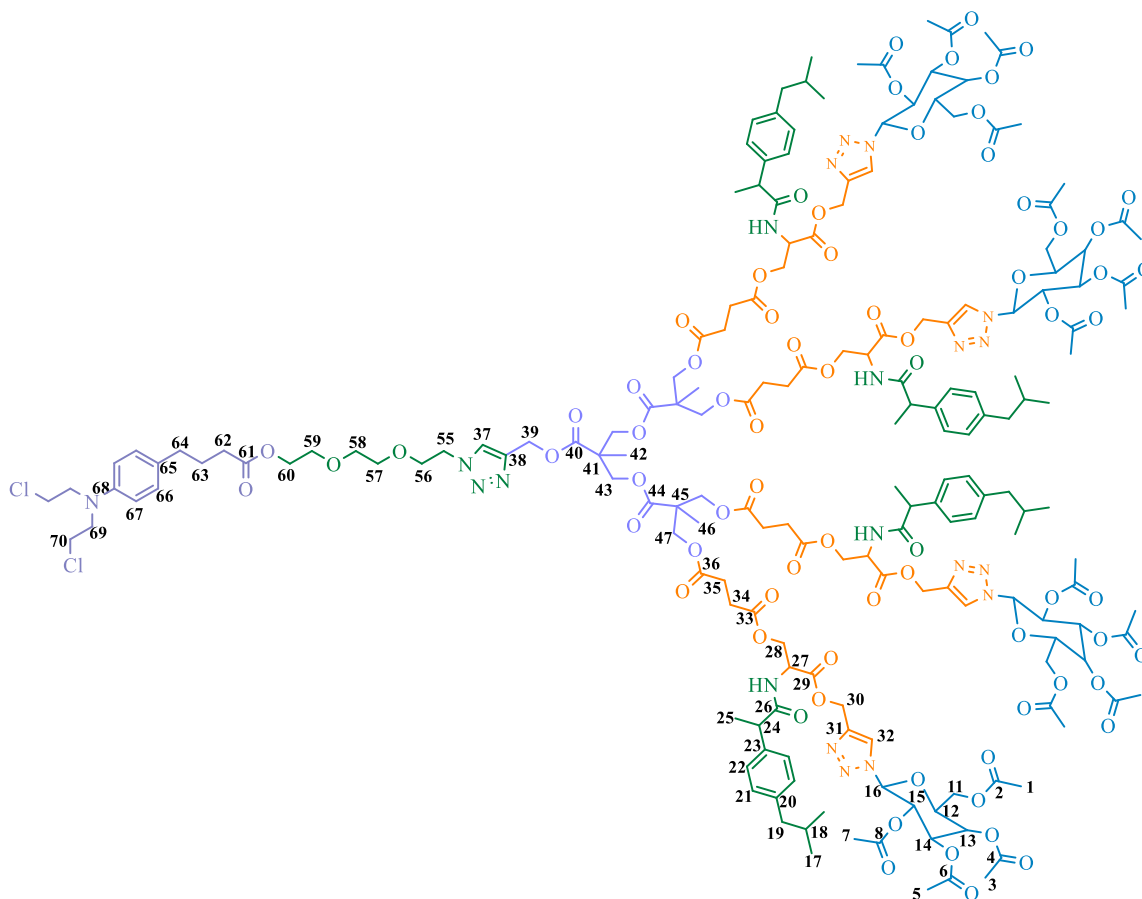
**Masas (MALDI-TOF):** 2231 [M<sup>+</sup> + Na<sup>+</sup>].

### 5.18. Síntesis del dendrímero Janus de G2.0 **30**.

Se disolvió CuI, 4.3 mg (0.022 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) en presencia de *N, N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 7.8 mL (0.045 mmol), AcOH glacial, 2.6 mL (0.045 mmol), la mezcla anterior se mantuvo en agitación hasta su homogenización, posteriormente se adicionó el dendrón de segunda generación con ibuprofeno **22**, 0.8 g (0.225 mmol) y el compuesto derivado del clorambucilo con azida **28**, 104 mg (0.225 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (el avance de la reacción se monitorio por cromatografía en capa fina). La mezcla de reacción adquirió un color azul verdoso, se evaporó el exceso de disolvente, el remanente se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución de amoniaco acuoso (4 x 5mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por columna (AcOEt/ Hexano 80:20) para dar el compuesto **30** como un líquido ligeramente amarillo.



Esquema 18. Síntesis del compuesto 30.



**Figura 17.** Estructura dendrímico G2.0 con ibuprofeno y clorambucilo.

**Rendimiento:** 781 mg (0.195 mmol). 86.5 %.

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 304, 260, 231.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2957, 2934, 2869, 1737, 1680, 1518, 1458, 1369, 1227, 1126, 1048, 1018, 952, 922, 897, 845, 804, 738, 637, 602, 549, 495, 429.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.875-0.896 (m, 24H, CH<sub>3</sub>(17) ), 1.239-1.254 (m, 9H, CH<sub>3</sub>(42,46)), 1.475-1.502 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(25)), 1.841-1.861 (m, 18H, CH(18), CH<sub>3</sub>(7), CH<sub>2</sub>(63)), 2.012-2.039 (m, 24H, CH<sub>3</sub>(3,1)), 2.229 (s, 12H, CH<sub>3</sub>(5)), 2.410-2.574 (m, 28H, CH<sub>2</sub>(19), CH<sub>2</sub>(34), CH<sub>2</sub>(35), CH<sub>2</sub>(62,64)), 3.454-3.872 (m, 16H, CH<sub>2</sub>(56,57,58,59), CH<sub>2</sub>(69,70)), 4.125-4.413 (m, 34H, CH<sub>2</sub>(11), CH(12), CH<sub>2</sub>(28), CH<sub>2</sub>(43,47), CH<sub>2</sub>(60)), 4.819-4.841 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(55,27)), 5.175-5.336 (m, 14H, CH(14), CH<sub>2</sub>(30), CH<sub>2</sub>(39)), 5.509-5.561 (m, 8H,

CH<sub>(13,15)</sub>), 5.858-5.889 (m, 4H, CH<sub>(16)</sub>), 6.425-6.735 (m, 6H, NH<sub>Amida</sub>, CH<sub>(67)</sub>), 7.056-7.124 (m, 10H, CH<sub>(22)</sub>, CH<sub>(66)</sub>), 7.185-7.233 (m, 8H, CH<sub>(21)</sub>), 7.803-7.933 (m, 3H, CH<sub>(32,37)</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.4 (CH<sub>3(42)</sub>), 17.7 (CH<sub>3(46)</sub>), 18.5 (CH<sub>3(25)</sub>), 20.2 (CH<sub>3(7)</sub>), 20.5 (CH<sub>3(1)</sub>), 20.7 (CH<sub>3(3)</sub>), 22.4 (CH<sub>3(5,17)</sub>), 26.7 (CH<sub>2(63)</sub>), 28.5 (CH<sub>2(35)</sub>), 28.6 (CH<sub>2(34)</sub>), 30.2 (CH<sub>(18)</sub>), 33.5 (CH<sub>2(62)</sub>), 33.9 (CH<sub>2(64)</sub>), 40.5 (CH<sub>2(70)</sub>), 45.0 (CH<sub>2(19)</sub>), 46.3 (CH<sub>(24,41)</sub>), 46.7 (C<sub>(45)</sub>), 51.7 (CH<sub>(27)</sub>), 53.6 (CH<sub>2(69)</sub>), 58.5 (CH<sub>2(39,30)</sub>), 61.1 (CH<sub>2(11)</sub>), 63.7 (CH<sub>2(28)</sub>), 65.4 (CH<sub>2(43)</sub>), 65.8 (CH<sub>2(47)</sub>), 66.8 (CH<sub>(13)</sub>), 68.0 (CH<sub>(15)</sub>), 69.2 (CH<sub>2(55,56,57)</sub>), 70.4-70.7 (CH<sub>2(58,59)</sub>), 70.7 (CH<sub>(14)</sub>), 74.0 (CH<sub>(12)</sub>), 86.2 (CH<sub>(16)</sub>), 112.3 (CH<sub>(67)</sub>), 122.6 (CH<sub>(32)</sub>), 125.2 (CH<sub>(37)</sub>), 127.3 (CH<sub>(21)</sub>), 129.5 (CH<sub>(22)</sub>), 129.7 (CH<sub>(66)</sub>), 138.2 (C<sub>(23)</sub>), 140.7 (C<sub>(20)</sub>), 142.7 (C<sub>(31,38)</sub>), 145.7 (C<sub>(68)</sub>), 169.1 (C<sub>(65)</sub>), 169.3 (C=O<sub>(8)</sub>), 169.8 (C=O<sub>(6)</sub>), 170.0 (C=O<sub>(4)</sub>), 170.3 (C=O<sub>(2)</sub>), 171.6 (C=O<sub>(29)</sub>), 171.8 (C=O<sub>(36)</sub>), 171.8 (C=O<sub>(40,44,61)</sub>), 174.5 (C=O<sub>(26,33)</sub>).

**Masas (MALDI-TOF):** 4013 [M<sup>+</sup>].

# **CAPÍTULO 6: ANÁLISIS Y RESULTADOS**



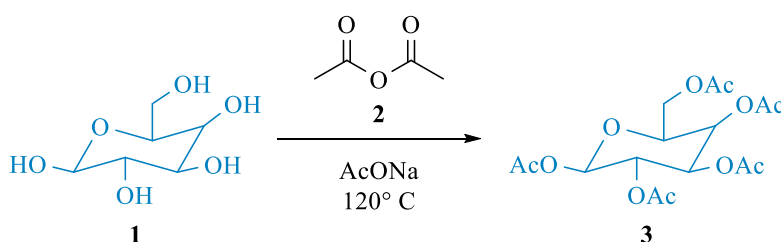


## 6. ANÁLISIS Y RESULTADOS

En el presente trabajo, se realizó la síntesis de dendrímeros tipo Janus funcionalizados con Ibuprofeno y Clorambucilo empleando un enfoque mixto, en el que primeramente por una vía divergente se realizó la síntesis de dos dendrones de G1.0 y G2.0 respectivamente funcionalizados con Ibuprofeno, por otro lado igualmente por una vía divergente se sintetizó un dendrón de G1.0 funcionalizado con Clorambucilo. Finalmente se realizó una reacción de acoplamiento de ambos dendrones para la obtención de los dendrímeros de G1.0 y G2.0 respectivamente.

### 6.1. Síntesis del derivado acetilado de la galactosa.

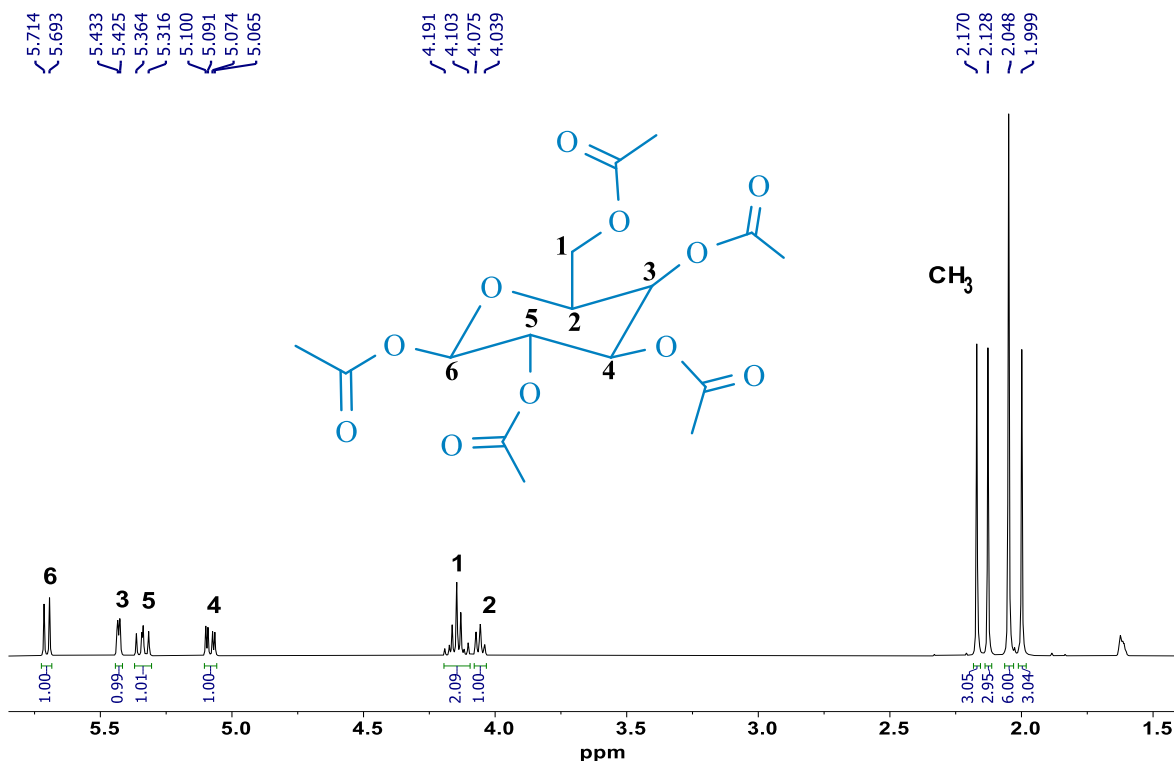
En primer lugar se procedió con la síntesis de la galactosa acetilada a partir de D-galactosa y anhídrido acético en presencia de acetato de sodio con calentamiento.



**Esquema 1.** Síntesis del derivado acetilado de galactosa **3**.

La galactosa acetilada **3** fue caracterizada inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 1 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **3**, en este espectro se observan 4 singuletes a 1.99, 2.048, 2.12 y 2.17 ppm, éstos corresponden a los metilos de los acetilos. De 4.03 a 4.07 ppm se observa un multiplete correspondiente al metino del anillo unido a  $\text{CH}_2$ . De 4.10 a 4.19 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos del metileno unido al anillo. De 5.06 a 5.10 ppm se observa un doble de dobles con constantes de acoplamiento  $J_1 = 10.4$  Hz y  $J_2 = 3.6$  Hz correspondientes al metino 4 del anillo de la galactosa. De 5.31 a 5.36 ppm se

observa un doble de dobles con constantes de acoplamiento de  $J_1= 10.8$  Hz y  $J_2= 8.4$  Hz correspondientes al metino 5 del anillo. De 5.42 a 5.43 ppm se observa un multiplete correspondiente al hidrogeno del metino 3 del mismo anillo. Finalmente de 5.69 a 5.71 ppm se observa un doblete con constante de acoplamiento  $J_1= 8.4$  Hz correspondiente al hidrogeno del metino 6 unido a dos oxígenos.

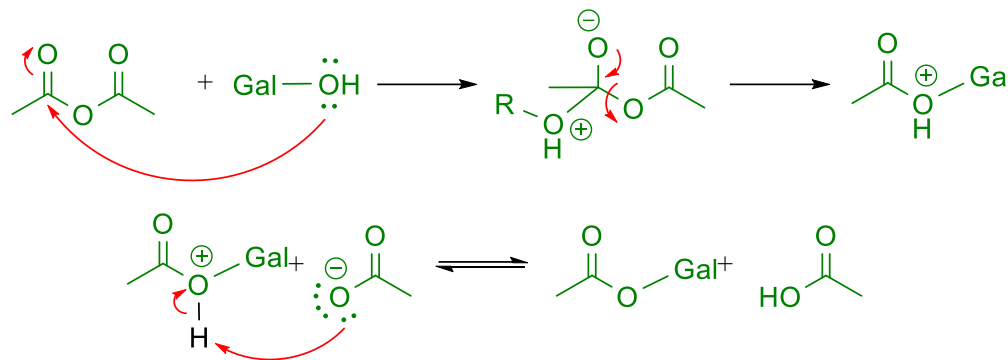


**Figura 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **3** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

La obtención del compuesto **3** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-Vis y espectrometría de masas.

### Mecanismo de reacción.

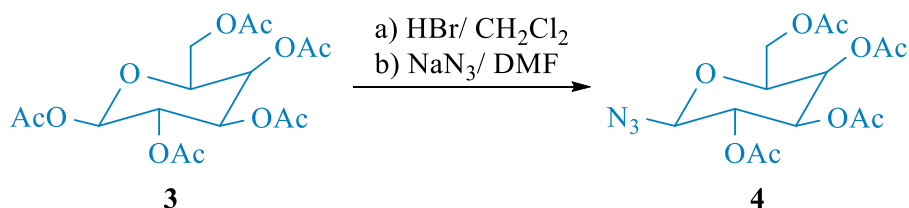
El mecanismo de reacción comienza con el ataque de los electrones del alcohol unido a la galactosa hacia el carbono del carbonilo del anhídrido acético formando un intermediario con el alcohol protonado y una carga negativa desplazada hacia el oxígeno, posteriormente un ion acetato ataca al hidrógeno protonado del alcohol para generar ácido acético y por otro lado la galactosa acetilada (Esquema 2).



**Esquema 2.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **3**.

### 6.2. Síntesis del derivado con azida de la galactosa acetilada.

Después de confirmar la obtención del compuesto **3** se procedió a realizar la síntesis del derivado acetilado con una azida. Para la síntesis del derivado con azida **4** inicialmente se hizo reaccionar el compuesto **3** con ácido bromhídrico en diclorometano para obtener el derivado halogenado. Posteriormente el derivado halogenado se hizo reaccionar con azida de sodio en DMF.



**Esquema 3.** Síntesis del derivado con azida de la galactosa acetilada **4**.

El derivado con azida **4** fue caracterizado inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 2 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **4** en este espectro se observan 4 singuletes de igual tamaño a diferencia del compuesto pasado en el que uno de estos singuletes integraba para la señal de dos acetilos. Del mismo modo se observa como las señales de los hidrógenos 1, 2, 3, 4 y 5 se mantienen aproximadamente en los mismos valores de desplazamiento como en el compuesto

3. Únicamente la señal correspondiente al hidrogeno 6 se ve desplazada ahora a menores ppm debido a su interacción con la azida en vez de con el acetilo.

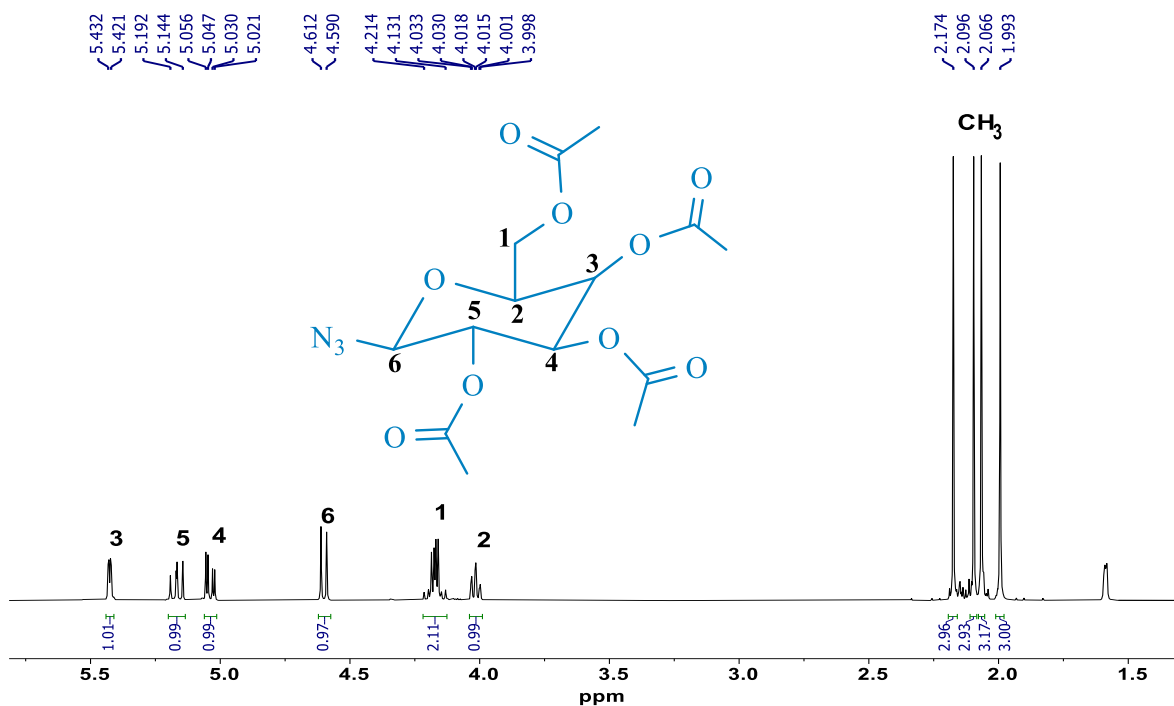
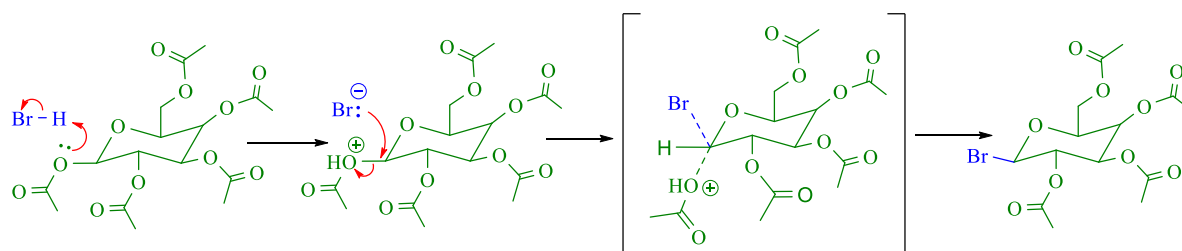


Figura 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 4 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

### Mecanismo de reacción.

#### Halogenación

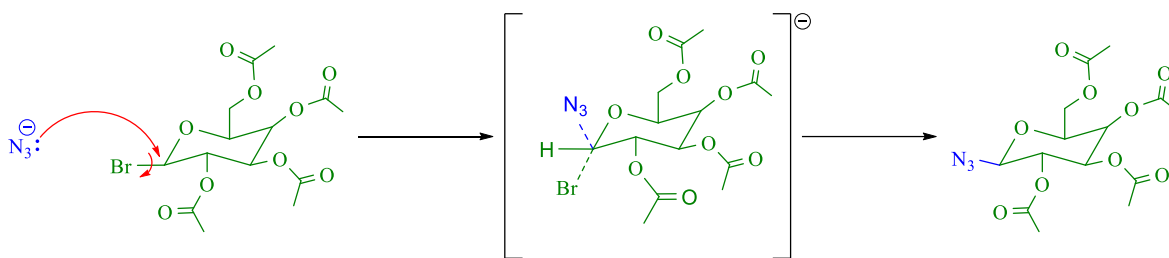
El mecanismo de reacción ocurre mediante una sustitución nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) por parte del bromo sobre el carbono unido al acetato, dando como resultado el derivado halogenado. El mecanismo se muestra a continuación (Esquema 4).



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 4.

## Sustitución

El mecanismo de reacción ocurre mediante una sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) por parte del grupo azida sobre el carbono unido al bromo, dando como resultado el compuesto **4** y bromuro de sodio. El mecanismo se muestra a continuación en el esquema **5**.

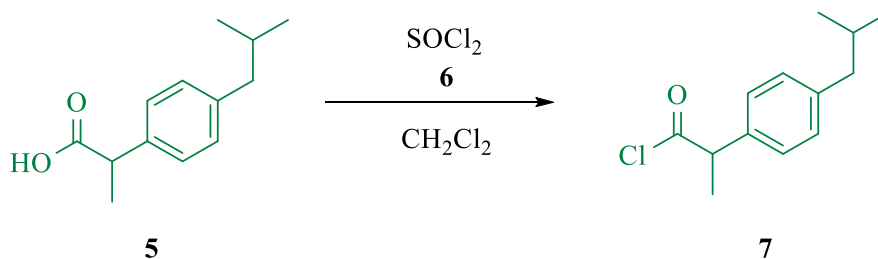


**Esquema 5.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **4**.

La obtención del compuesto **4** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-Vis y espectrometría de masas.

### 6.3. Síntesis del cloruro de acilo del ibuprofeno.

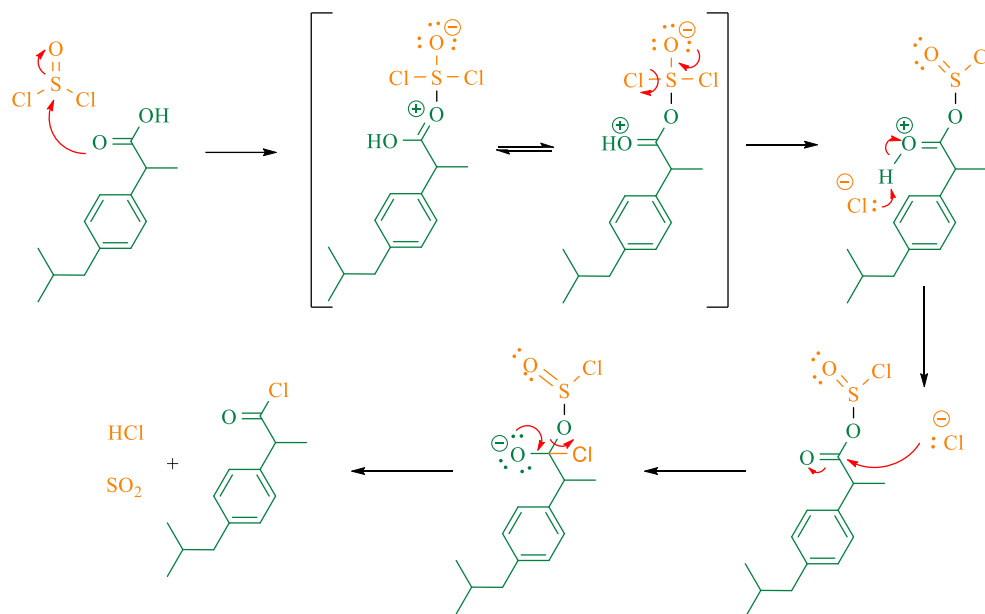
Por otro lado, se procedió con la síntesis del derivado de L-serina con ibuprofeno para lo cual se sintetizó primero el cloruro de acilo del ibuprofeno a partir de ibuprofeno y cloruro de tionilo en diclorometano.



**Esquema 6.** Síntesis del cloruro de acilo del ibuprofeno **7**.

### Mecanismo de reacción.

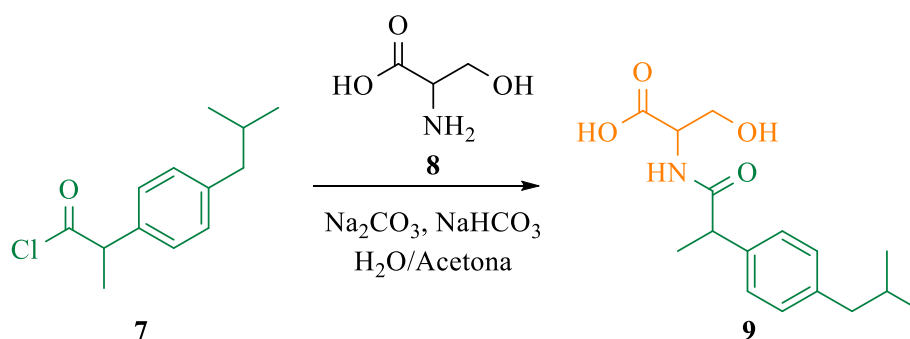
El mecanismo de la reacción consiste en el ataque nucleofílico del ácido carboxílico sobre el azufre del cloruro de tionilo, produciéndose un mecanismo de adición-eliminación que conduce al cloruro de acilo del ibuprofeno (Esquema 7).



**Esquema 7.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **7**.

### 6.4. Síntesis del derivado de ibuprofeno con L-serina.

Después de purificar el cloruro de acilo del ibuprofeno **7**, éste se hizo reaccionar con L-serina en una mezcla agua/acetona 2:1 manteniendo un buffer de bicarbonato/carbonato de sodio a pH = 9.



**Esquema 8.** Síntesis del derivado de ibuprofeno con L-serina **9**.

El compuesto **9** fue caracterizado inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 3 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado de la L-serina **9**, en este espectro se observa a 0.84 ppm un multiplete que corresponde a los metilos del isobutilo del ibuprofeno. A 1.43 ppm se observa un multiplete correspondiente al metilo quiral del ibuprofeno. A 1.75 ppm se observa un multiplete correspondiente al metino del isobutilo. A 2.38 ppm se observa un multiplete que corresponde al metileno del ibuprofeno unido al anillo aromático. De 3.59 a 3.94 ppm se observa un multiplete el cual corresponde al metino quiral del ibuprofeno así como al metileno de la L-serina. A 4.49 ppm se observa un singulete que corresponde al metino quiral de la L-serina. De 6.84 a 6.96 se observan las señales correspondientes a los hidrógenos del alcohol y de la amida respectivamente. Finalmente a 7.04 y 7.15 se observan dos dobletes que corresponden con las señales de los hidrógenos del anillo aromático.

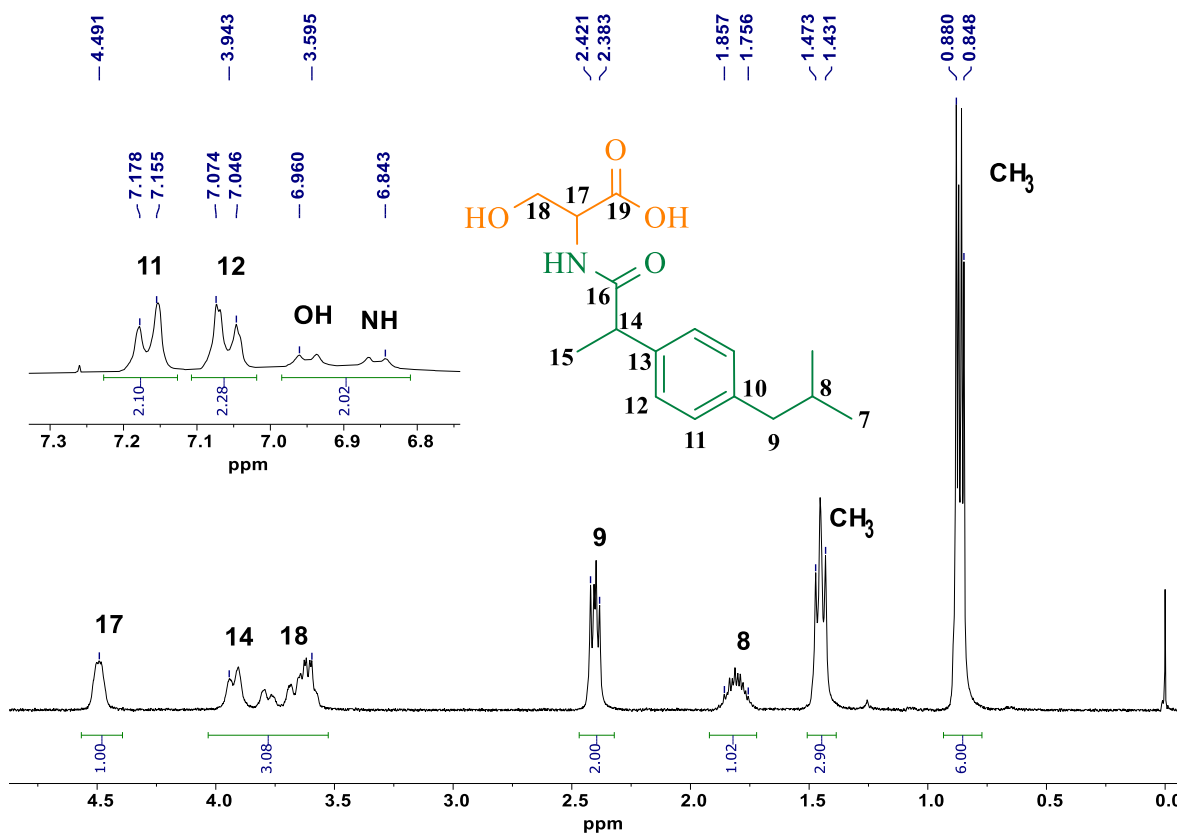
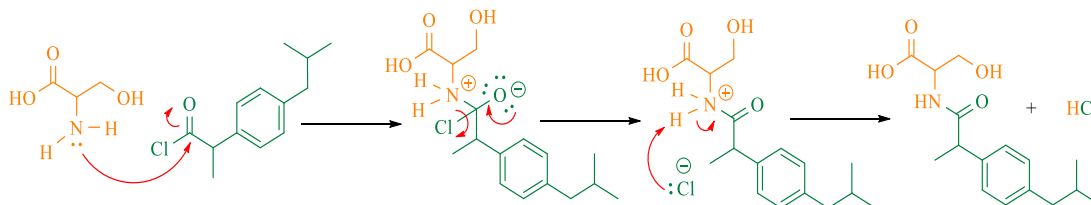


Figura 3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **9** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

**Mecanismo de reacción.**

El mecanismo procede mediante una reacción de Schotten-Baumann (Esquema 9) en la que el nitrógeno de la amina ataca al carbonilo del cloruro de acilo de modo que se forme un intermediario tetraédrico para posteriormente eliminar el cloro como un anión cloruro.

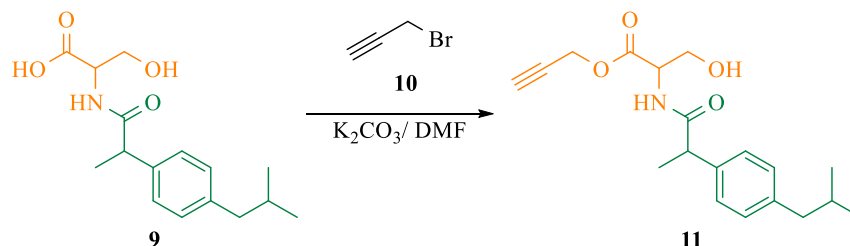


**Esquema 9.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **9**.

La obtención del derivado de L-serina **9** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-Vis y espectrometría de masas.

### 6.5. Síntesis del derivado de L-serina con ibuprofeno y propargilo.

Después de confirmar la obtención del compuesto **9**, se puso en reacción junto con bromuro de propargilo y carbonato de potasio en DMF durante 5h.



**Esquema 10.** Síntesis del derivado de L-serina con ibuprofeno y propargilo **11**.

A continuación se presenta el espectro de ATR del derivado con alquino **11** (Figura 4), se observa una banda a  $3277\text{ cm}^{-1}$  que junto con la banda a  $2223\text{ cm}^{-1}$  confirman la presencia de un alquino terminal. También se observa que a aproximadamente  $3300\text{ cm}^{-1}$  se observan las vibraciones del grupo hidroxilo de la L-serina. Además a  $1746\text{ cm}^{-1}$  se observa la señal para el estiramiento del grupo carbonilo.



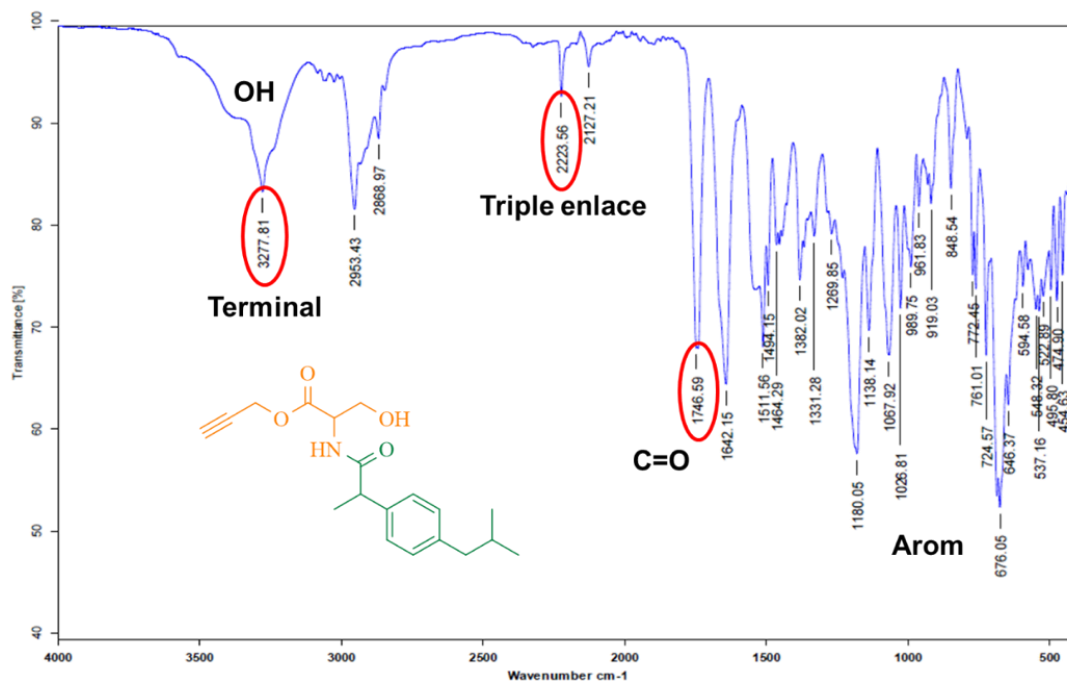


Figura 4. Espectro ATR del compuesto 11.

El derivado de L-serina **11** fue caracterizado por espectrometría de masas mediante ionización DART. En la figura 5 se muestra el espectro de masas del compuesto **11**, en éste se observa un pico a 332  $m/z$  correspondiente al ion molecular  $[M+1]$ .

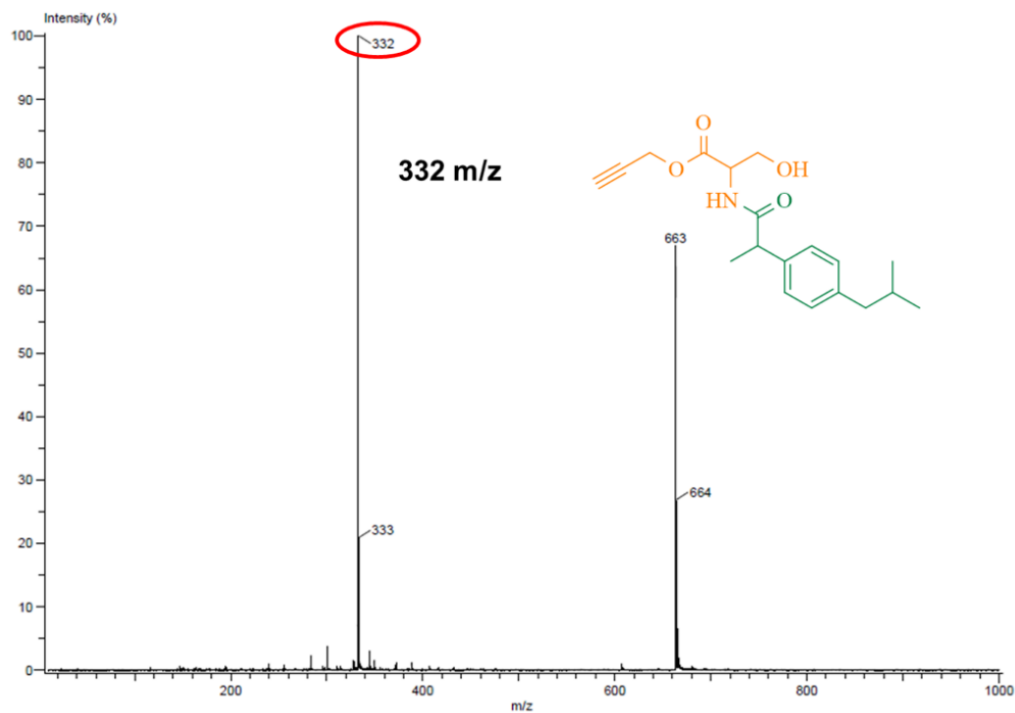
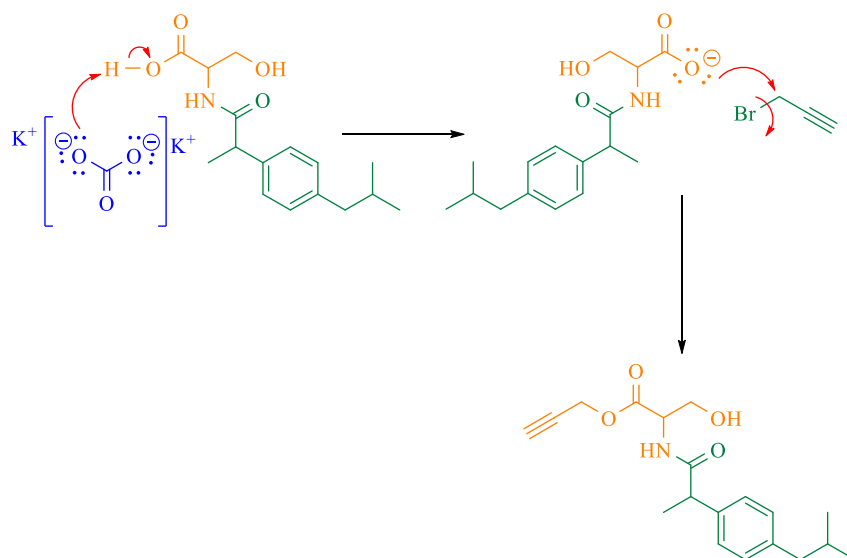


Figura 5. Espectro de masas DART del compuesto 11.

**Mecanismo de reacción.**

El mecanismo de reacción (Esquema 11) inicia con la desprotonación del ácido carboxílico debido al ataque del par electrónico del oxígeno del carbonato, posteriormente al formarse el carboxilato, el par electrónico del oxígeno ataca al carbono unido al bromo, dando como resultado el derivado con alquino terminal **11** y bromuro de potasio.

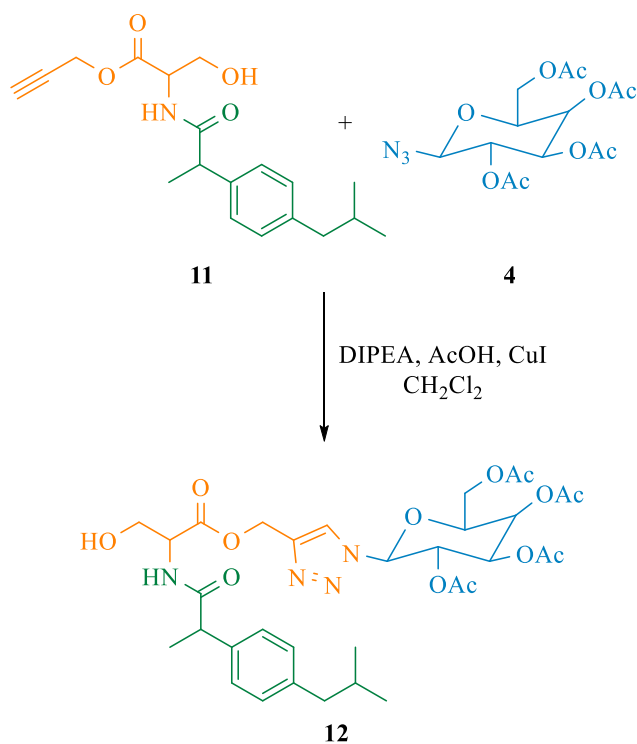


**Esquema 11.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **11**.

La obtención del derivado de L-serina con alquino terminal **11** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ATR, UV-Vis y espectrometría de masas.

**6.6. Síntesis del compuesto funcionalizado con galactosa.**

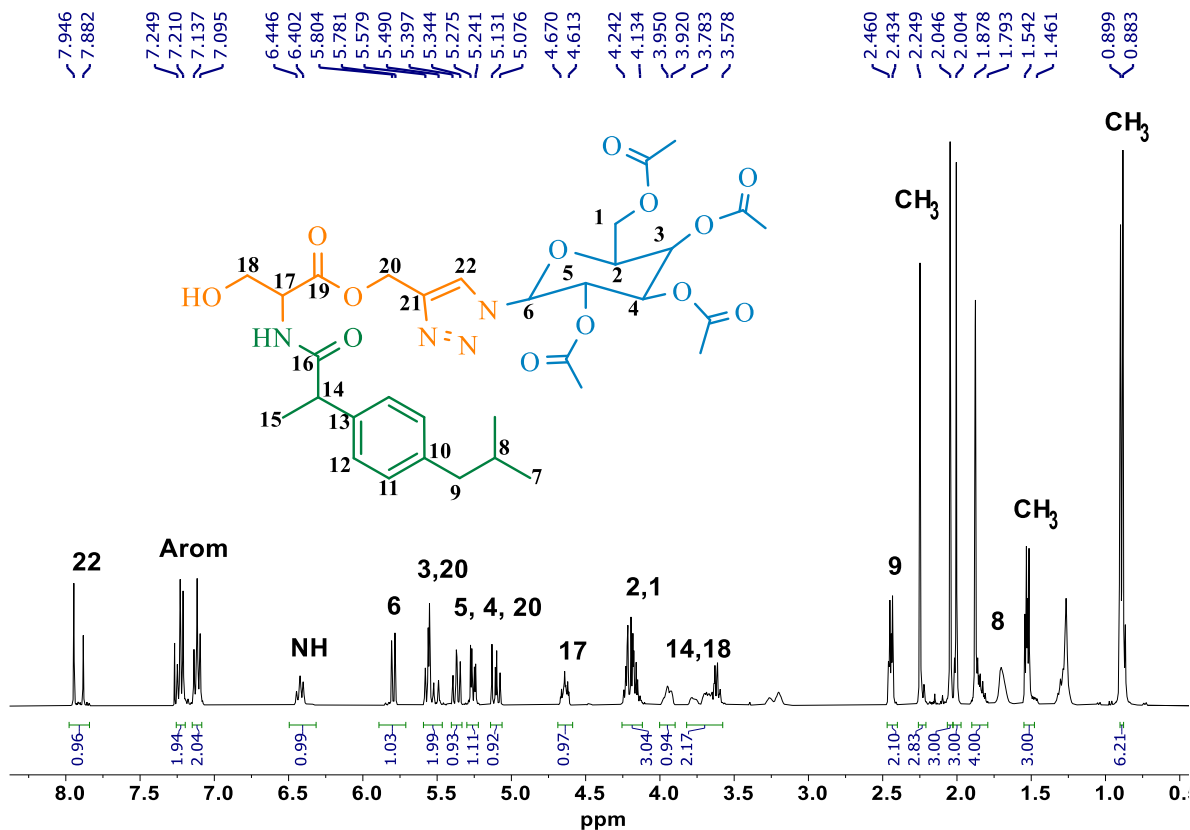
Después de confirmar la obtención del derivado de galactosa acetilada con azida **4** así como del conjugado de L-serina con ibuprofeno **11**, se procedió a realizar la síntesis del compuesto **12**. Para la síntesis de este compuesto, se hicieron reaccionar el compuesto **4** y **11** en presencia de DIPEA, AcOH glacial y CuI en diclorometano.



**Esquema 12.** Síntesis del compuesto funcionalizado con galactosa **12**.

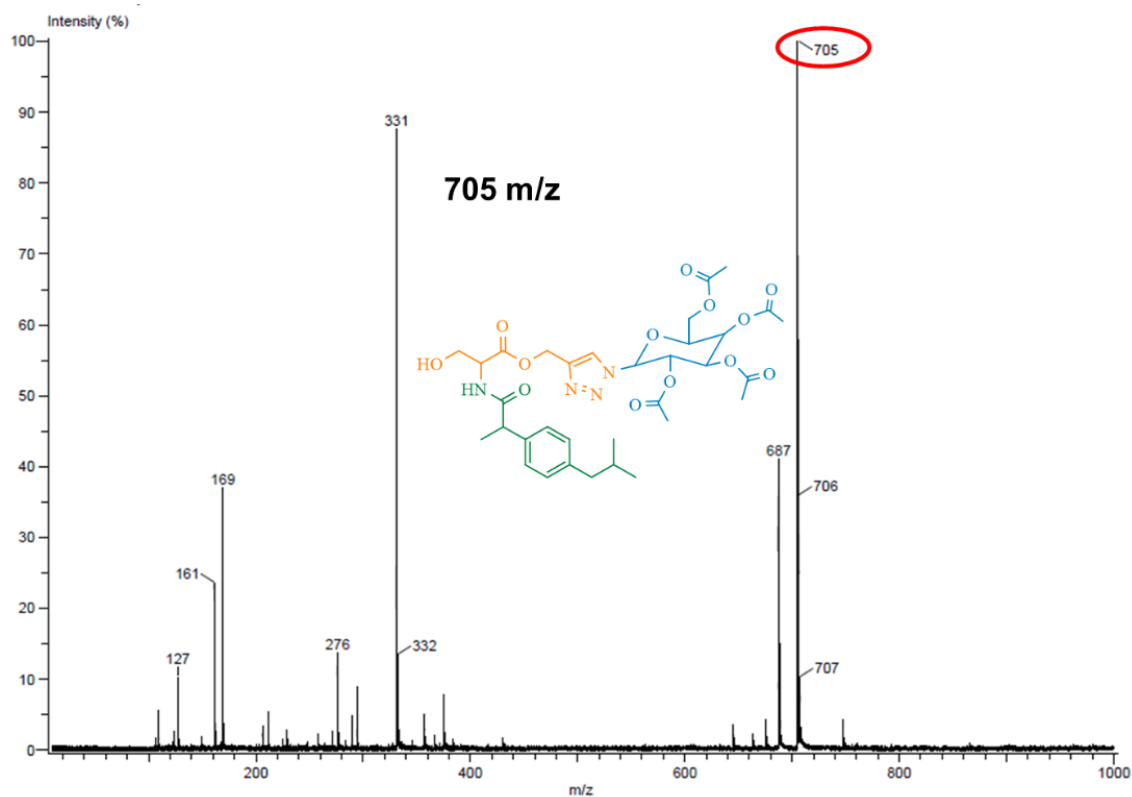
El compuesto **12** fue caracterizado inicialmente por RMN <sup>1</sup>H. En la figura 6 se presenta el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **12**, en el cual se observa a 0.88 ppm un doblete que corresponde a los hidrógenos de los metilos del isobutilo del ibuprofeno. A 1.46 ppm se observa un multiplete correspondiente al metilo quiral del ibuprofeno. A 1.79, 2.00, 2.04 y 2.24 ppm 4 singuletes que corresponden a los metilos de los acetilos de la galactosa y además en 1.79 ppm se ve el multiplete que corresponde al metino del isobutilo del ibuprofeno. A 2.43 ppm se observa un multiplete que corresponde al metileno del ibuprofeno. De 3.57 a 3.95 ppm se observa un multiplete que corresponde al metino quiral del ibuprofeno así como al metileno de la L-serina. A 4.13 ppm se observa un multiplete que corresponde al metileno y al isobutilo unidos al anillo de la galactosa. A 4.61 ppm se observa una señal que corresponde al metino quiral de la L-serina. De 5.07 a 5.80 ppm se observan todas las señales que corresponden a los metinos del anillo de la

galactosa así como al metileno unido al éster de la L-serina. A 6.4 ppm se observa un triplete que corresponde a la señal del hidrogeno de la amida. A 7.09 y 7.21 ppm se observan dos dobletes que corresponden al sistema aromático del ibuprofeno. Finalmente a 7.88 ppm se observa un doblete que corresponde al protón del anillo del triazol.



**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **12** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

El compuesto **12** fue caracterizado por espectrometría de masas mediante ionización DART. En la figura 7 se muestra el espectro de masas del compuesto **12**, en éste se observa un pico a 705  $m/z$  correspondiente al ion molecular  $[\text{M}+1]$  del compuesto **12**.

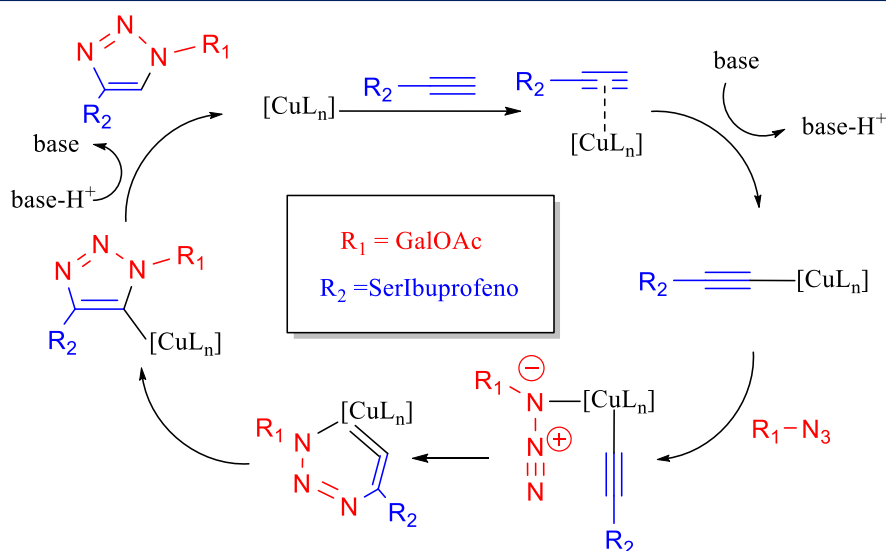


**Figura 7.** Espectro de masas DART del compuesto **12**.

La obtención del compuesto **12** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

### Mecanismo de reacción

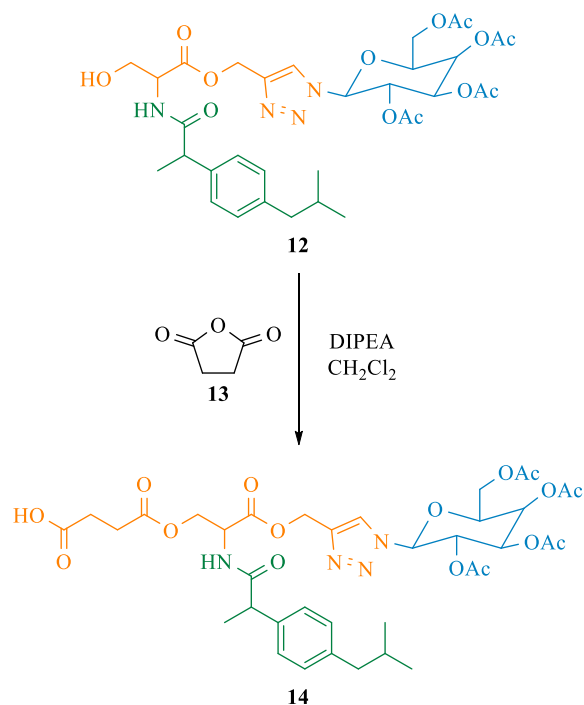
El mecanismo de reacción empieza con la coordinación del enlace triple a un átomo de cobre. Posteriormente otro átomo de cobre se coordina al mismo triple enlace desplazando al otro átomo de cobre para formar un acetiluro. Posteriormente, se produce la coordinación de la azida al átomo de cobre. La adición nucleófila del átomo de nitrógeno terminal de la azida al carbono sustituido del acetileno conduce a un metalaciclo, que después de un proceso de contracción del anillo da lugar a un 3-triazolil complejo de cobre. Finalmente, en una etapa de protonación se libera el triazol y se regenera el catalizador. El mecanismo para la reacción click azida-alquino catalizada por cobre se muestra a continuación en el esquema 13.



**Esquema 13.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **12**.

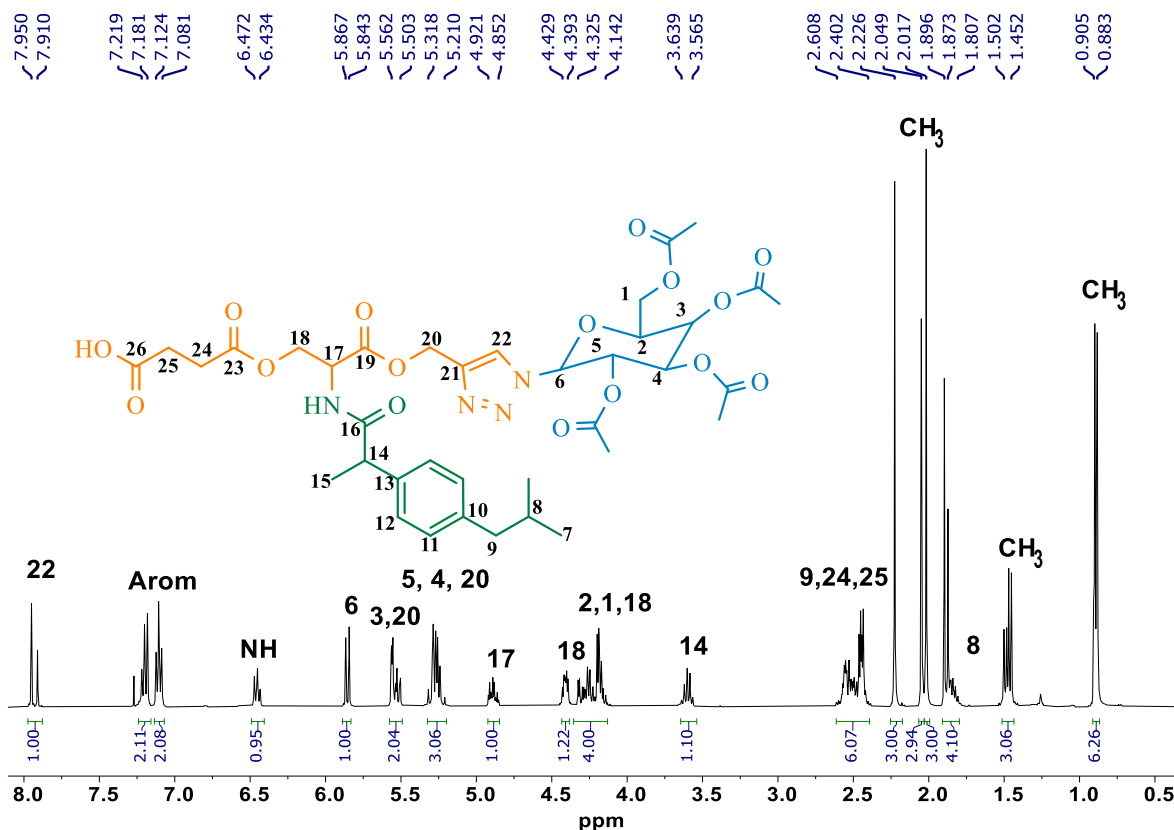
### 6.7. Síntesis del derivado funcionalizado de galactosa con anhídrido.

Después de confirmar la obtención del compuesto **12**, éste se hizo reaccionar con anhídrido succínico en presencia de DIPEA en diclorometano para obtener el derivado con un ácido carboxílico **14**.



**Esquema 14.** Síntesis del compuesto funcionalizado de galactosa con anhídrido **14**.

El derivado ácido **14** fue caracterizado inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 8 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **14**, en él se observa que todas las señales de la L-serina, del ibuprofeno y de la galactosa acetilada se mantienen y únicamente se observa la presencia alrededor de 2.4 ppm de un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos provenientes del anhídrido succínico.



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **14** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

El derivado **14** fue caracterizado por espectrometría de masas mediante ionización DART. En la figura 9 se muestra el espectro de masas del compuesto **14**, en éste se observa un pico a 805  $m/z$  correspondiente al ion molecular  $[\text{M}+1]$  además de ser 100  $m/z$  más grande que el triazolil **12** debido a la adición del anhídrido succínico cuya masa molecular es de 100  $\text{g/mol}$ .

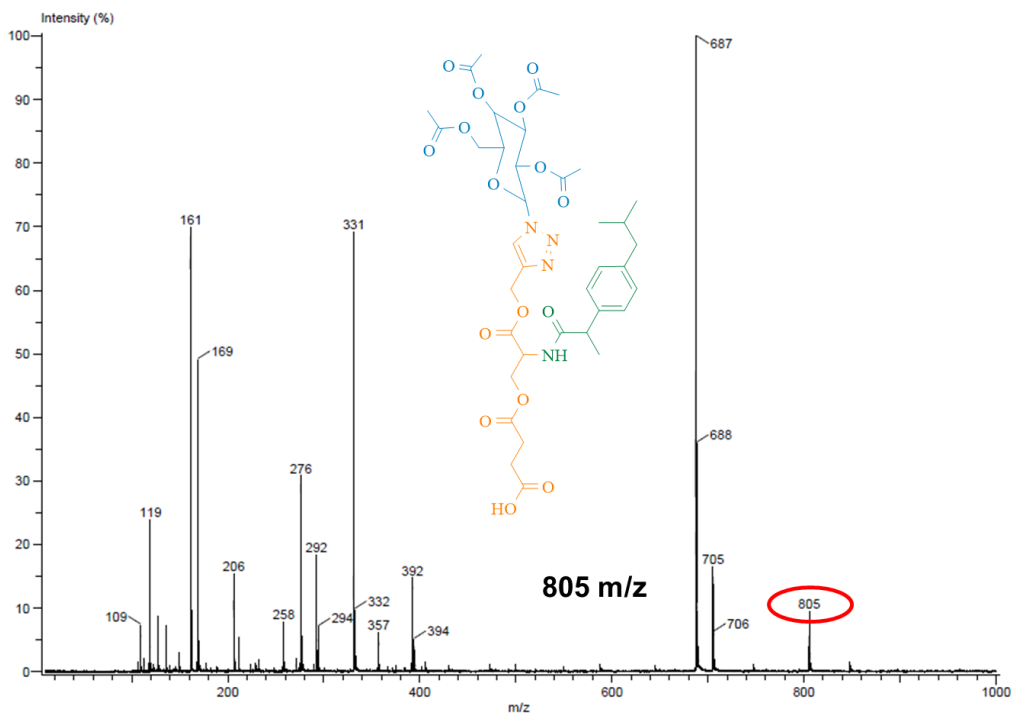
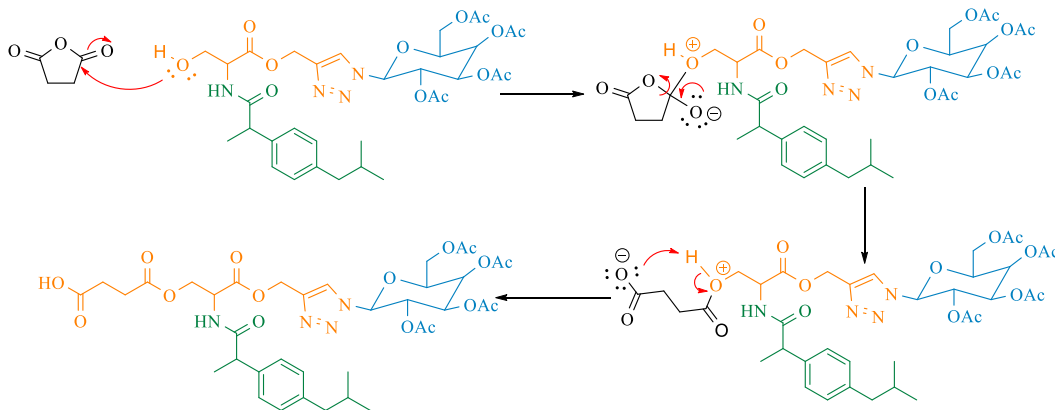


Figura 9. Espectro de masas DART del compuesto 14.

### Mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción consiste en un ataque nucleofílico del oxígeno del alcohol a uno de los carbonilos del anhídrido dando como resultado un ácido carboxílico terminal (Esquema 15).



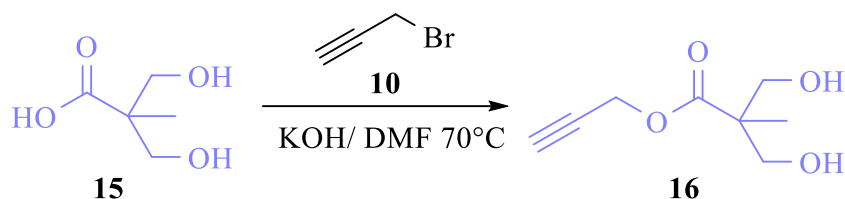
Esquema 15. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 14.

La obtención del derivado ácido 14 se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.



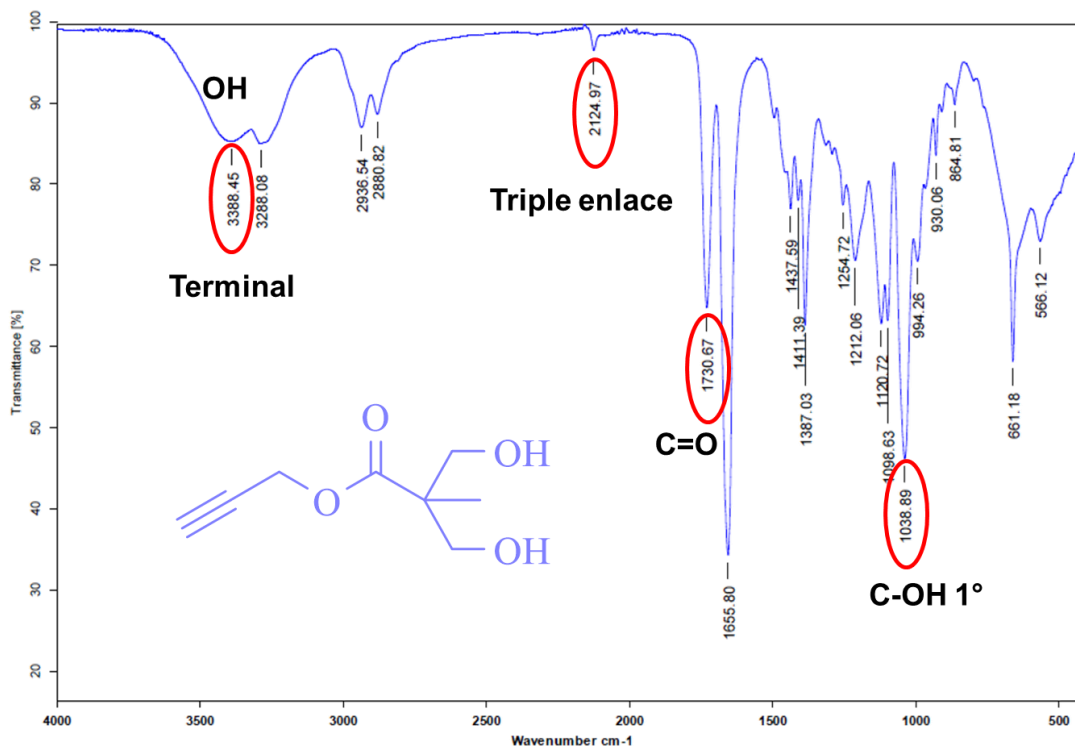
### 6.8. Síntesis del derivado de Bis-MPA con propargilo.

Por otro lado se sintetizaron los derivados de Bis-MPA para la síntesis posterior de los dendrones. En primer lugar se hizo reaccionar el Bis-MPA con bromuro de propargilo en presencia de hidróxido de potasio en DMF con calentamiento.



**Esquema 16.** Síntesis del derivado de Bis-MPA con propargilo **16**.

A continuación se presenta el espectro de ATR del Bis-MPA derivado **16** (Figura 10), en él se observa una banda a  $3388\text{ cm}^{-1}$  que junto con la banda a  $2124\text{ cm}^{-1}$  confirman la presencia de un alquino terminal, se observa a  $3300\text{ cm}^{-1}$  los estiramientos de los grupos hidroxilos del Bis-MPA que junto con la banda a  $1038\text{ cm}^{-1}$  confirma la existencia de estos alcoholes primarios.

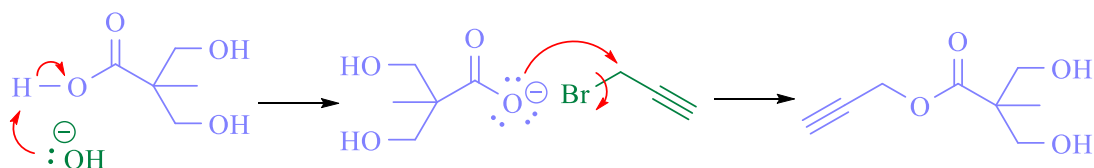


**Figura 10.** Espectro ATR del compuesto **16**.

Finalmente a  $1730\text{ cm}^{-1}$  se observa la señal característica para el estiramiento del grupo carbonilo.

### Mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción (Esquema 17) comienza con la desprotonación del ácido carboxílico del Bis-MPA por ataque del grupo hidroxilo, posteriormente al formarse el carboxilato, el par electrónico del oxígeno ataca al carbono unido al bromo, dando como resultado el derivado de Bis-MPA **16** y bromuro de potasio.

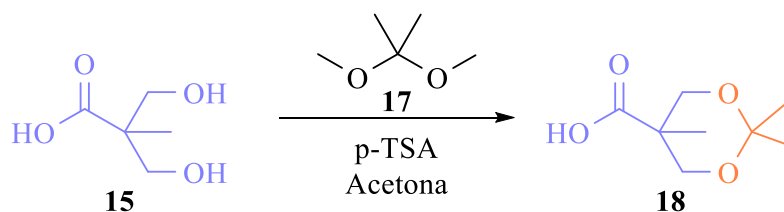


**Esquema 17.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **16**.

La obtención del compuesto **16** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

### 6.9. Síntesis del Bis-MPA protegido.

Para llegar al derivado de Bis-MPA de G2.0 fue necesario realizar la protección de los alcoholes del Bis-MPA, por lo que se hizo reaccionar el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA) con 2,2-dimetoxipropano junto con ácido *p*-toluensulfónico en acetona obteniendo el acetal **18**.



**Esquema 18.** Síntesis del Bis-MPA protegido **18**.

El acetal **18** fue caracterizado inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 11 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **18**, en donde se observa un singulete a 1.21 ppm que corresponde al metilo del Bis-MPA. A 1.42 y 1.45 ppm se observan dos singuletes que corresponden a los hidrógenos de los metilos del acetal. Finalmente a 3.66 y 4.17 ppm se observan dos dobletes con constantes de acoplamiento  $J_1=11.6$  y  $J_2=12.0$  Hz respectivamente que corresponden a los hidrógenos de los metilenos del anillo de seis miembros.

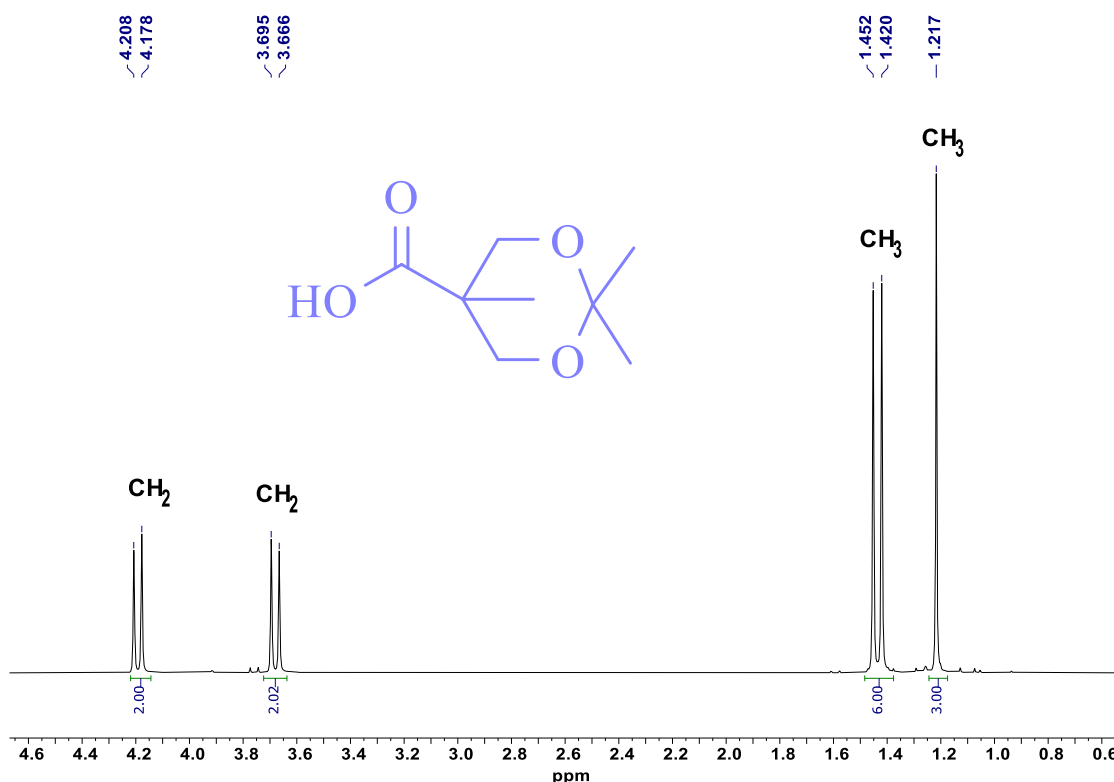
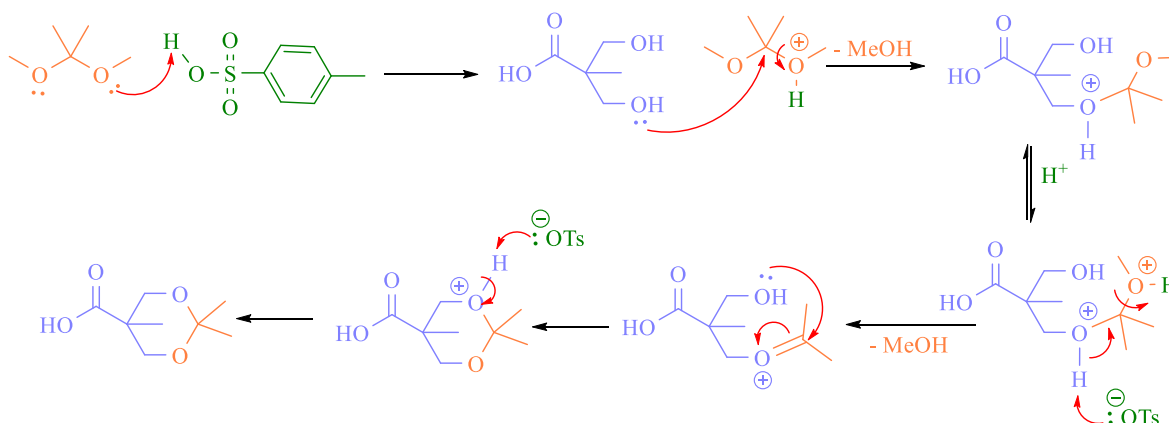


Figura 11. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **18** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción (Esquema 19) procede mediante la protonación del 2,2-dimetoxipropano y un posterior ataque del oxígeno del alcohol al carbono cuaternario del dimetoxipropano debido a la presencia del ácido *p*-toluensulfónico. Después de un proceso de protonación y eliminación se produce un segundo ataque del otro alcohol sobre el carbonilo del dimetoxipropano generando un acetal protonado que finalmente da origen al alcohol protegido **18**.

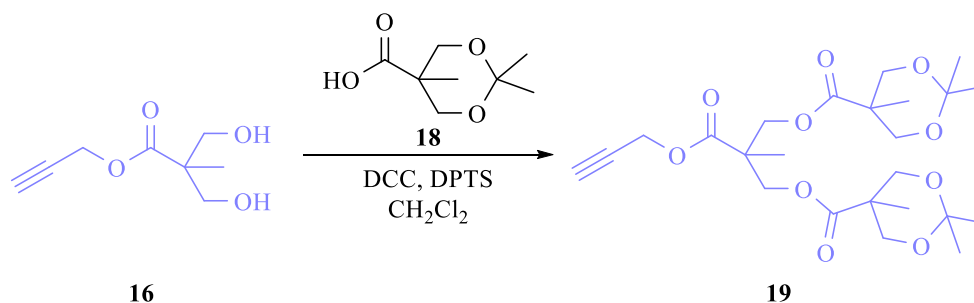


**Esquema 19.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **18**.

La obtención del compuesto **18** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

#### 6.10. Síntesis del derivado de Bis-MPA de G2.0.

Después de la obtención del Bis-MPA protegido **18**, se procedió a la síntesis del derivado de Bis-MPA de G2.0 para lo cual se hizo reaccionar el compuesto **16** con el compuesto **18** en presencia de DCC y DPTS en diclorometano.



**Esquema 20.** Síntesis del derivado de Bis-MPA de G2.0 **19**.

El acetal de G2.0 **19** fue caracterizado inicialmente por RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT-135. En la figura 12 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  DEPT-135 del compuesto **19**, en donde se observan a 17.6 y 18.5 ppm las señales correspondientes a los carbonos de los metilos del Bis-MPA. A 22.2 y 25.0 ppm se observan las señales de los carbonos de los metilos de los acetales. A 52.7 ppm se observa la señal correspondiente al carbono del metileno del propargilo y finalmente a 65.3 y 66.0 ppm se observan las señales de los metilenos del sistema de Bis-MPA.

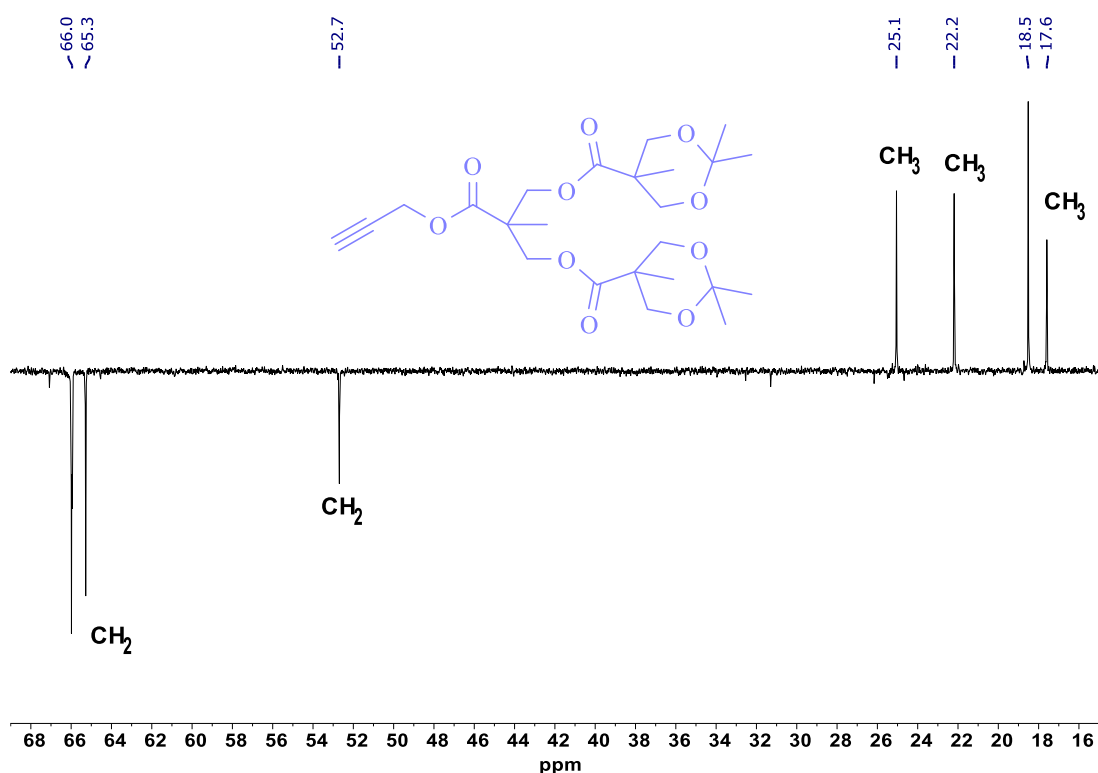
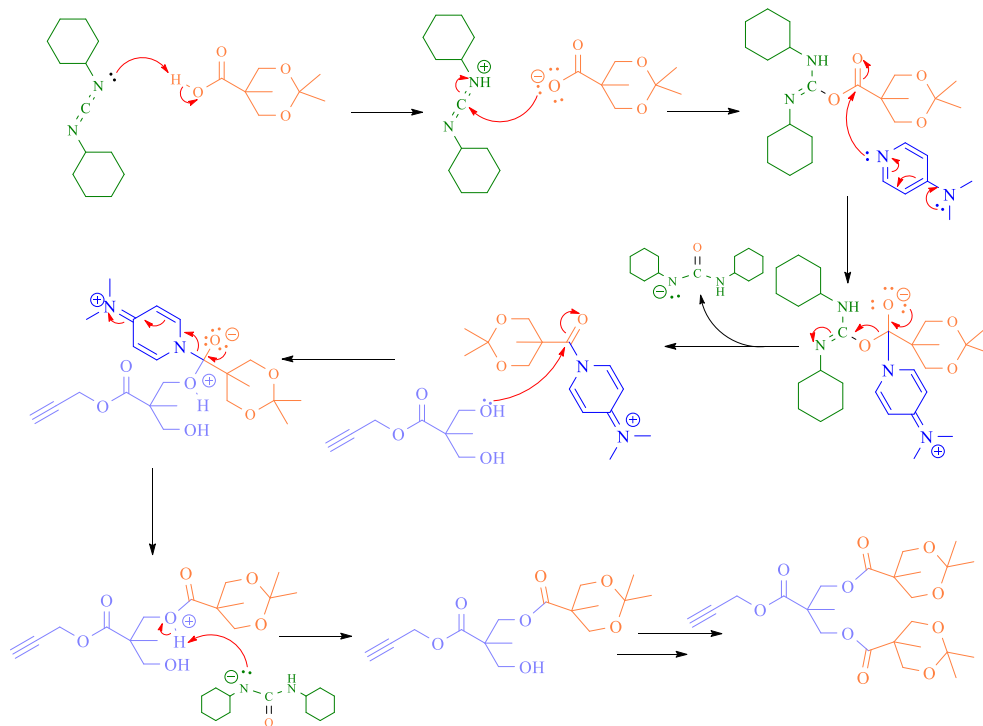


Figura 12. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 del compuesto **19** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

### Mecanismo de reacción

Como se puede observar en el esquema 21, la reacción comienza con la reacción ácido/base entre el ácido carboxílico del Bis-MPA protegido y la DCC. Posteriormente, la 4-(dimetilamino)-piridina ataca al carbono del grupo carbonilo del ácido para liberar el anión de la N,N'-Diciclohexilurea (DCU) y dejar un éster activado, el cual reacciona rápidamente con los grupos hidroxilos del Bis-MPA con propargilo produciendo un intermediario tetraédrico. El par de electrones regresa

para volver a formar el enlace doble del grupo carbonilo regenerando la dimetilamino)-piridina. Finalmente el anión de la DCU abstrae el hidrógeno del alcohol que quedó cargado positivamente después del ataque nucleofílico dando como producto el acetal de G2.0 **19**.

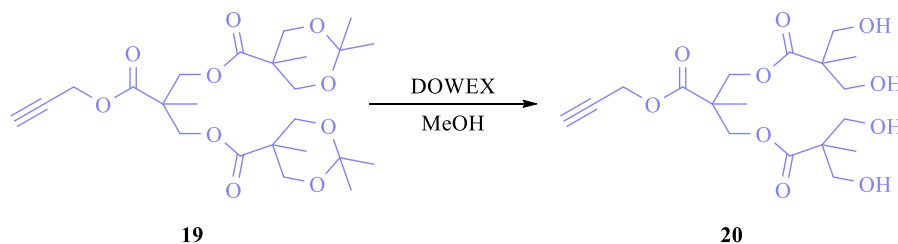


**Esquema 21.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **19**.

Con base en el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y masas, se confirmó el acoplamiento del Bis-MPA, obteniéndose en compuesto **19**.

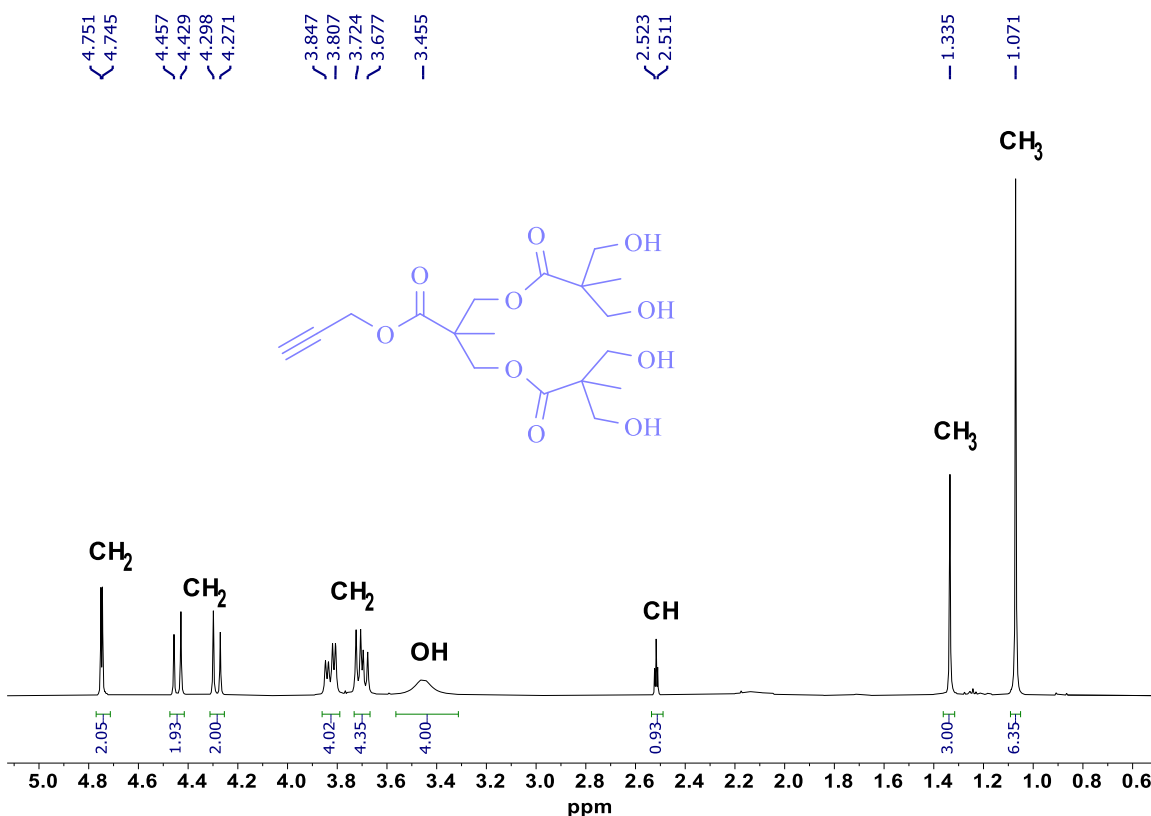
### 6.11. Síntesis del derivado desprotegido de Bis-MPA de G2.0.

Se procedió a desproteger los alcoholes del Bis-MPA de G2.0 por lo que se colocó el acetal **19** en reacción con DOWEX en metanol anhidro.



**Esquema 22.** Síntesis del derivado desprotegido de Bis-MPA de G2.0 **20**.

El tetraol **20** se caracterizó inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 13 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **20**, en él se observa a 1.07 a 1.33 ppm dos singuletes que corresponden a los metilos del sistema del Bis-MPA. A 2.51 ppm se observa un triplete con constante de acoplamiento  $J_1 = 2.4$  Hz que corresponde al metino del alquino. A 3.45 ppm se observa una señal ancha que corresponde con los hidrógenos del grupo hidroxilo. De 3.67 a 3.87 ppm se observan dos multipletes que corresponden a los hidrógenos del Bis-MPA. A 4.28 y 4.43 ppm se observan dos dobletes con constantes de acoplamiento  $J_1 = 10.8$  Hz y  $J_2 = 11.2$  Hz que corresponden a los metilenos del Bis-MPA. Por último, se observa un doblete a 4.74 ppm con constante de acoplamiento  $J_1 = 2.4$  Hz que corresponde al metileno unido al alquino.

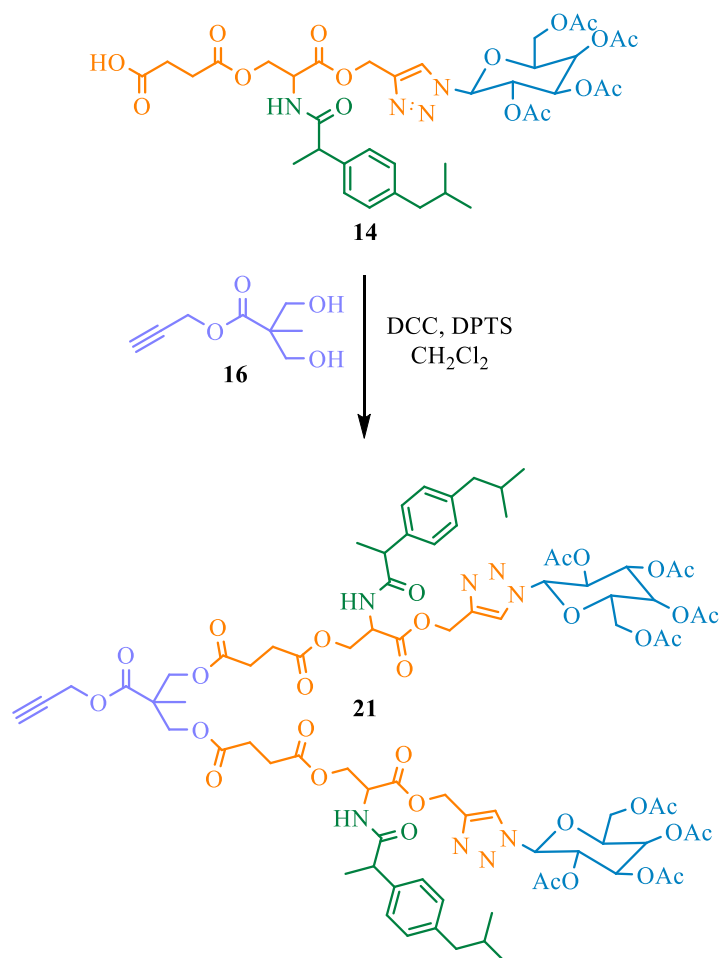


**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **20** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

La obtención del derivado de Bis-MPA **20** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

## 6.12. Síntesis del dendrón de G1.0.

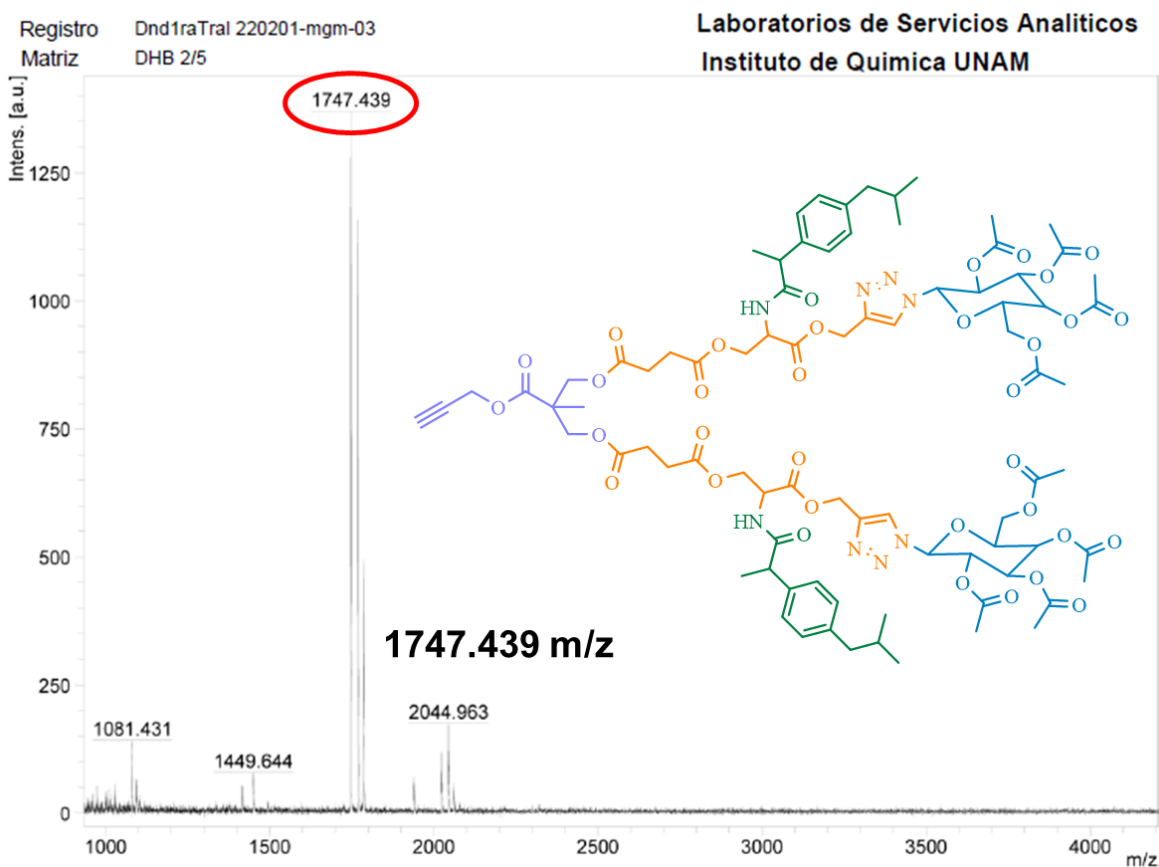
Una vez que se confirmó la obtención de los compuestos **14** y **16**, éstos se hicieron reaccionar con DCC y DPTS en diclorometano a temperatura ambiente para obtener el dendrón **21**.



Esquema 23. Síntesis del dendrón de G1.0 **21**.

La obtención del dendrón **21** fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 14 se presenta el espectro de masas obtenido, en él se observa un pico a 1747.439  $m/z$  que corresponde al ion molecular  $[M+1]$  del compuesto **21**.



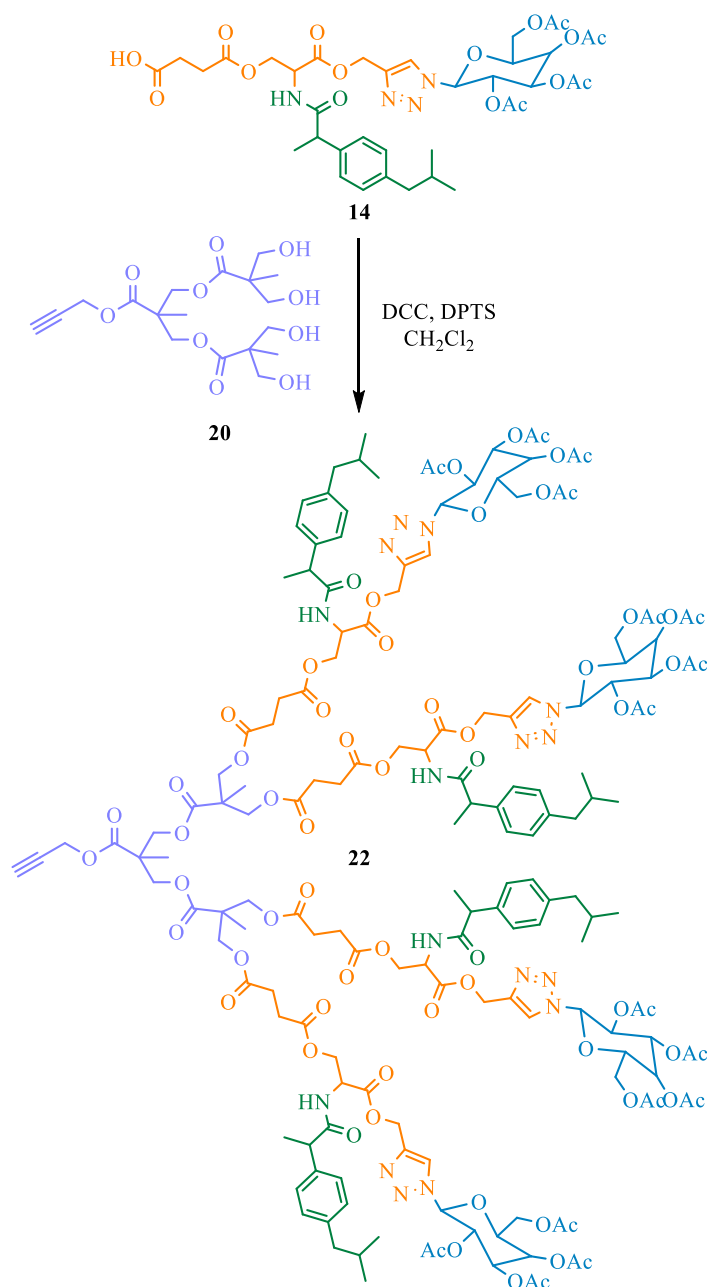


**Figura 14.** Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **21**.

El acoplamiento entre el derivado de Bis-MPA de primera generación y el éster de la galactosa-ibuprofeno compuesto **21** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

### 6.13. Síntesis del dendrón de G2.0.

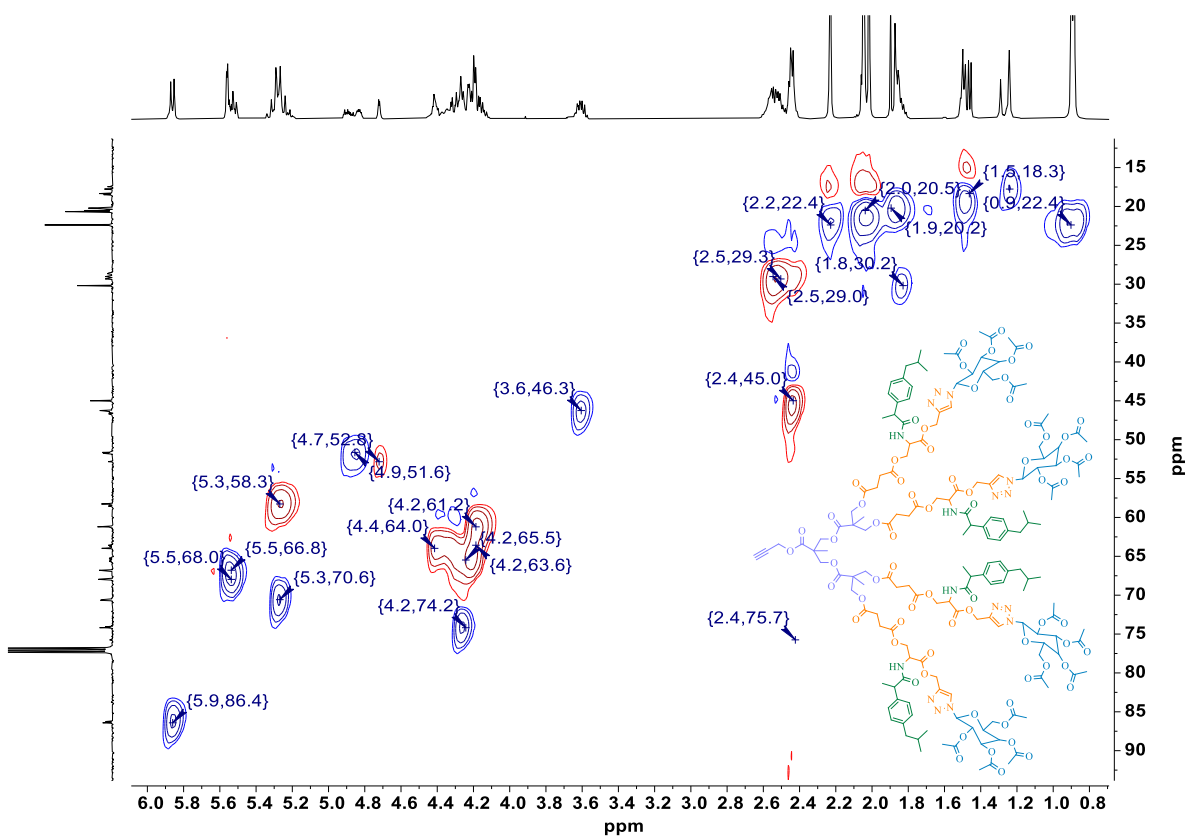
Una vez confirmada la obtención del compuesto **14** y **20** se hicieron reaccionar en presencia de DCC y DPTS en diclorometano a temperatura ambiente para obtener el dendrón **22**.



**Esquema 24.** Síntesis del dendrón de G2.0 **22**.

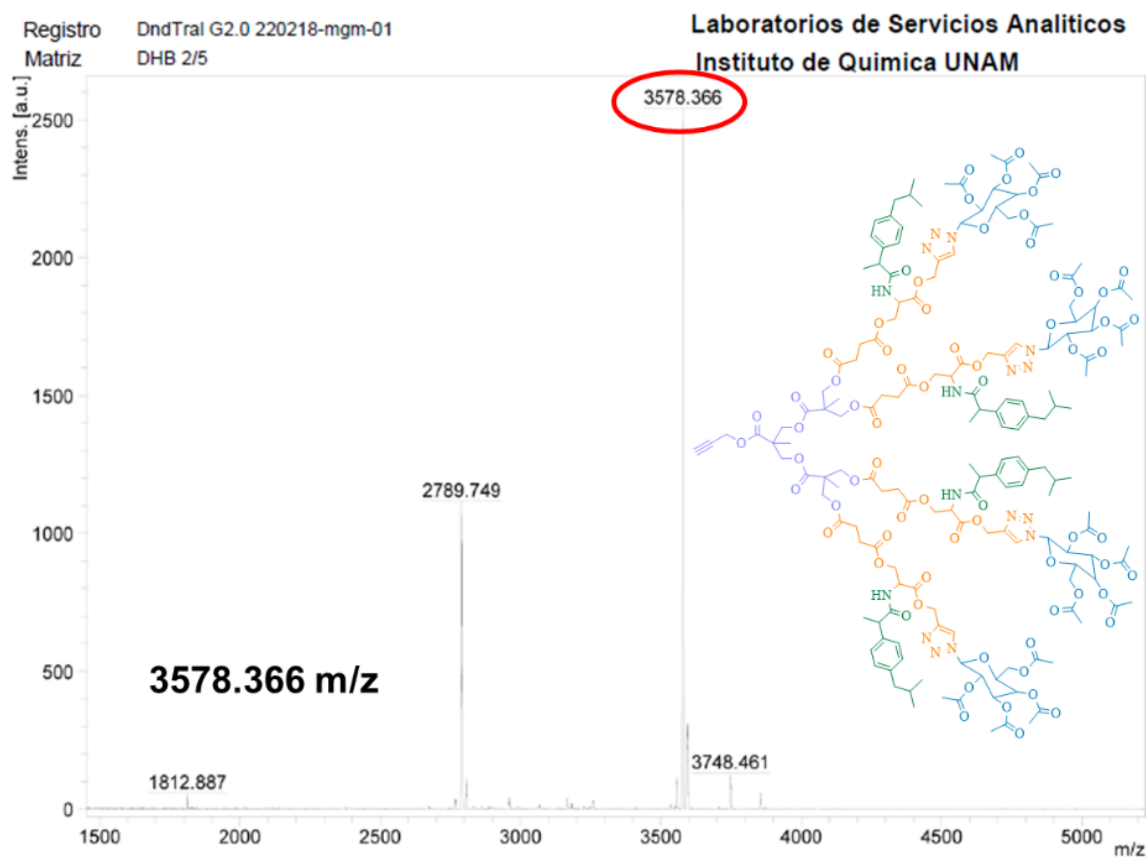
El dendrón **22** se caracterizó inicialmente por RMN en 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C. En la figura 15 se presenta el espectro de RMN 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC en un intervalo de 0.8 a 6.0 ppm para <sup>1</sup>H y de 15 a 90 ppm para <sup>13</sup>C. En el espectro se observa a 0.9 ppm un multiplete que correlaciona con un carbono a 22.4 ppm que corresponde al metilo del isobutilo del ibuprofeno. A 1.2 ppm se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 17.6 ppm que corresponde a los metilos del Bis-MPA. A 1.5 ppm

se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 18.3 ppm que corresponde al metilo quiral del ibuprofeno. De 1.8 a 1.9 ppm se observa un multiplete que corresponde a dos señales que correlacionan con carbonos a 20.2 y 30.2 ppm que corresponden a las señales del metilo de la galactosa y al metino del ibuprofeno respectivamente. A 2.0 ppm se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 22.4 ppm que corresponde a dos metilos de la galactosa. A 2.2 ppm se observa un singulete que correlaciona con un carbono a 22.4 ppm que corresponde al cuarto metilo de la galactosa. De 2.4 a 2.6 ppm se observa un multiplete que correlaciona con los carbonos a 45.0, 29.3, 29.0 y 75.7 ppm que corresponden a las señales del metileno del ibuprofeno, dos metilenos del anhídrido y al metino del alquino respectivamente. A 3.6 ppm se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 46.3 ppm respectivamente y que corresponde al metino quiral del ibuprofeno. De 4.1 a 4.4 ppm se observa un multiplete que correlaciona con los carbonos a 61.2, 74.2, 63.6, 65.5 y 64.0 ppm que corresponden a las señales del metileno de la galactosa, el metino 2 de la galactosa, al metileno de la L-serina y a los metilenos provenientes del Bis-MPA respectivamente. A 4.7 ppm se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 52.8 ppm y que corresponde al metileno unido al alquino del propargilo. A 4.9 ppm se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 51.6 ppm que corresponde al metino quiral de la L-serina. De 5.1 a 5.3 ppm se observa un multiplete que correlaciona con los carbonos a 70.6 y 58.3 ppm que corresponden a las señales del metino 4 de la galactosa y al metileno unido al triazol respectivamente. De 5.5 a 5.8 ppm se observa un multiplete que correlaciona con los carbonos a 66.8 y 68.0 ppm que corresponden a los metinos 3 y 5 de la galactosa respectivamente. Por último, a 5.9 ppm se observa un multiplete que correlaciona con un carbono a 86.4 ppm y que corresponde al metino del anillo de la galactosa unido directamente al triazol.



**Figura 15.** Espectro de RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **22**.

La obtención del dendrón **22** se confirmó por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 16 se presenta el espectro de masas, donde se observa un pico a  $3578.366\ m/z$  que corresponde al ion molecular  $[\text{M}+\text{Na}]$  del compuesto **22**.

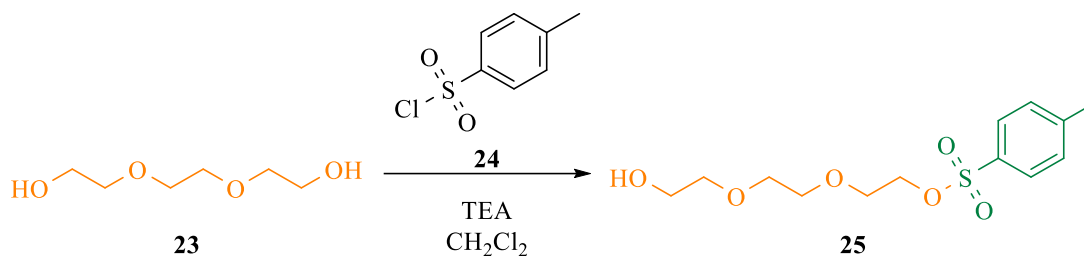


**Figura 16.** Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **22**.

El acoplamiento entre el derivado de Bis-MPA de segunda generación y el éster de la galactosa-ibuprofeno compuesto **22** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

#### 6.14. Síntesis del derivado de trietilenglicol tosilado.

De manera simultánea se trabajó en la síntesis del dendrón opuesto, esta parte de la molécula se funcionalizó con clorambucilo. Primeramente se hizo reaccionar un exceso de trietilenglicol con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de trietilamina en diclorometano para obtener el derivado monotosilado **25**.



**Esquema 25.** Síntesis del derivado de trietilenglicol tosilado **25**.

El compuesto **25** fue caracterizado inicialmente por RMN <sup>1</sup>H. En la figura 17 se muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **25** en el que se observa a 2.44 ppm un singulete que corresponde al metilo unido al anillo aromático. A 3.55 ppm se observa un multiplete que corresponde al metileno unido al hidroxilo del trietilenglicol. A 3.60 y 3.68 ppm se observan dos multipletes que corresponden a los metilenos de la cadena del trietilenglicol. Además, a 4.15 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos del metileno unido al tosilo. Finalmente a 7.33 y 7.80 ppm se observan dos dobletes con constantes de acoplamiento  $J_1= 8.0$  Hz y  $J_2= 8.4$  Hz respectivamente que corresponden con los hidrógenos del sistema aromático del anillo.

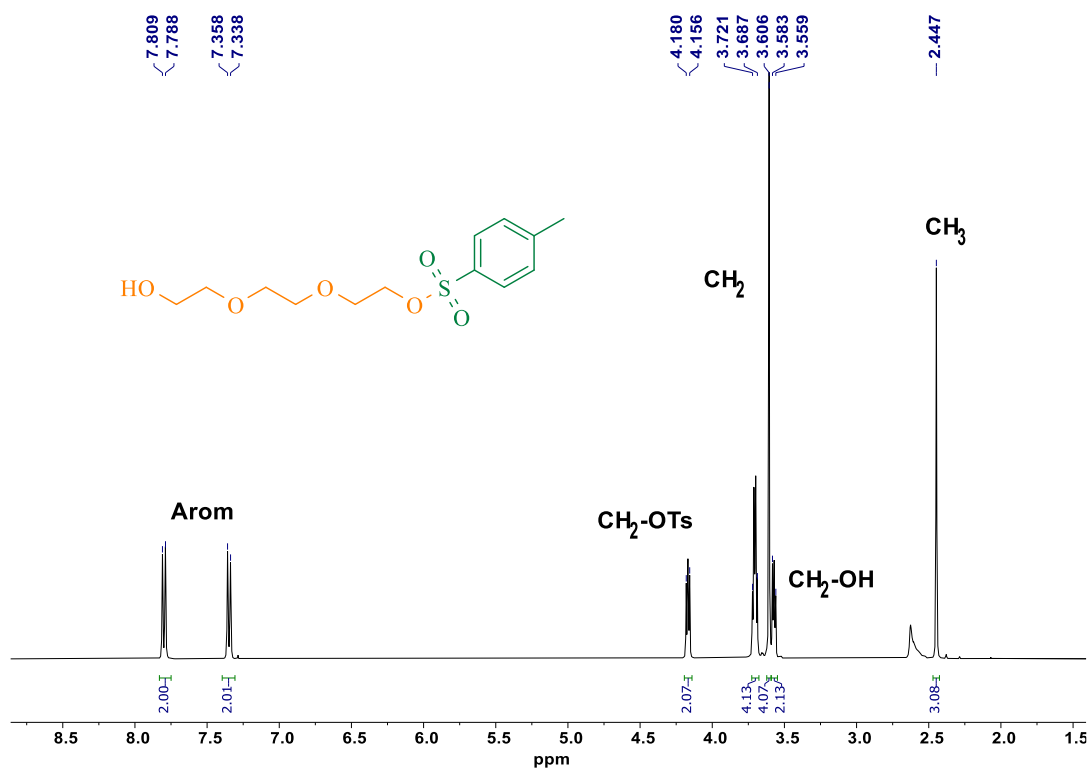
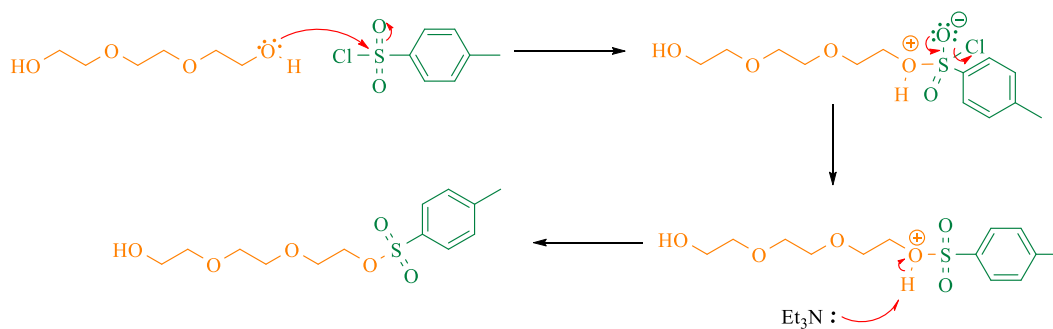


Figura 17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **25** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

### Mecanismo de reacción

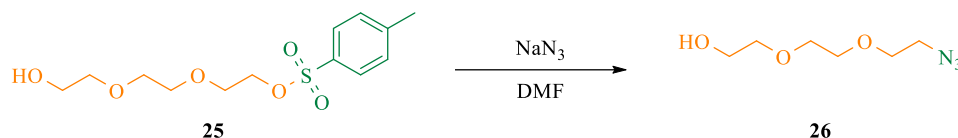
El mecanismo de reacción comienza con un proceso de adición después del ataque de los electrones del oxígeno del trietilenglicol al azufre del tosilo, posteriormente en una etapa de eliminación se regenera el doble enlace con el azufre y se elimina un anión cloruro, por último una desprotonación causada por la trietilamina da como resultado el compuesto **25** (Esquema 26).



Esquema 26. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **25**.

## 6.15. Síntesis del derivado de TEG con azida.

Una vez confirmada la obtención del compuesto **25**, éste se hizo reaccionar con azida de sodio en DMF a temperatura ambiente para obtener el derivado con azida **26**.



Esquema 27. Síntesis del derivado de TEG con azida **26**.

El compuesto **26** fue caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ . En la figura 18 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado con azida **26** en el que se observa a 2.38 ppm una señal ancha que correspondiente al hidrogeno del hidroxilo. A 3.39 ppm se observa un triplete que corresponde al metileno único a la azida. De 3.61 a 3.70 ppm se observan las señales correspondientes a los metilenos de la cadena del TEG y finalmente a 3.73 ppm se observa la señal correspondiente al metileno terminal unido al hidroxilo.

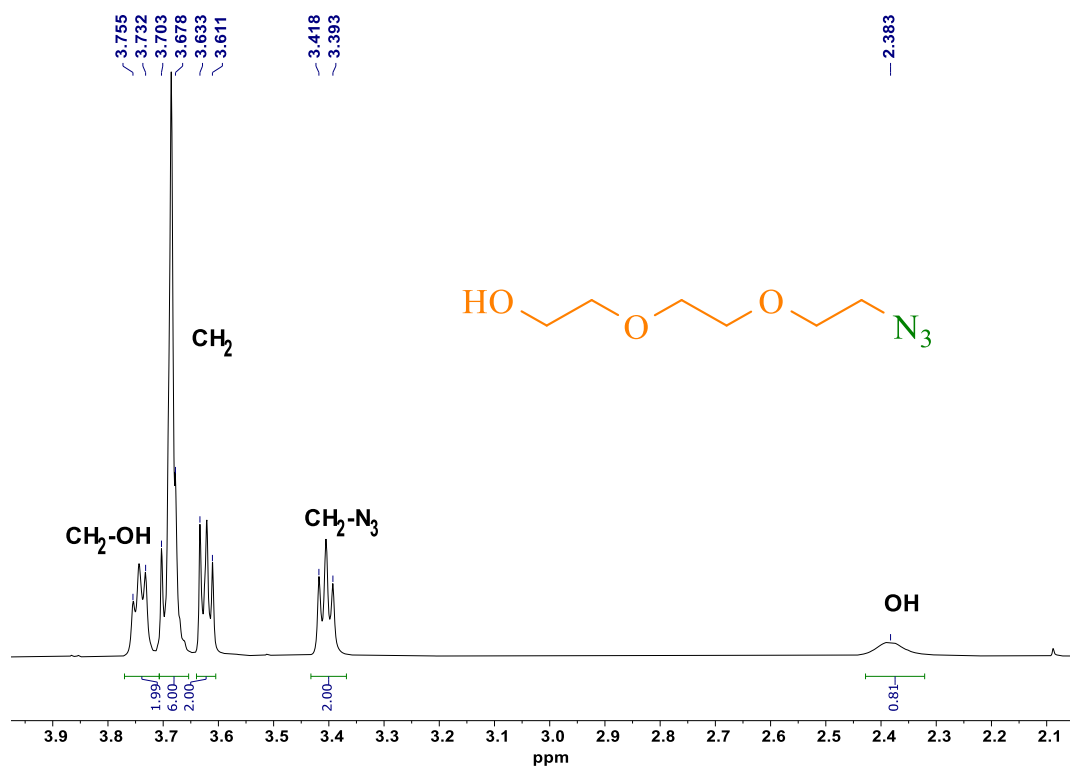
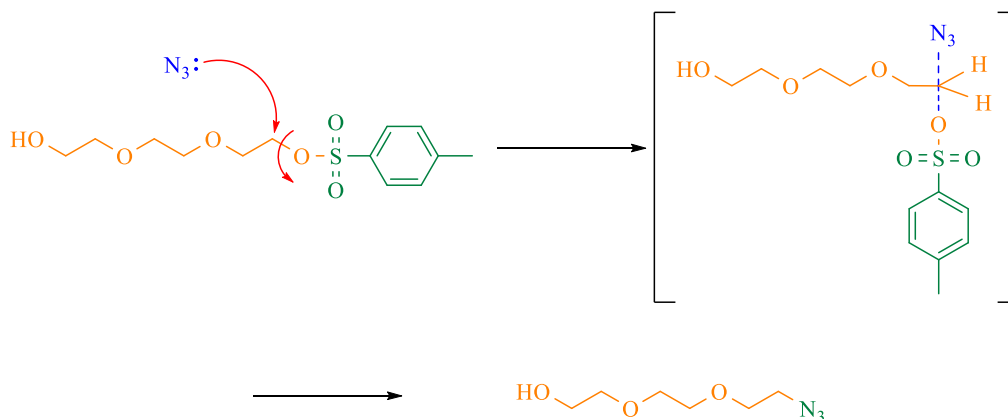


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **26** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).



### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción ocurre mediante una sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) por parte del grupo azida sobre el carbono unido al tosilo, dando como resultado el derivado con azida **26**. El mecanismo se muestra a continuación en el esquema **28**.

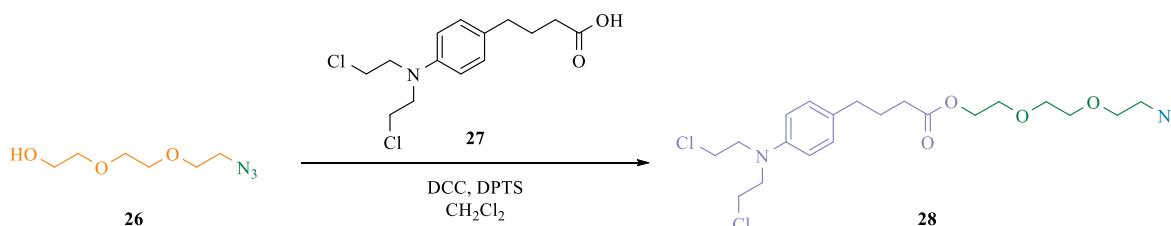


**Esquema 28.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **26**.

La obtención del compuesto con azida terminal **26** se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

### 6.16. Síntesis del derivado conjugado de Clorambucilo.

Finalmente para la obtención del dendrón funcionalizado con clorambucilo se hizo reaccionar el compuesto **26** con clorambucilo **27** en presencia de DCC y DPTS en diclorometano a temperatura ambiente.

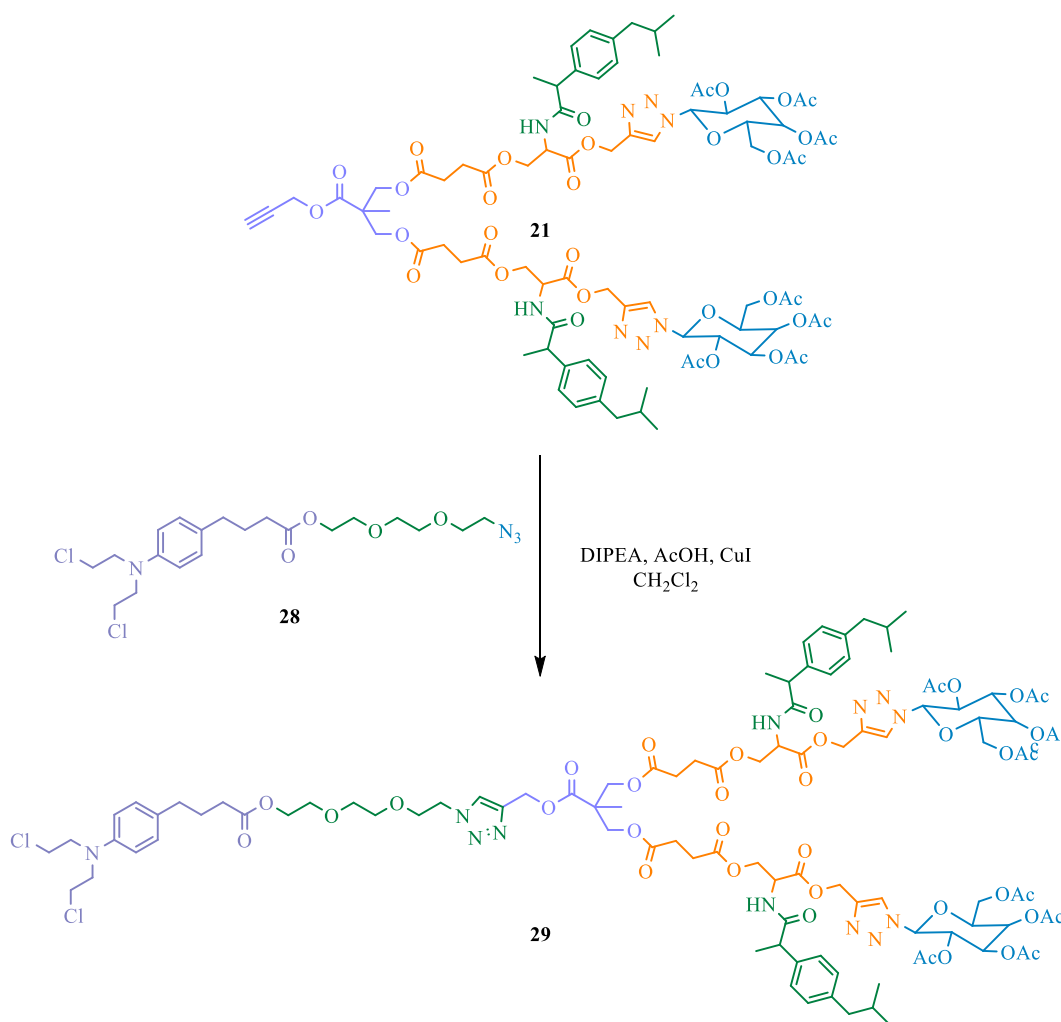


**Esquema 29.** Síntesis del derivado conjugado de clorambucilo **28**.



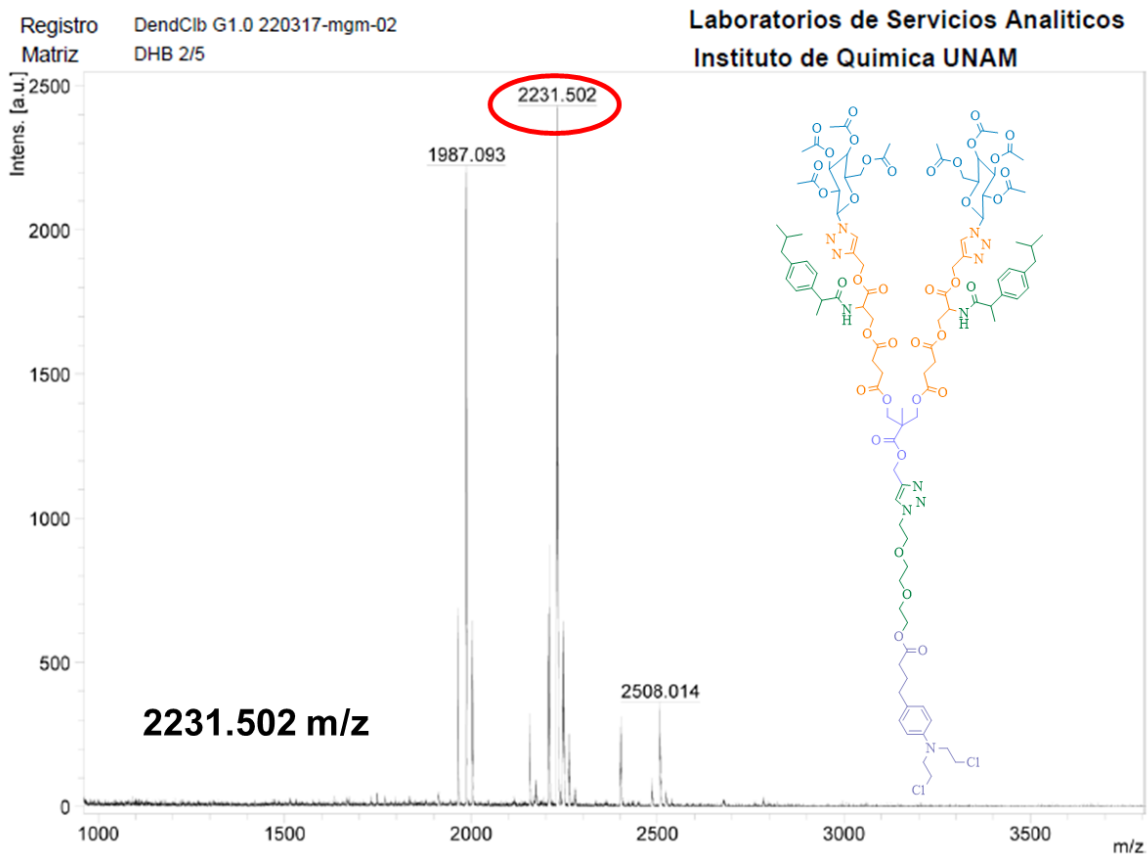
**6.17. Síntesis del dendrímero Janus de G1.0.**

Después de confirmar la obtención del dendrón conjugado con ibuprofeno de G 1.0 **21** así como la obtención del dendrón conjugado con clorambucilo **28**, se procedió a realizar la síntesis del dendrímero tipo Janus de G 1.0. Para la síntesis de este compuesto, se hicieron reaccionar el compuesto **21** y **28** en presencia de DIPEA, AcOH y CuI en diclorometano.



**Esquema 30.** Síntesis del dendrímero Janus de G1.0 **29**.

La obtención del dendrímero **29** fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 20 se presenta el espectro de masas obtenido, en él se observa un pico a 2231.502 *m/z* que corresponde al ion molecular [M<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>] del dendrímero **29**.

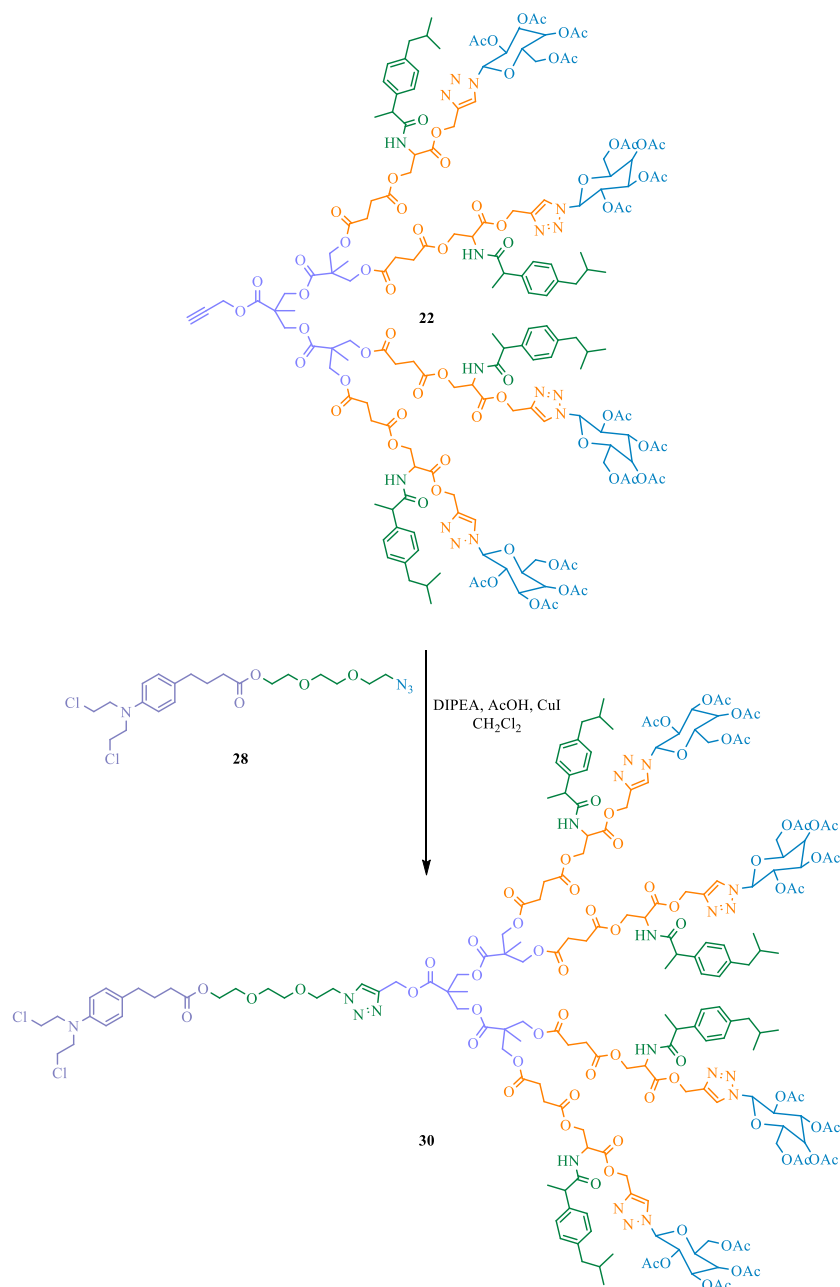


**Figura 20.** Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **29**.

La obtención del dendrímero tipo Janus de G1.0 funcionalizado con ibuprofeno y clorambucilo en la periferia obtenido mediante una reacción de cicloadición 3+2 catalizada por cobre se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

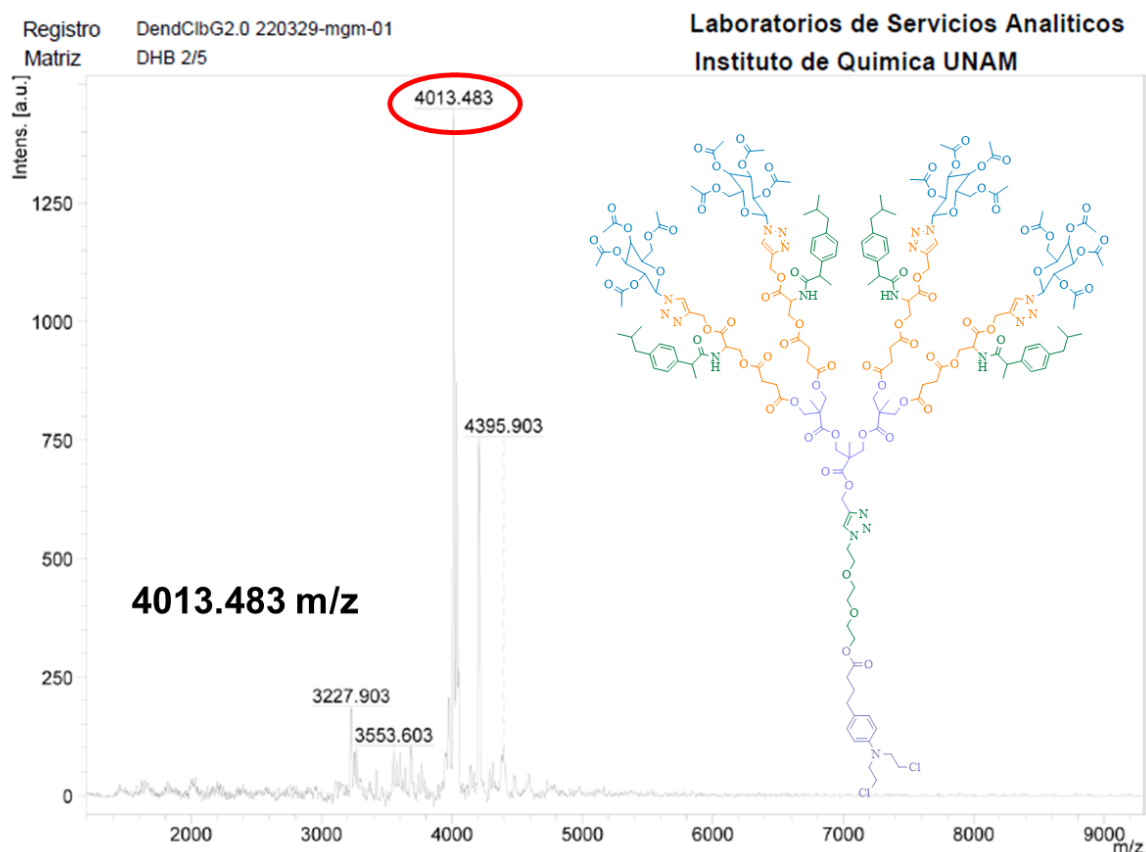
### 6.18. Síntesis del dendrímero Janus de G2.0.

Después de confirmar la obtención del dendrón conjugado con ibuprofeno de G 2.0 **22** así como la obtención del dendrón conjugado con clorambucilo **28**, se procedió a realizar la síntesis del dendrímero tipo Janus de G 2.0. Para la síntesis de este compuesto, se hicieron reaccionar el compuesto **22** y **28** en presencia de DIPEA, AcOH y CuI en diclorometano.



**Esquema 31. Síntesis del dendrímero Janus de G2.0 30.**

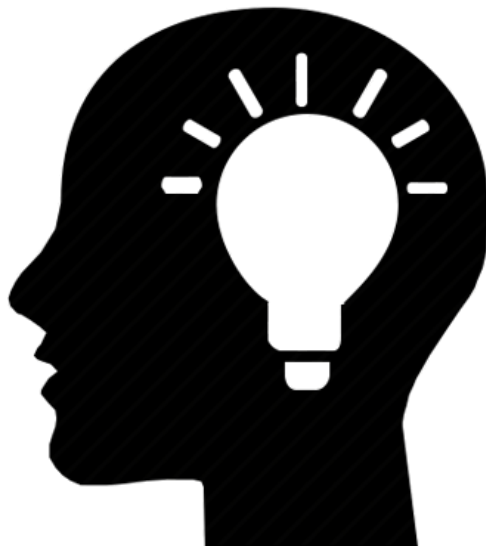
La obtención del dendrímico **30** fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la figura 21 se presenta el espectro de masas obtenido, en él se observa un pico a 4013.483  $m/z$  que corresponde al ion molecular  $[M+1]$  del dendrímico **30**.



**Figura 21.** Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **29**.

La obtención del dendrímico tipo Janus de G2.0 funcionalizado con ibuprofeno y clorambucilo en la periferia obtenido mediante una reacción de cicloadición 3+2 catalizada por cobre se confirmó por el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

# CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES



---

---

## 7. CONCLUSIONES

- Se sintetizó por primera vez el dendrón conjugado con ibuprofeno de primera generación manteniendo una base de Bis-MPA de primera generación.
- Se sintetizó por primera vez el dendrón conjugado con ibuprofeno de segunda generación manteniendo una base de Bis-MPA de segunda generación.
- Se sintetizó por primera vez el dendrón conjugado con clorambucilo y trietilenglicol.
- Se sintetizó por primera vez el dendrímero tipo Janus con ibuprofeno y clorambucilo de primera generación mediante una reacción de cicloadición Click azida-alquino catalizada por cobre.
- Se sintetizó por primera vez el dendrímero tipo Janus con ibuprofeno y clorambucilo de segunda generación mediante una reacción de cicloadición Click azida-alquino catalizada por cobre.