



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DISEÑO Y SÍNTESIS DE CONJUGADOS DENDRIMÉRICOS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. EN C. LUIS DANIEL PEDRO HERNÁNDEZ

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

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. AGOSTO 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: JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

VOCAL: CAROLINA GODOY ALCÁNTAR

VOCAL: JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO

VOCAL: ERNESTO RIVERA GARCÍA

SECRETARIO: ALEJANDRO CORDERO VARGAS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 6-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

SUSTENTANTE:

M. EN C. LUIS DANIEL PEDRO HERNÁNDEZ

Agradecimientos

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

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

Al Dr. Marcos Hernández Rodríguez y al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por ser parte de mi comité tutelar y sus valiosos comentarios y retroalimentación a este trabajo.

Al Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, a la Dra. Carolina Godoy Alcántar, al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, al Dr. Ernesto Rivera García y al Dr. Alejandro Cordero Vargas por sus valiosas revisiones y aportaciones a este trabajo.

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

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

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

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

Publicaciones y exposiciones en congresos producto del doctorado

Publicaciones como producto del trabajo de investigación

- 1 L. D. Pedro-Hernández, C. Hernández-Montalbán, E. Martínez-Klimova, T. Ramírez-Ápan, M. Martínez-García, M. (2020). Synthesis and anticancer activity of open-resorcinarene conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(14), 127275.
- 2 L. D. Pedro-Hernández, M. Martínez-García. (2022). Synthesis of Open-Resorcinarene Dendrimers with L-serine (Ibuprofen) Derivatives. *Current Organic Chemistry*, 26, 71-80.
- 3 L. D. Pedro-Hernández, T. Ramirez-Apan, M. Martínez-García. (2022). Synthesis of bifunctional tris-dendrimers conjugated with ibuprofen and naproxen and their anticancer activity. *ChemistrySelected*. 7.
- 4 L. D. Pedro-Hernández, I. Barajas Mendoza, I. O. Castillo-Rodríguez, E. Klimova, T. Ramirez-Apan, M. Martínez-García. (2022). Synthesis and design of trifunctional Janus dendrimers with ibuprofen, chlorambucil, and galactose moieties and their anticancer activity. *ACS Applied Bio Materials*. **Enviado**.

Trabajos realizados durante el doctorado

- 1 L. D. Pedro-Hernández, M. Martínez-García. (2021). Dendrimer Applications: A Brief Review. *Current Organic Chemistry*, 25(11), 1247-1269.
 - 2 Se realizó la publicación del libro titulado ***Dendrímeros: Síntesis, caracterización y aplicaciones***, con I.S.B.N 978-1-64789-496-2, en el cual se escribió el capítulo: ***Diferentes métodos de síntesis de dendrímeros***.
-

Presentaciones en congresos como producto del trabajo de investigación

1. "Synthesis of L-serine(ibuprofen) conjugates and their anticancer activity, 5th US-Mexico-Canada Symposium on Advances in Polymer Science MACROMEX 2021. Rivera Maya, Quintana Roo, 1-4th November 2021. Poster.
 2. Design and synthesis of dendrimeric drug nanocarriers, XXX International Materials Research Congress. Cancún, Quintana Roo, 14-19th August 2022. Poster. **Aceptado.**
 3. Ibuprofen-Binding chlorambucil-Loaded nanomedicine from Janus Dendrimers, XXX International Materials Research Congress. Cancún, Quintana Roo, 14-19th August 2022. Poster. **Aceptado.**
 4. Designing of Tris-Dendrimers Conjugated with Ibuprofen and Naproxen for use as Anticancer agents, XXX International Materials Research Congress. Cancún, Quintana Roo, 14-19th August 2022. Poster. **Aceptado.**
-

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas	I
Capítulo 1. Introducción	1
Capítulo 2. Antecedentes.....	4
2.1 Resorcinarenos abiertos	5
2.2 Dendrímeros.....	8
2.2.1. Introducción.....	8
2.2.2. Estructura de los dendrímeros.....	11
2.2.3. Síntesis química de los dendrímeros.....	13
2.2.4. Dendrímeros basados en Tris(hidroximetil)aminometano	32
2.2.5. Dendrímeros basados en el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico	36
2.2.6. Dendrímeros Janus	36
2.2.7. Aplicaciones de los dendrímeros en nanomedicina	41
2.3 Ibuprofeno	53
2.3.1. Síntesis.....	53
2.3.2. Usos del ibuprofeno	54
2.4 Naproxeno	55
2.4.1. Síntesis.....	56
2.4.2. Usos del naproxeno	56
2.5 Indometacina	57
2.4.1. Síntesis.....	57
2.4.2. Usos de la indometacina.....	58
2.4 Clorambucilo	58
2.4.1. Síntesis.....	59
2.4.2. Usos del clorambucilo.....	59
Capítulo 3. Objetivos.....	61
3.1 Objetivo general	62
3.2 Objetivos particulares.....	62
Capítulo 4. Material y equipo.....	64
4.1 Equipos.....	65
4.2 Reactivos y disolventes.....	66
Capítulo 5. Sección experimental	69
5.1 Síntesis de los conjugados lineales con un resorcinareno abierto.....	70
5.1.1. Síntesis del núcleo dendrítico	70
5.1.2. Síntesis del dendrímero lineal de G 1.0	72

5.1.3. Síntesis de los conjugados lineales de G 1.0	76
5.2 Síntesis de los conjugados con los derivados de L-serina e ibuprofeno	88
5.2.1. Síntesis de la unidad de ramificación	88
5.2.2. Síntesis del dendrímero de G 1.0	90
5.2.3. Síntesis del derivado de la L-serina.....	92
5.2.4. Síntesis de los conjugados de G 1.0	100
5.3 Síntesis de los conjugados a base de tris con ibuprofeno y naproxeno	112
5.3.1. Síntesis de los monómeros con ibuprofeno y naproxeno	112
5.3.2. Síntesis de los conjugados dendriméricos con ibuprofeno y naproxeno	122
5.3.3. Síntesis de los conjugados con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15- oico e ibuprofeno o naproxeno	138
5.4 Síntesis de dendrímeros Janus con ibuprofeno y clorambucilo	146
5.4.1. Síntesis de los dendrones con bis-MPA.....	146
5.4.2. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa.....	154
5.4.3. Síntesis de los dendrones bifuncionales con bis-MPA.....	162
5.4.4. Síntesis del derivado de clorambucilo con trietilenglicol	169
5.4.5. Síntesis de los dendrímeros Janus trifuncionales	175
Capítulo 6. Análisis de resultados	182
6.1 Síntesis de los conjugados lineales con un resorcinareno abierto.....	183
5.1.1. Síntesis del resorcinareno abierto	183
5.1.2. Síntesis del dendrímero lineal de G 1.0	184
5.1.3. Síntesis de los conjugados lineales de G 1.0 con ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo	188
6.2 Síntesis de los conjugados dendriméricos con los derivados de L-serina e ibuprofeno	193
6.2.1. Síntesis de la unidad de ramificación	193
6.2.2. Síntesis del dendrímero de G 1.0	194
6.2.3. Síntesis de los derivados de la L-serina con ibuprofeno.....	196
6.2.4. Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 1.0.....	198
6.3 Síntesis de los conjugados a base de tris con ibuprofeno y naproxeno	202
6.3.1. Síntesis del derivado del tris.....	202
6.3.2. Síntesis de los monómeros con ibuprofeno y naproxeno	204
6.3.3. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno y naproxeno	206
6.3.4. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 2.0 con ibuprofeno y naproxeno	210

6.3.5. Síntesis del derivado del monometil éter del trietilenglicol.....	214
6.3.6. Síntesis de los conjugados dendriméricos bifuncionales con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico e ibuprofeno o naproxeno de G 1.0	214
6.3.7. Síntesis de los conjugados dendriméricos bifuncionales con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico e ibuprofeno o naproxeno de G 2.0	216
6.4 Síntesis de dendrímeros Janus con ibuprofeno y clorambucilo	218
6.4.1. Síntesis de los bis-MPA protegido.....	218
6.4.2. Síntesis de los dendrones con bis-MPA de G 1.0 y G 2.0	219
6.4.3. Síntesis del derivado de la galactosa con azida	220
6.4.4. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa	221
5.4.3. Síntesis de los dendrones bifuncionales de G 1.0 y G 2.0 con ibuprofeno y galactosa	224
5.4.4. Síntesis del derivado de clorambucilo con trietilenglicol	227
5.4.5. Síntesis de los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 y g G 2.0	228
Capítulo 7. Pruebas de actividad biológica.....	232
7.1 Metodología para el ensayo de sulforodamina (SRB).....	233
7.2 Ensayo de citotoxicidad (SRB) de los conjugados dendriméricos lineales con un resorcinareno.....	234
7.2 Ensayo de citotoxicidad (SRB) de los conjugados dendriméricos con derivados de la L-serina e ibuprofeno.....	235
7.3 Ensayo de citotoxicidad (SRB) de los conjugados a base de tris con ibuprofeno y naproxeno.....	237
7.4 Ensayo de citotoxicidad (SRB) de los dendrímeros Janus con ibuprofeno y clorambucilo	239
Capítulo 8. Conclusiones.....	242
Capítulo 9. Anexo	247

Lista de abreviaturas

°C: Grado Celsius	ESI: Ionización por Electrospray
λ: Longitud de onda	Et₃N: Trietilamina
δ: Desplazamiento químico	FT-IR: Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier
μL: Microlitro	J: Constante de acoplamiento
ADN: Ácido desoxirribonucleico	KDa: Kilodalton
AINE: Antiinflamatorio no esteroidal	m: multiplete
ARN: Ácido ribonucleico	MALDI: Desorción/Ionización mediante laser asistida por Matriz
Ar: Aromático	PAMAM: Poli(amidoamino)
ATP: Adenosin trifostato	PPI: Poli(propilenimina)
CDCl₃: Cloroformo deuterado	MeOH: Metanol
DART: Análisis Directo en Tiempo Real	MHz: Megahertz
DCC: Diciclohexilcarbodiimida	mL: Mililitro
DCU: Diciclohexilurea	nm: Nanómetro
DIPEA: Diisopropiletilamina	ppm: Partes por millón
DMAP: 4-(Dimetilamino)-piridina	RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
DMF: Dimetilformamida	RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
DOX: Doxorrubicina	s: Singulete
DPTS: <i>p</i> -toluensulfonato de 4-(Dimetilamino)piridinio	sa: Señal ancha
EPR: Efecto de permeabilidad y retención aumentada	TOF: Tiempo de vuelo
EM: Espectrometría de masas	

Abstract

Dendrimers are highly branched three-dimensional macromolecules with low polydispersity, a well-controlled structure, and a large number of functional groups at their periphery. These features make them suitable for many applications in different areas of material science, being nanomedicine one of the most important, where they are used as nanocarriers in drug delivery for the treatment of many diseases.

In the present work, four types of dendrimers were synthesized and employed in the transport of ibuprofen, naproxen, indomethacin, and chlorambucil. The drug-dendrimer conjugates showed cytotoxic activity against different cancer cell lines and, in many cases an enhanced anticancer activity in comparison to free drugs. which demonstrates the synergic effect between dendrimers and drugs. The conjugates were characterized by ^1H , ^{13}C , DEPT135, DEPT90, COSY, HSQC, HMBC NMR experiments, FT-IR, UV-vis, and mass spectrometry.

Abstract

Los dendrímeros son macromoléculas tridimensionales altamente ramificadas con baja polidispersidad, una estructura bien definida y una gran cantidad de grupos funcionales en la periferia. Estas características los hace candidatos para su aplicación en diferentes áreas de la ciencia de materiales, siendo la nanomedicina una de las más importantes, en donde son utilizados como nanoacarreadores de fármacos para el tratamiento de distintos padecimientos.

En el presente trabajo, se sintetizaron cuatro tipos de dendrímeros para el transporte de ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo. Los conjugados dendriméricos mostraron actividad citotóxica contra diferentes líneas celulares cancerosas y, en algunos casos una mejora en la actividad anticancerígena en comparación con los fármacos libres, lo cual demuestra la presencia de un efecto sinérgico. Los conjugados fueron caracterizados por distintos experimentos de RMN como ^1H , ^{13}C , DEPT135, DEPT90, COSY, HSQC, HMBC, FT-IR, UV-vis y espectrometría de masas.

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

Introducción

Actualmente, el cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. En el 2020 provocó la muerte de 10 millones de personas,¹ mientras que en México representa la tercera causa de muerte. Por lo cual, se han empleado diferentes tratamientos para combatir dicha enfermedad, tales como: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Esta última ha sido uno de los métodos terapéuticos más utilizados; sin embargo, su aplicación se ha visto limitada debido a los efectos adversos provocados por los distintos fármacos utilizados. Por lo anterior, se han buscado nuevas alternativas para dar solución a estos problemas, desde el desarrollo de nuevos fármacos o el uso de sistemas que permitan el transporte de éstos hasta la zona afectada, aumentando la selectividad y con ello disminuyendo los efectos secundarios.

La nanomedicina ha comenzado a posicionarse como una de las áreas de interés y desarrollo más importantes en los últimos años, ya que presenta una serie de estrategias de diagnóstico y tratamiento que se espera supere algunos de los obstáculos que enfrentan las terapias convencionales. Entre las distintas nanoestructuras que se han desarrollado y estudiado, los dendrímeros representan una opción interesante como transportadores de fármacos, dado que son macromoléculas que poseen una baja polidispersidad y pueden ser funcionalizados para modificar sus propiedades físicas y químicas y con ello presentar efectos asociados exclusivamente a este tipo de polímeros, tales como el efecto multivalente, aumentar la solubilidad, la biodisponibilidad y el efecto EPR (Efecto de permeabilidad y retención aumentada).

En el presente trabajo, se realizó el diseño y la síntesis de distintos conjugados dendriméricos para el transporte de cuatro fármacos: ibuprofeno, naproxeno,

¹ OMS. Recuperado <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (2 de febrero de 2022).

indometacina y clorambucilo, haciendo uso de diferentes centros y brazos dendríticos. En la primera parte del trabajo, se usó una molécula de resorcinareno abierto como centro dendrítico para la síntesis de conjugados lineales de G 1.0 con clorambucilo, ibuprofeno, indometacina y clorambucilo.

En la segunda parte, se utilizó el mismo núcleo dendrítico, pero con la introducción de un derivado del clorohidrato de la *N,N*-bis(cloroetil)amina como brazo dendrítico y dos derivados distintos de la L-serina con ibuprofeno en la periferia. En la tercera parte se realizó la síntesis de conjugados bifuncionales AB₂C de G 1.0 y G 2.0 para el transporte de ibuprofeno o naproxeno y decorados con un derivado del monometil éter trietilenglicol en la periferia. En la cuarta parte se sintetizaron dendrímeros Janus de G 1.0 y G 2.0 con tres distintos grupos terminales, ibuprofeno, clorambucilo y galactosa.

Todos los compuestos fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ¹H, ¹³C, COSY, HSQC y HMBC, espectroscopía de infrarrojo (FT-IR), espectroscopía de UV-Visible (UV-Vis), espectrometría de masas (EM) y se realizaron pruebas de actividad biológica en seis líneas celulares cancerosas U251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano), K-562 (células de leucemia), HCT-15 (adenocarcinoma colorrectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano) y la línea celular de riñón de mono (COS-7).

CAPÍTULO 2
ANTECEDENTES

2.1 Resocinarenos abiertos

Los calixarenos son $[1_n]$ metaciclofanos que se obtienen a partir de la condensación de fenoles y aldehídos bajo diferentes condiciones. Gutsche fue el primero en nombrar a estos compuestos como calix $[n]$ arenos; su nombre proviene del latín *calix* que significa vaso y areno para indicar la presencia de los grupos arilo en su estructura (Figura 1).²



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

En 1872, Adolf von Baeyer³ reportó la síntesis de tintas fenólicas a partir de la mezcla de resorcinol, benzaldehído y ácido sulfúrico concentrado, dando como resultado un producto rojo, el cual se tornó violeta en una disolución alcalina. En 1949, Nederl y Vogel⁴ estudiaron los productos de condensación entre el resorcinol y varios aldehídos alifáticos, proponiendo una estructura tetramérica para los productos de reacción.

² C. Gutsche. (2008). *Calixarenes an introduction*. Cambridge: RCS Publishing.

³ a) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **1872**, 5, 25; b) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **1872**, 5, 280.

⁴ J. B. Niederl, H. J. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 2512.

Finalmente, Erdtman⁵ logró determinar la estructura de estos compuestos mediante la difracción de rayos-X (Figura 2).

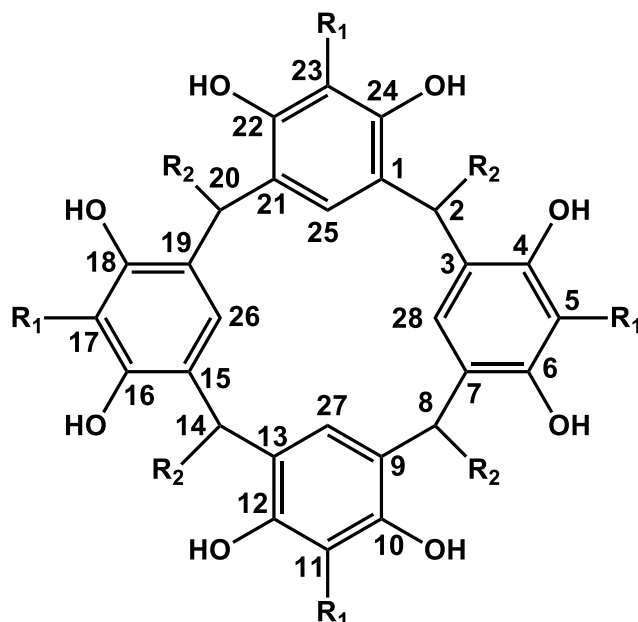
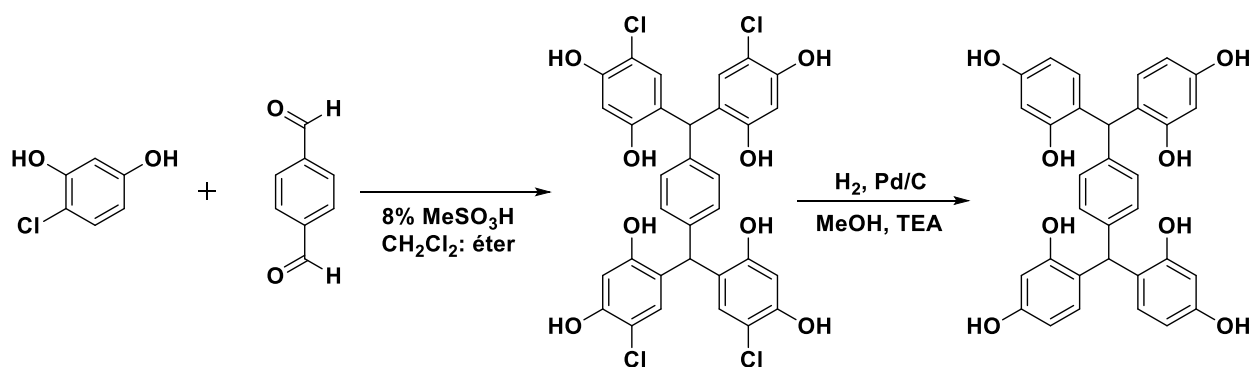


Figura 2. Resorcinareno reportado por Erdtman.

No obstante, el interés por la obtención de estructuras que mantengan una composición similar pero una geometría diferente ha conducido al desarrollo de diferentes metodologías sintéticas. Por ello, en el año 2016 Marco M. D. Cominetti, David L. Hughes y Susan E. Matthews⁶ informaron de la síntesis de una nueva familia de moléculas que podían ser vistas como análogos “abiertos” de los resorcin[4]arenos, por lo cual las nombraron como resorcinarenos abiertos. Para ello, hicieron reaccionar el 4-clororesorcinol con teraftaldehído en presencia de ácido metansulfónico (Esquema 1).

⁵ a) H. Erdtman, S. Högber, S. Abrahamsson, B. Nilsson, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9, 1679;
b) B. Nilsson, *Acta Chem. Scand*, **1968**, 22, 732.

⁶ M. M. Cominetti, D. L. Hughes, S. E. Matthews. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 10161.



Esquema 1. Síntesis del resorcinareno abierto reportada por Matthews y su equipo.³

Posteriormente, mediante estudios de difracción de rayos-X, lograron demostrar que la molécula no presentaba una estructura plana y que eso favorecería la síntesis de estructuras más complejas, por lo que decidieron funcionalizar el resorcinareno abierto con ocho moléculas de calixareno (Figura 3), demostrando con ello que podían ser utilizados como bloques de construcción en la obtención de nanoestructuras tales como los dendrímeros.

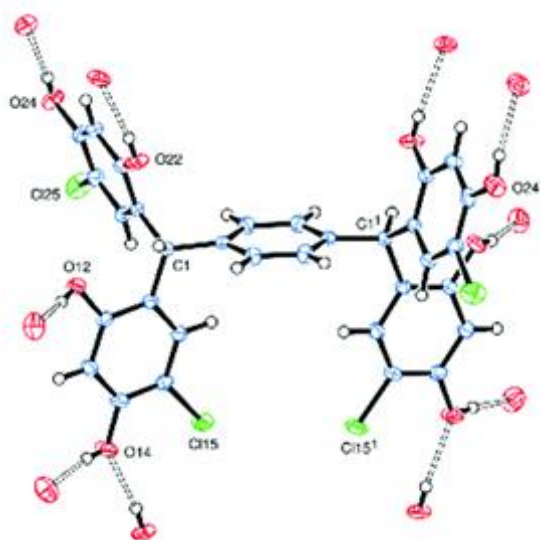


Figura 3. Difracción de rayos-X del resorcinareno abierto reportado por Matthews y su equipo.³

2.2 Dendrímeros

2.2.1 Introducción

Una de las topologías más comunes en la naturaleza es la arquitectura dendrítica,⁷ ya que se encuentra presente en un gran número de ejemplos como los cristales de nieve, erosiones fractales, árboles, raíces, neuronas, sistema vascular, etc. Esto se debe a que ha sido optimizada por millones de años con la finalidad de aumentar la extracción/distribución óptima de energía, extracción/distribución de nutrientes, o bien en el almacenaje y recuperación de información.⁸

La química dendrímica es un área de investigación en síntesis orgánica relativamente reciente. El primer reporte exitoso de crear y diseñar estructuras ramificadas se llevó a cabo por Vögtle y colaboradores⁹ en 1978, quienes sintetizaron aminas y diaminas de bajo peso molecular a través de unidades de propilenamina, funcionando como puntos de ramificación durante cada paso repetitivo.¹⁰

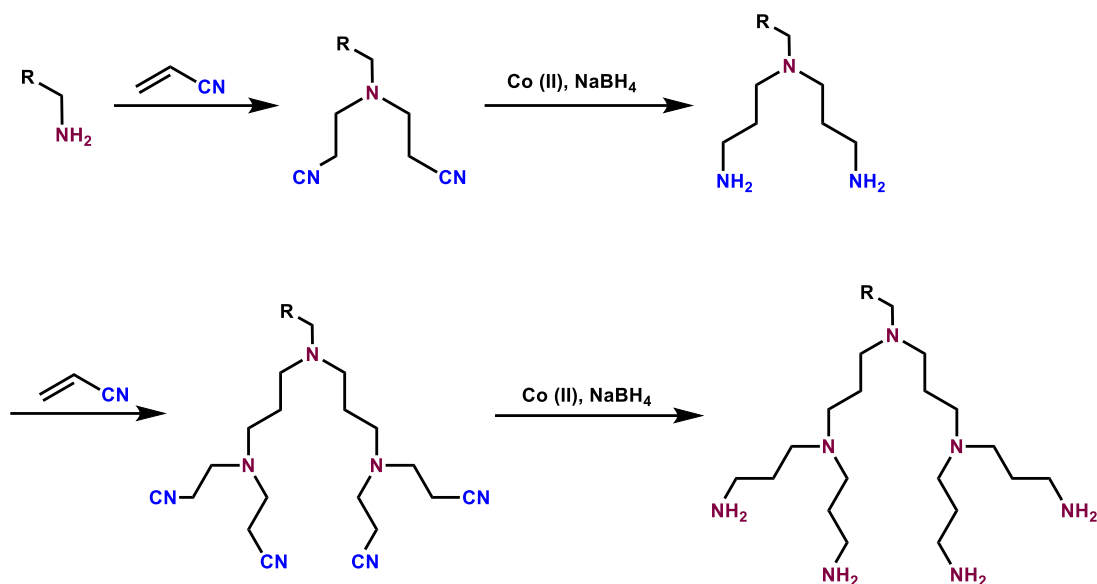
Para ello, una monoamina primaria se hace reaccionar con acrilonitrilo mediante una doble adición de Michael seguida de la reducción de los grupos nitrilos con borohidruro de sodio en presencia de cobalto (II), mediante una doble reacción de Michael con acrilonitrilo (Esquema 2). Sin embargo, la metodología presentaba varios problemas tales como impurezas debido a las imperfecciones y dificultades para la purificación de los diferentes compuestos.

⁷ D. Thompson, *On Growth and Form*, Cambridge University Press, London, **1987**.

⁸ A. Mizrahi, E. Ben-Ner, M. J. Katz, K. Kedem, J. G. Glusman, F. Libersat, *J. Comp. Neurol.*, **2000**, 422, 415.

⁹ E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155.

¹⁰ a) N. Feuerbacher, F. Vögtle, *Top. Curr.Chem.* **1998**, 197, 2; b) Y. Zhao, R. R. Tykwinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 458; c) P. A. Jacobi, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1958; d) A. Boydston, Y. Yin, B. L. Pagenkopf, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10350.

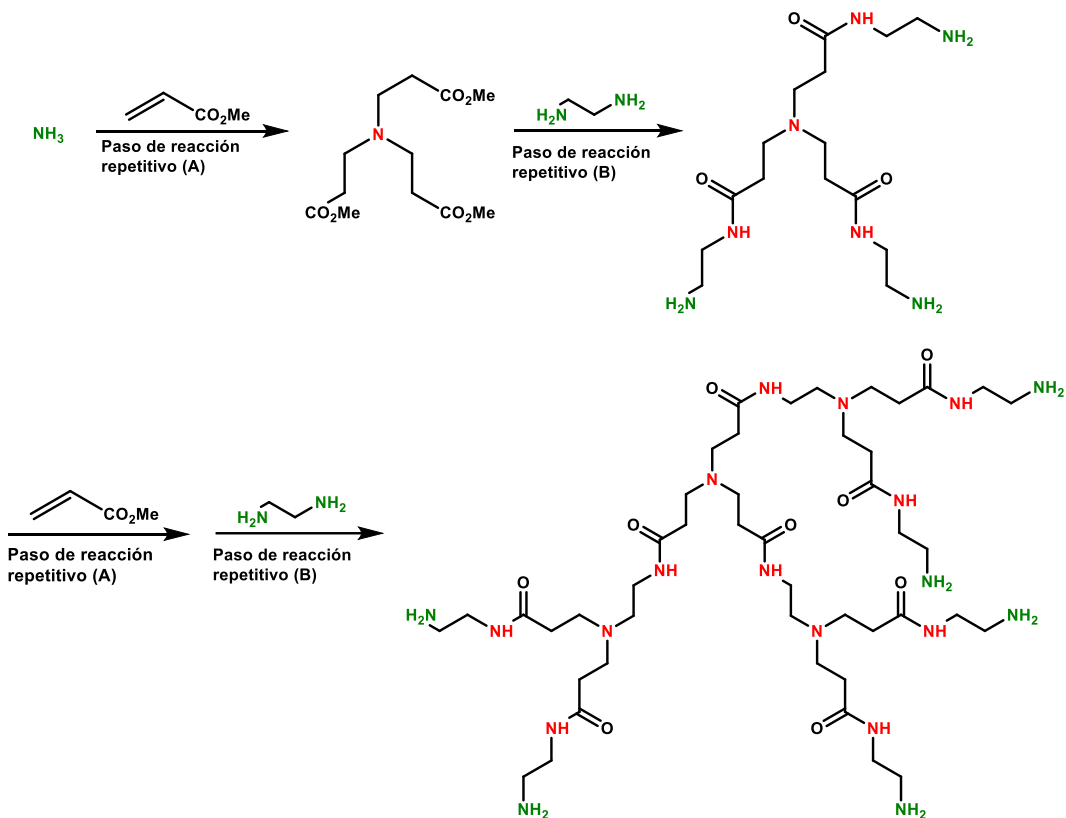


Esquema 2. Primera síntesis de "moléculas tipo cascada" de acuerdo con Vögtle y colaboradores.⁸

Años después, Donald Tomalia¹¹ publicó el primer artículo en el que se acuñó el término dendrímero, proveniente de las palabras griegas, *dendros*: "árbol" o "rama" y *meros*: "parte", el cual describe a detalle la preparación de dendrímeros de poli(amidoamina) comúnmente denominados PAMAM en 1985. Inicialmente, un núcleo de amoníaco se hizo reaccionar con acrilato de metilo y posteriormente mediante una reacción de aminólisis con etilendiamina los grupos éster fueron transformados en grupos amino en la periferia, la repetición de éstas dos reacciones permitió el crecimiento del dendrímero (Esquema 3).

A partir de este primer reporte, el campo de investigación en este tipo de moléculas ha ido creciendo con el paso del tiempo y actualmente existen diferentes familias de dendrímeros, cada una con un tipo de propiedades físicas y químicas bien diferenciadas. Algunas de las más importantes son los poliamidoamina (PAMAM), poli(L-lisina), poli(ariléter), polipropilenimina (PPI), bis-MPA, entre otros (Figura 4).

¹¹ a) D. A. Tomalia, J. R. Dewald, M. R. Hall, S. J. Martin, P.B. Smith, *Preprints 1st SPSJ Polym. Conf., Soc. Polym. Sci. Jpn., Kyoto, 1984*, 65; b) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117.



Esquema 3. Síntesis de dendrímeros de poliamidoamina PAMAM, de acuerdo con Tomalia y colaboradores.¹⁰

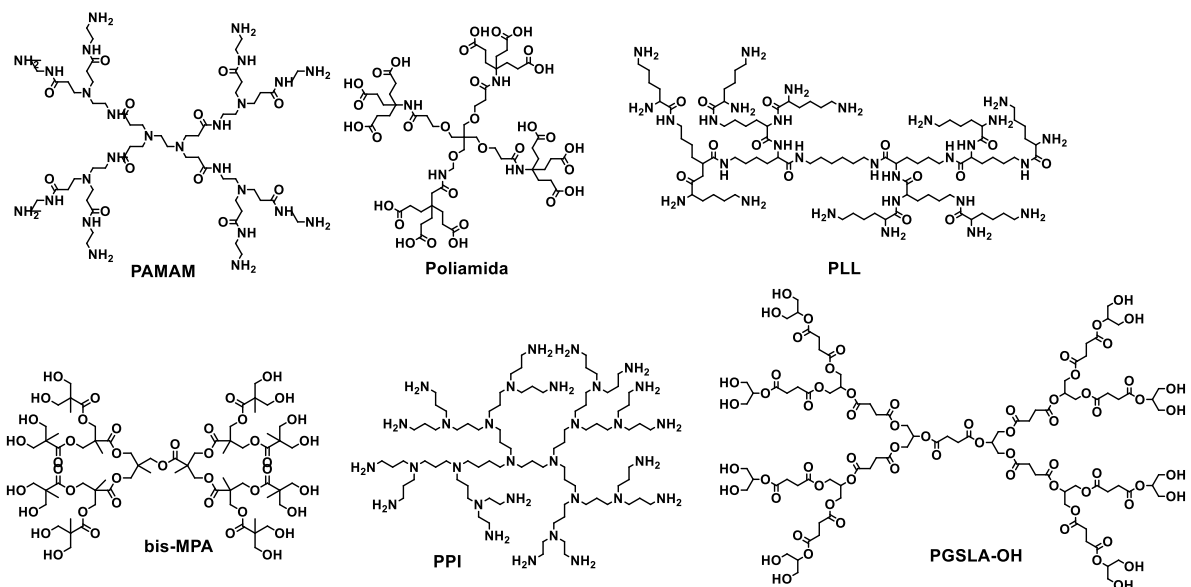


Figura 4. Estructuras químicas de dendrímeros comúnmente usados y comercialmente disponibles.

2.2.2 Estructura de los dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas globulares, con una estructura bien definida y ordenada, presentan baja polidispersidad y tienen la capacidad de ser funcionalizados con diferentes grupos de moléculas.¹² La estructura básica de un dendrímero consta de tres partes principales (Figura 5).

- 1) Un núcleo o centro dendrítico, el cual puede estar constituido por un átomo o grupo de átomos.
- 2) Puntos de ramificación del cual emanan las ramificaciones desde el núcleo hacia la periferia, constituido de unidades repetidas.
- 3) Grupo terminal que puede o no encontrarse en la periferia y delimita los bordes de la estructura dendrítica.

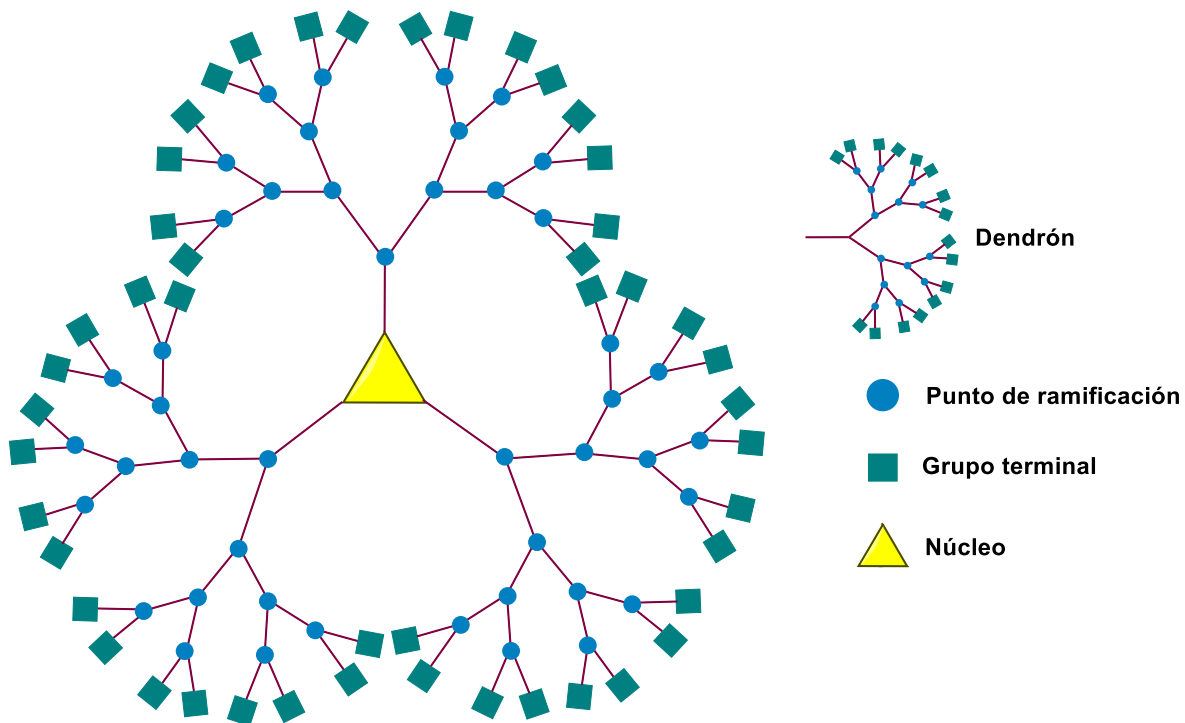


Figura 5. Estructura básica de un dendrímero y sus componentes principales.

¹² S. Pushkar, A. Philip, K. Pathak, D. Pathak, *J. Pharm. Educ. Res.*, **2006**, 40, 153.

A diferencia de los polímeros hiper-ramificados los dendrímeros presentan una perfección estructural, permitiendo un número exacto de capas concéntricas o generaciones. Las principales diferencias entre los dendrímeros y los polímeros lineales tradicionales se deben a la forma de crecimiento de éstos, la cual permite obtener estructuras monodispersas; es decir, especies con pesos moleculares bien definidos y no toda una gama de ellos. Esta forma de crecimiento también permite controlar el número y la cantidad de grupos en la periferia, los cuales tienen una gran influencia en propiedades como la solubilidad, reactividad química, etc.^{13,14}

Finalmente, el crecimiento de los polímeros lineales tradicionales, teóricamente se puede dar de manera infinita, mientras que en el caso de los dendrímeros éste se encuentra matemáticamente limitado debido a que conforme aumenta su tamaño y por ende el número de grupos terminales, el volumen disponible para el dendrímero es cada vez menor, lo cual provoca que la molécula comience a plegarse hacia el interior, adquiriendo una forma globular, lo que dificulta el crecimiento regular del dendrímero. Este fenómeno se conoce como densidad de empaquetamiento de Gennes.¹⁵

Cada una de las partes estructurales de los dendrímeros juega un rol importante en las propiedades físicas y químicas de la molécula. El núcleo contribuye a la forma y tamaño del dendrímero, debido a que la multiplicidad de éste determina el número de ramificaciones iniciales, mientras que la direccionalidad indica hacia donde será el crecimiento. Asimismo, la estabilidad mecánica depende de la flexibilidad o rigidez de las unidades de ramificación y de los grupos terminales, mientras que la variación del tipo y el número de unidades de ramificación afecta la densidad del interior del dendrímero, lo cual repercute directamente en las interacciones que moléculas más pequeñas a través de interacciones no covalentes en la química huésped/anfitrión.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, los grupos terminales tienen un efecto directo en la solubilidad, forma, viscosidad y flexibilidad/rigidez conformacional del dendrímero. Esto se debe principalmente a que al ser la parte que delimita los bordes de

¹³ S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819.

¹⁴ T. Emrick, J. M. J. Fréchet, *Curr. Opin. Colloid. Interface Sci.* **1999**, *4*, 15.

¹⁵ P. G. De Gennes, H. Hervet, *J. Phys. Lett.* **1983**, *44*, 351.

la molécula se encuentra en contacto directo con el exterior, aumentando el número y el tipo de interacciones con él.

2.2.3 Síntesis química de dendrímeros

La arquitectura dendrítica puede ser construida por una variedad de caminos. Sin embargo, en el pasado el objetivo principal era la construcción a través de métodos de rutina que aseguraran la disponibilidad de los dendrones y dendrímeros, tal como las metodologías empleadas para los dendrímeros tipo PAMAM y los dendrones tipo Fréchet. En otras palabras, es importante el diseño en la construcción; en general, los dendrímeros se pueden obtener a través de dos métodos complementarios de síntesis, el método divergente y el convergente.^{16, 17}

Método divergente

El método divergente, derivado del trabajo de Tomalia y Newkome, es el enfoque sintético, en donde la construcción del dendrímero se lleva a cabo de manera gradual a partir del núcleo del dendrímero hacia la periferia. De forma general el método divergente usa dos operaciones básicas: (1) acoplamiento del monómero y (2) activación del monómero, que puede involucrar la desprotección o transformación del grupo terminal del monómero para crear una nueva superficie reactiva de acoplamiento a un nuevo monómero (Figura 6).

¹⁶ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives*; VCH: Weinheim, Germany, **1996**.

¹⁷ J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, *Comprehensive Polymer Science, 2nd Supplement*; Pergamon: Oxford, England, **1996**.

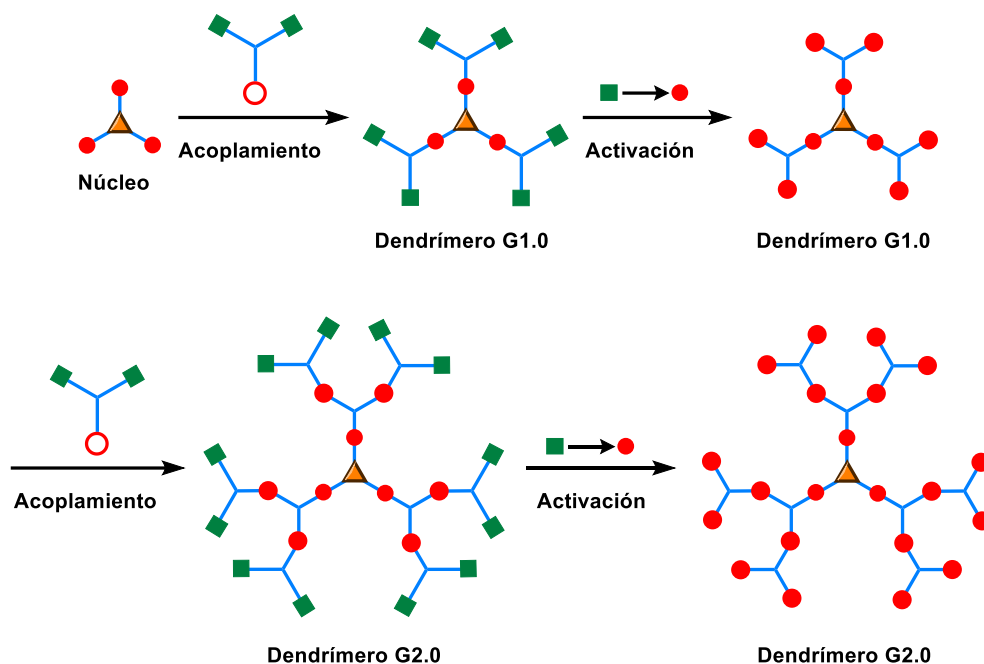


Figura 6. Síntesis Divergente, círculo contorno rojo = puntos de acoplamiento, círculo rojo = grupo funcional activo (desprotegido), cuadrado verde = grupo funcional inactivo (protegido).

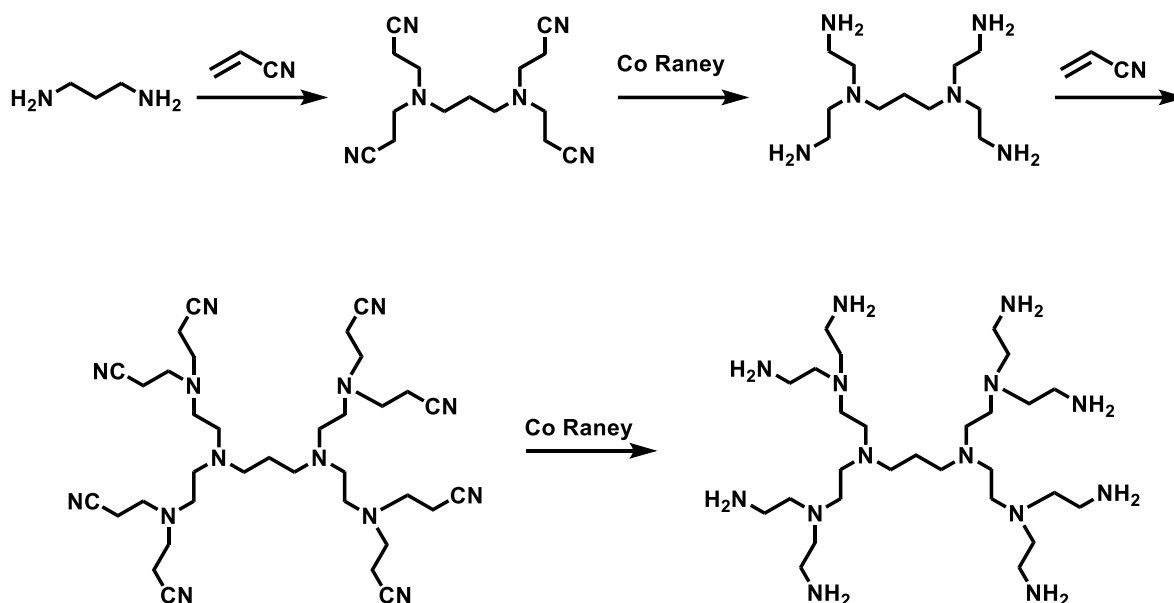
La reacción del núcleo plurifuncional con el acoplamiento consecutivo de monómeros, a través de un grupo funcional reactivo (círculo rojo) presenta una nueva latente en cada punto de ramificación o lugar de acoplamiento (círculo contorno rojo), con un incremento de los grupos funcionales (Figura 6, acoplamiento), obteniendo así un dendrímtero de primera generación. Los grupos terminales (cuadrado verde) en cada monómero están diseñados para ser inertes entre sí, lo que impide una polimerización incontrolada, hiper-ramificación. Después de conducir la primera reacción de acoplamiento, los grupos terminales pueden ser activados (círculo rojo) para pegar una nueva capa de monómeros, capaces de realizar un nuevo acoplamiento (Figura 6, activación), y obtener un dendrímtero de segunda generación. La activación de los grupos terminales puede involucrar la conversión a una funcionalidad reactiva y acoplarse a una segunda molécula o bien la remoción de un grupo protector. Si esta secuencia iterativa de reacciones de activación y acoplamiento es repetida sucesivamente, pueden llegar a sintetizarse dendrímteros de generaciones más grandes.

Sin embargo, la repetición de los pasos de acoplamiento y activación conduce a un aumento exponencial de reacciones en la periferia; por lo tanto, un gran exceso de reactivos es necesario para conducir al final ambas reacciones. Por otra parte, la diferencia de peso molecular en la molécula hace posible la purificación por destilación simple, precipitación o ultrafiltración. Teniendo en cuenta la elección adecuada de las reacciones de acoplamiento y activación, los reactivos y las condiciones de reacción, el enfoque divergente es ideal para la producción de dendrímeros a gran escala.

Dado que el número de reacciones de acoplamiento va incrementando exponencialmente con cada generación, la posibilidad de funcionalización incompleta o reacciones secundarias aumentan exponencialmente también. Aunque el retiro del monómero puede ser sencillo, la formación de moléculas resultantes de reacciones de ciclación o reacciones incompletas pueden no ser fáciles de retirar debido a la similitud estructural con el producto final. Además, si el agente activante es capaz de iniciar un nuevo crecimiento, se deben tomar medidas rigurosas para asegurar su completa extracción a fin de evitar la formación de pequeñas impurezas dendríticas.

La síntesis divergente fue inicialmente aplicada para la obtención de dendrímeros de poli(propilenimina) (PPI) y PAMAM. Los dendrímeros de PPI, están basados en un esqueleto de polialquilaminas, en donde cada átomo de nitrógeno sirve como punto de ramificación, y las operaciones básicas consisten en reacciones de alquilación sobre los grupos amino con acrilonitrilo, seguido de una reacción de reducción de los grupos nitrilo para la obtención de aminas primarias (Esquema 4).¹⁸

¹⁸ E. M. M. De Brander van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 1370.



Esquema 4. Síntesis de dendrímeros de poli(propilen imina) (PPI), vía método divergente.

De las síntesis divergentes para la obtención de dendrímeros, algunas son especialmente notables, como los dendrímeros de poli(propilenimina),^{90, 19} los arbores de Newkome,^{79, 20} los dendrímeros a base de fósforo de Majoral,²¹ y principalmente los dendrímeros tipo PAMAM.^{78, 22}

¹⁹ D. A. O'Sullivan, *Chem. Eng. News*. **1993**, 20.

²⁰ a) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, A. L. Johnson, R. K. Behera; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1176; b) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1178; c) G. R. Newkome, R. K. Behera, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7162; d) G. R. Newkome, A. Nayak, R. K. Behera, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 358; e) G. R. Newkome, J. K. Young, G. R. Baker, R. L. Potter, L. Audoly, D. Cooper, C. D. Weis, K. Morris, C. S. Johnson, *Macromolecules*, **1993**, 26, 2394.

²¹ a) N. Launay, A. M. Caminade, R. Lahana, J. P. Majoral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1589; b) N. Launay, A. M. Caminade, J. P. Majoral, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3282; c) J. P. Majoral, A. M. Caminade, *Top. Curr. Chem.* **1998**, 197, 79.

²² D. A Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules*, **1986**, 19, 2466.

Método convergente

El método convergente fue primeramente reportado por Hawker y Fréchet en 1989-1990.²³ El crecimiento procede en dirección opuesta, es decir de la periferia al centro. Los dendrones (funcionalizados) son enlazados a los grupos terminales enlazados al centro plurifuncional. El crecimiento inicia de lo que eventualmente se convertirá en el exterior y avanza hacia el interior por acoplamiento del grupo funcional (círculo contorno rojo), activo (no protegido) de cada rama del monómero, a dos o más sitios de unión (círculo contorno rojo) no protegidos de una unidad de ramificación, este acoplamiento de dos sitios activos (círculo rojo), así como un grupo funcional (cuadrado verde) de forma inactiva (protegido), permite un dendrón de primera generación. Después de llevar a cabo el acoplamiento, el único grupo funcional (cuadrado verde) situado en el centro de coordinación del fragmento dendrítico o dendrón, se puede activar (paso de activación selectiva). El acoplamiento de este dendrón activado con cada una de las funcionalidades complementarias de otra unidad monomérica, genera un dendrón de segunda generación (Figura 7).

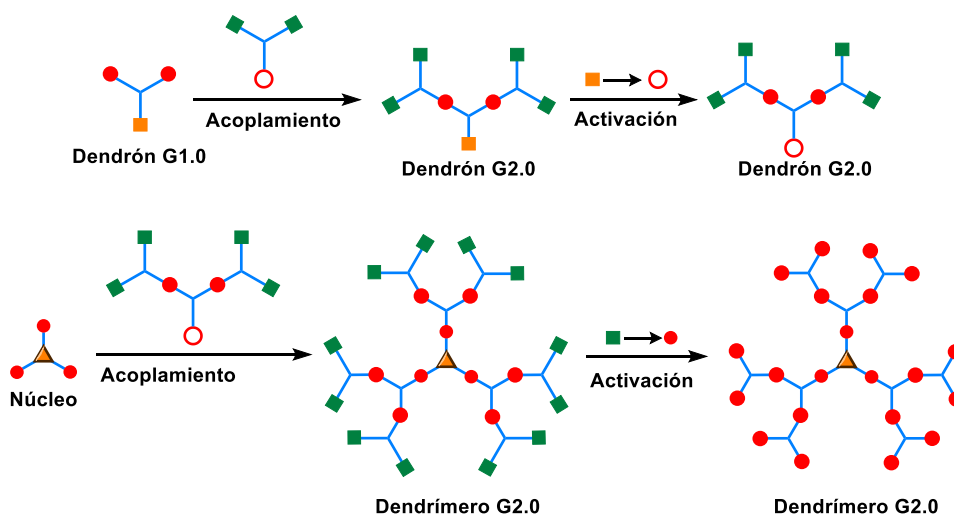


Figura 7. Método convergente, círculo contorno rojo= puntos de acoplamiento, círculo rojo = grupo funcional activo (desprotegido), cuadrado naranja = grupo funcional inactivo (protegido), cuadrado verde = grupo funcional inactivo (protegido) .

²³ C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010.

Para la obtención de dendrímeros de mayores generaciones los pasos pueden ser repetidos hasta que todos los dendrones del segmento deseado hayan reaccionado. Finalmente, después de la repetición suficiente de este proceso, estos dendrones se pueden conectar a un núcleo plurifuncional, a través de su centro de coordinación para generar el dendrímero.

Debido a que un pequeño número de terminales reactivas están involucradas, este tipo de síntesis tiene la ventaja de disminuir la presencia de defectos estructurales (por ejemplo, falta de ramificaciones en generaciones mayores) a menudo observadas en la síntesis divergente. Por otra parte, los subproductos formados de las reacciones incompletas de los dendrones voluminosos con las unidades de ramificación, pueden ser removidos fácilmente después de cada paso, ya que difieren drásticamente en masa molecular. El crecimiento del dendrímero está sujeto al impedimento estérico de los dendrones hacia la periferia. Esta es la razón por lo que esta estrategia sintética es usada principalmente para la preparación de dendrímeros de bajas generaciones.²⁴ La estrategia de síntesis convergente proporciona un mayor control estructural, debido al número relativamente bajo de reacciones de acoplamiento en cada etapa de crecimiento, lo que conlleva a la producción de productos dendríticos de alta pureza y versatilidad funcional,

En los últimos años, una gran variedad de métodos sintéticos utilizando el método convergente han sido desarrollados, incorporando una amplia gama de funcionalidades; sin embargo, los más reportados son los de poli(ariléter) por Fréchet y colaboradores,^{88b}

²⁴ a) C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1993**, 1287; b) J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 1627; c) J. S. Moore, Z. Xu, *Macromolecules*, **1991**, 24, 5893; d) Z. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 261.

^{97, 25} los de poli(arilalquino) por Moore y colaboradores,²⁶ los de poli(fenileno),²⁷ poli(alquiléster),²⁸ poli(arilalqueno),²⁹ y los poli(alquiléter).³⁰

Métodos de crecimiento acelerado

A pesar de que los dendrímeros son unas de las macromoléculas más interesantes y prometedoras en el área de materiales, su aplicación y comercialización se han visto limitadas debido al reto de obtener estructuras perfectas en tiempos más cortos y empleando una menor cantidad de reactivos. Por lo tanto, la búsqueda de rutas de crecimiento acelerado se ha convertido en una de las principales áreas de investigación en la química de los dendrímeros. Para ello, se han desarrollado diferentes metodologías sintéticas que emplean un menor número de pasos con buenos rendimientos y que son amigables con el ambiente.

La idea de un crecimiento acelerado, como ya se mencionó anteriormente, es reducir el número de pasos totales para la obtención de dendrímeros de alto peso molecular, pero manteniendo un alto número de ramificaciones y/o de grupos terminales, por lo cual, es necesario establecer una serie de criterios a seguir para el desarrollo de un método de síntesis acelerado³¹.

- La selección de las unidades para la construcción del dendrímero es muy importante, ya que su estructura; es decir el número y el tipo de grupo funcionales, repercute en las propiedades del dendrímero. Por otra parte, dado que se requiere

²⁵ J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, A. E. Philippides, US Patent 5 041 516, **1991**.

²⁶ J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402.

²⁷ T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 346; b) T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Bair, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018.

²⁸ H. Ihre, A. Hult, E. Söderlind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6388.

²⁹ a) H. Meier, M. Lehmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 643; b) M. Lehmann, B. Scharfel, M. Hennecke, H. Meier, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13377; c) H. Meier, M. Lehmann, U. Kolb; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2462.

³⁰ a) M. Jayaraman, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996; b) S. M. Grayson, M. Jayaraman, J. M. J. Fréchet, *Chem. Commun.* **1999**, 1329.

³¹ M. V. Walter, M. Malkoch, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4593.

un exceso del monómero durante la síntesis del dendrímero, es preferible que su obtención sea barata, fácil y a grandes escalas.³⁴

- El número de reacciones necesarias para obtener una generación debe ser menor al requerido en los métodos convencionales; es decir, en los métodos divergente y convergente se necesitan de dos pasos para completar una generación: activación y acoplamiento. Por lo tanto, es deseable que la obtención de una generación se realice sin pasar por el paso de activación, lo cual reduciría a la mitad el número de pasos.³⁴
- El uso de métodos “one-pot” permitiría la síntesis del dendrímero en un menor número de etapas, facilitaría la purificación y disminuiría los tiempos de reacción.³⁴

En 1990 los científicos se dieron cuenta de que era necesario encontrar nuevas rutas de síntesis que permitieran obtener dendrímeros de alto peso molecular de una manera más sencilla. Por esto, se reportaron tres diferentes metodologías que, a pesar de seguir utilizando los conceptos de síntesis tradicionales, posibilitaban la construcción de estas macromoléculas de una forma más rápida.

Método convergente doble-etapa

Esta nueva variante es una combinación del método divergente y el convergente. El paso relevante consiste en el acoplamiento de un dendrón pequeño con un grupo funcional activo (círculo rojo) en el punto focal, producido por la síntesis convergente a un dendrímero multifuncional de baja generación con sitios periféricos de acoplamiento (círculo contorno rojo), donde el hipercentro es producido por el método divergente (Figura 8).^{32, 33}

³² K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252.

³³ T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Bair, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018; b) Z. F. Xu, M. Kahr, K. L. Walker, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4537; c) H. Ihre, A. Hult, J. M. J. Fréchet, I. Gitsov, *Macromolecules*. **1998**, *31*, 4061.

Comparado con el método divergente convencional, el método de doble etapa promete el acceso rápido a dendrímeros monodispersos de generaciones altas, combinado con la diversidad de las funcionalidades terminales, ya que los grupos funcionales de la superficie del centro plurifuncional están sujetos a menor impedimento estérico que en el caso de centros no dendríticos de la síntesis convergente. Por otra parte, este aprovechamiento permite la formación de dendrímeros con diferentes unidades de ramificación interiores y exteriores (dendrímeros “*layer-block*”) (Esquema 5).³⁴

Método doble exponencial

El método de doble exponencial puede ser considerado básicamente como una estrategia de crecimiento convergente, de un dendrón.³⁵ Esto involucra la síntesis en dos direcciones, hacia la periferia y hacia el punto focal. Iniciando de una unidad ramificada, completamente protegida, que consiste en dos sitios de acoplamiento protegidos (cuadrado verde), y una funcionalidad (cuadrado anaranjado); la desprotección selectiva es realizada de tal manera que el grupo funcional es activado en una de las unidades ramificadas y las otras dos unidades de acoplamiento son activados en el otro. Si las dos unidades de ramificación con grupos activos (círculo rojo) ahora reaccionan con un grupo que tiene dos sitios de acoplamiento (círculo contorno rojo), un dendrón de segunda generación es formado (Figura 9). La iteración de la secuencia sintética permite la obtención de un dendrón de cuarta generación.

³⁴ V. Maraval, R. Laurent, B. Donnadiou, M. Mauzac, A. M. Caminade, J.P. Majoral, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2499.

³⁵ a) R. Klopsch, P. Franke, A. D. Schlüter. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1330; b) T. Kawaguchi, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2159.

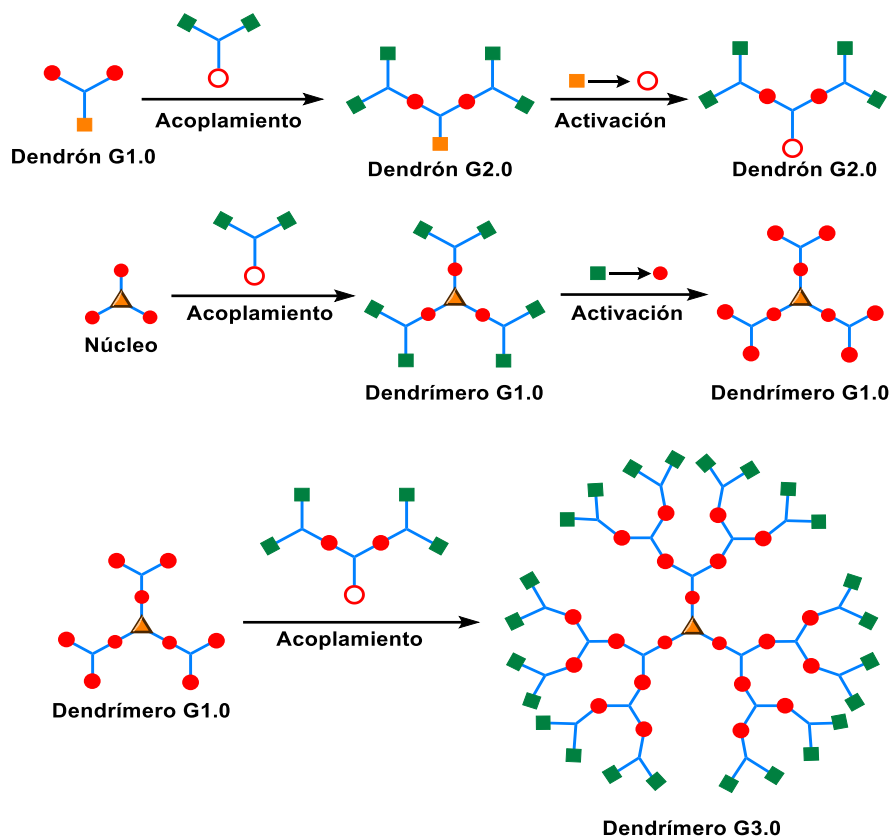
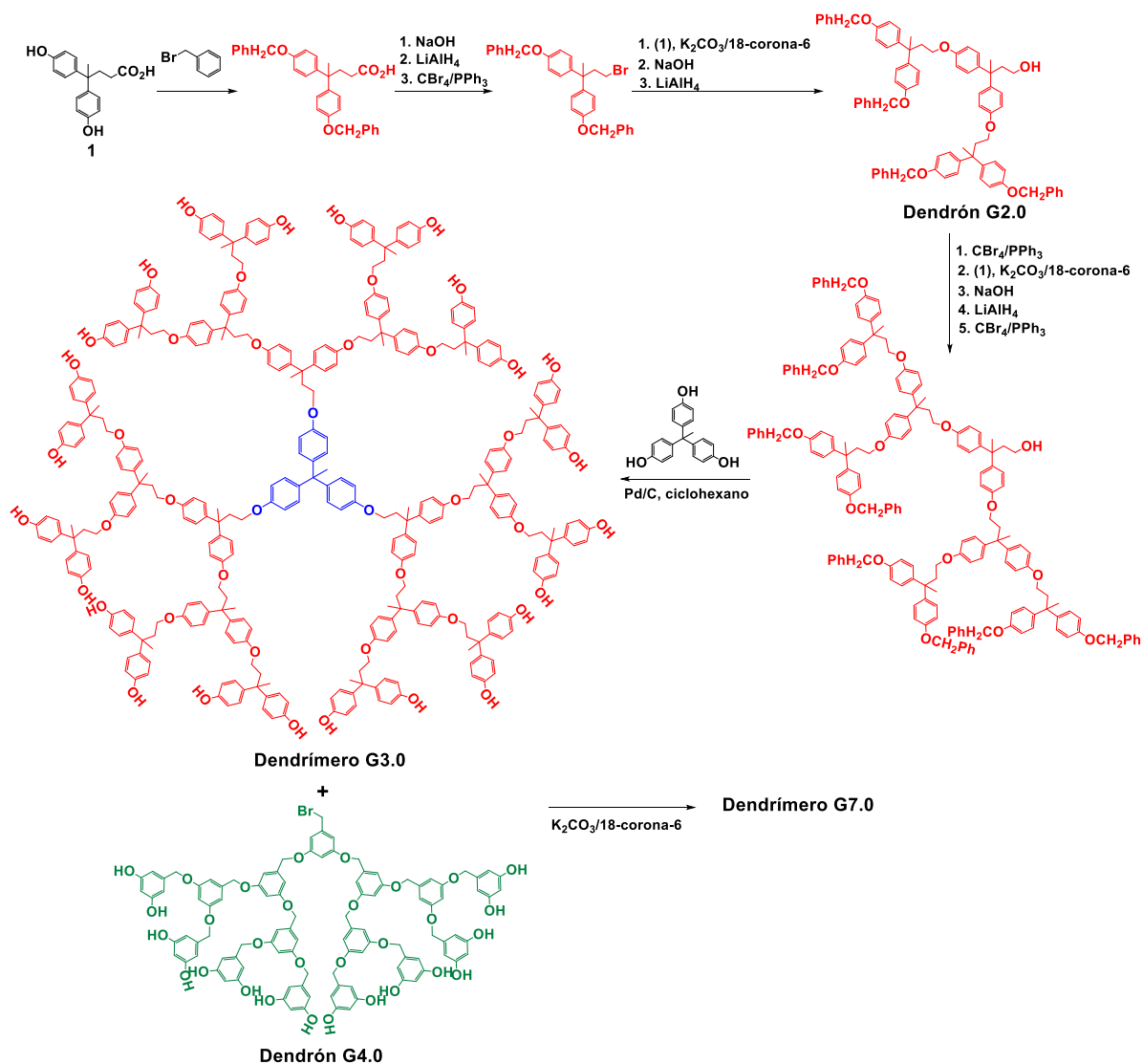


Figura 8. Método convergente doble-etapa, círculo contorno rojo = puntos de acoplamiento, círculo rojo = grupo funcional activo (desprotegido).

Uno de los ejemplos más representativos es la síntesis de dendrímeros basados en el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA), dado que han demostrado una potencial aplicación en el área de nanomedicina por su alta biocompatibilidad, por lo que pertenecen al grupo de los dendrímeros presentes en el mercado. Su síntesis fue reportada en 1998 por Hult y colaboradores.³⁶ Para ello, comenzaron con la protección del bis-MPA en dos puntos diferentes para la obtención de dos monómeros distintos, los cuales hicieron reaccionar para obtener el dendrón de G 2.0. Posteriormente, realizaron la desprotección selectiva de cada uno de los puntos para tener nuevamente dos monómeros diferentes, los cuales se hicieron reaccionar entre sí para obtener el dendrón de G 4.0. Finalmente, dicho dendrón se acopló a un núcleo trifuncional para obtener el dendrímero de G 4.0 (Esquema 6).

³⁶ H. Ihre, A. Hult, J. M. Fréchet, I. Gitsov, *Macromolecules*. **1998**, 31, 4061.



Esquema 5. Síntesis de un dendrímero “layer-block” de acuerdo con Fréchet.³⁶

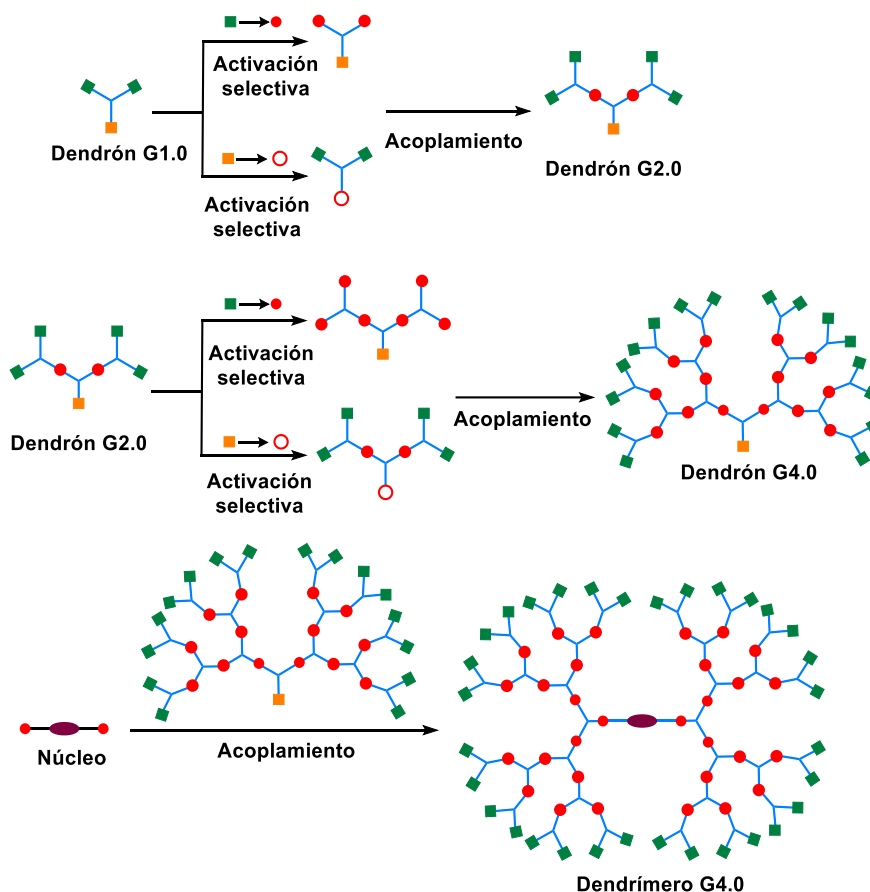
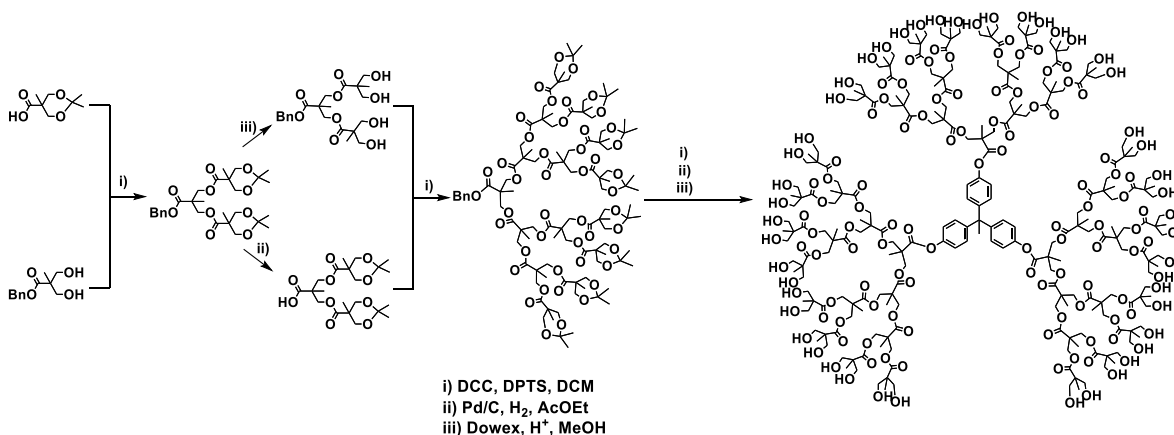


Figura 9. Método doble exponencial, círculo contorno rojo = puntos de acoplamiento, círculo rojo = grupo funcional activo (desprotegido), cuadrado verde y cuadrado anaranjado = grupos funcionales inactivos (protegidos).



Esquema 6. Síntesis de un dendrímoro bis-MPA de G 4.0 por el método de doble exponencial de acuerdo con Hult.³⁹

Método del hipermonómero

Comparando los monómeros convencionales FC_2 ó FC_3 , el número de grupos terminales se incrementa rápidamente (ramificación 1→5) con bloques de construcción monoméricas FC_5 (ejemplo, hipermonómeros). Sin embargo, el número de pasos sintéticos requeridos para la construcción de un dendrímero es igual que los requeridos por el método convencional. El curso de la síntesis puede ser descrito como sigue: cuatro unidades ramificadas con un grupo funcional activo (círculo contorno rojo) se ponen a reaccionar con los grupos de acoplamiento (círculo rojo) activos del hipermonómero FC_5 , donde el grupo funcional (cuadrado anaranjado) en el hipermonómero por sí mismo es desactivado y por lo tanto se le etiqueta como protegido (Figura 10).^{37,38}

En 1994 Fréchet reportó la síntesis de un dendrímero poliaril éter de G5.0 en tan sólo tres pasos utilizando un monómero AB_4 . Más recientemente, en 2015 René Roy y su grupo de investigación reportaron la síntesis de diferentes glicodendrímeros “*onion peel*” empleando los métodos convergente y divergente, en conjunto con los métodos de doble etapa y doble exponencial. En el caso del método convergente, se hizo uso de dendrones hiperamificados AB_3 y AB_5 , utilizando ciclotrifosfacenos polifuncionalizados como monómeros, lo cual permitió obtener estructuras con un gran número de grupos terminales a pesar de ser dendrímeros de baja generación (Esquema 7).³⁹

³⁷ K. L. Wooley, C. Hawker, J. M. J. Fréchet; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 82.

³⁸ a) B. Forier, W. Dehaen, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9829; b) G. Labbé, B. Forier, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **1996**, 2143.

³⁹ L. Abbassi, Y. M. Chabre, N. Kottari, A. A. Arnold, S. André, J. Jossierand, H. J. Gabius, R. Roy, *Polym. Chem.*, **2015**, 6, 7666.

No obstante, la utilización de este método se ha visto limitado debido a que la preparación de estos hipermonómeros requiere frecuentemente de una síntesis de varias etapas.

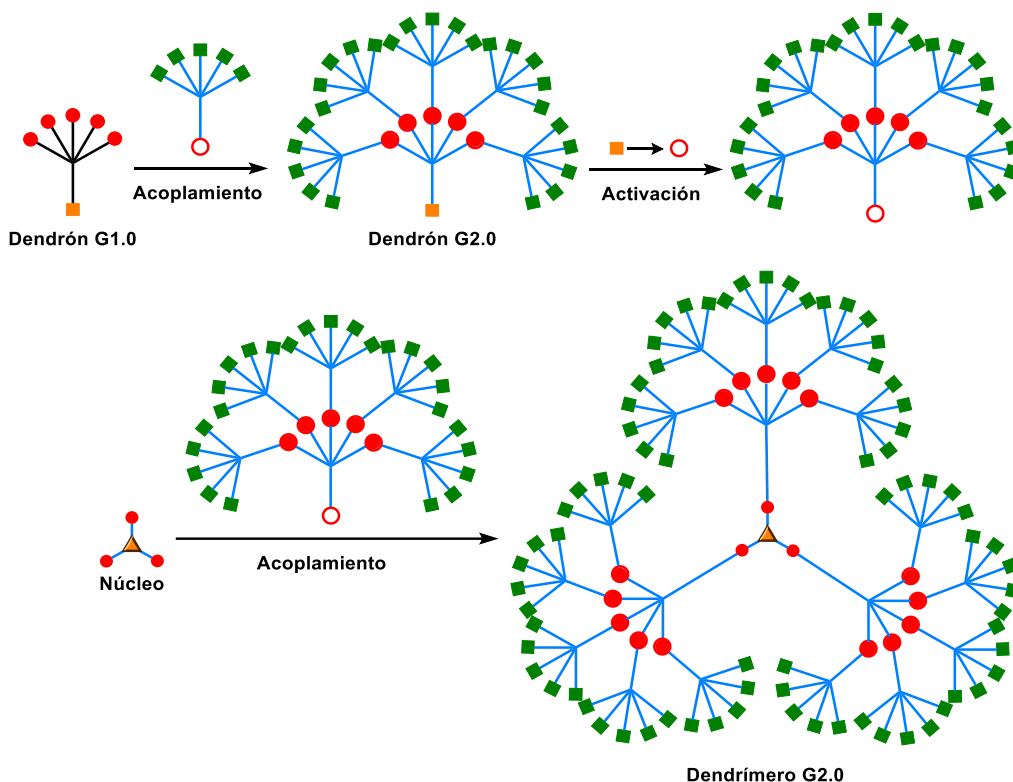


Figura 10. Método hipermonómero, círculo contorno rojo= puntos de acoplamiento, círculo rojo = grupo funcional activo (desprotegido), cuadrado anaranjado= grupo funcional inactivo (protegido).

Síntesis ortogonal

En la síntesis ortogonal⁴⁰ dos diferentes unidades de ramificación con funciones complementarias de acoplamiento son usadas de forma alternada sin la necesidad de un paso de activación.⁴¹ Los monómeros seleccionados, así como el producto resultante,

⁴⁰ a) Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim **2001**; b) J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, Wiley, New York **2002**; c) I. In, S. Y. Kim, *Macromolecules*. **2005**, *38*, 9399.

⁴¹ R. Spindler, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 913.

deben ser inertes al paso posterior de reacción (Figura 11). Si se cumple esta condición, el dendrímero puede ser construido divergente o convergentemente en tan solo pocos pasos.⁴²

Sin embargo, el método de acoplamiento ortogonal no ha sido del todo adoptado, debido a que los bloques de construcción requieren de estrictas condiciones estructurales.⁴³ Spindler y Fréchet fueron los primeros en preparar un dendrón G 3.0 de carbamato de poliéter, iniciando del cloruro de bencil 3,5-diisocianato y el alcohol 3,5-dihidroxibencilo, en una síntesis *one-pot*,¹¹⁰ Zimmerman¹¹¹ y colaboradores reportaron la primera aplicación de acoplamiento ortogonal en la síntesis de dendrímeros de generaciones altas.

En el 2001 Sharpless⁴⁴ propuso un método, en el que unidades pequeñas se unen a través del enlace con un heteroátomo (C-X-C; X = heteroátomo), como una ruta rápida de síntesis. Las “reacciones *click*” tienen una amplia aplicabilidad en reacciones de química orgánica, generando altos rendimientos, los reactivos de inicio son altamente accesibles, los subproductos se pueden separar fácilmente en caso de haberlos, y las condiciones de reacción son directas, además de ser estereoespecíficas.

En el 2004, Fokin y colaboradores⁴⁵ reportaron la primera síntesis de un dendrímero utilizando el concepto de “*click chemistry*”. Posteriormente, en el 2007 Malkoch y colaboradores⁴⁶ introdujeron esta reacción en la síntesis ortogonal; lo cual provocó un aumento en el uso de dicha estrategia, ya que la quimioselectividad de la reacción permite la obtención de dendrímeros en un menor número de etapas y además en altos rendimientos (Esquema 8). El concepto de “*click chemistry*” no representa un nuevo tipo de síntesis, simplemente facilita su curso mediante la selección adecuada de los parámetros.

⁴² F. Zeng, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5326.

⁴³ S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819.

⁴⁴ a) H. C. Kolb, M. G. Finn, B. Sharpless, *Angew Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; b) R. A. Evans, *Aust. J. Chem.*, **2007**, *60*, 384.

⁴⁵ P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4018.

⁴⁶ P. Antoni, D. Nyström, C. J. Hawker, A. Hult, M. Malkoch, *Chem. Commun.* **2007**, *22*, 2249.

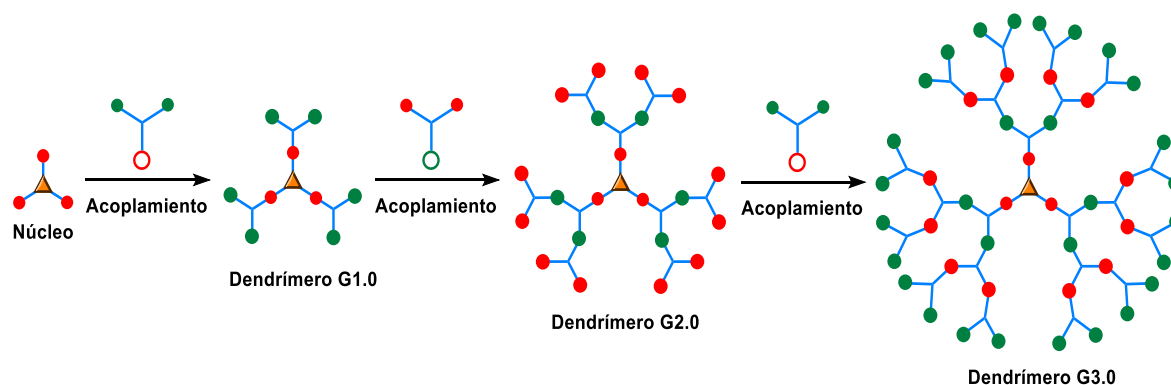


Figura 11. Síntesis ortogonal, círculo contorno rojo y círculo contorno verde= puntos de acoplamiento.

Diferentes tipos de dendrímeros pueden ser sintetizados por esta vía, como los glicol-dendrímeros no protegidos, así como los péptido y redox-dendrímeros.⁴⁷

Métodos “one-pot”

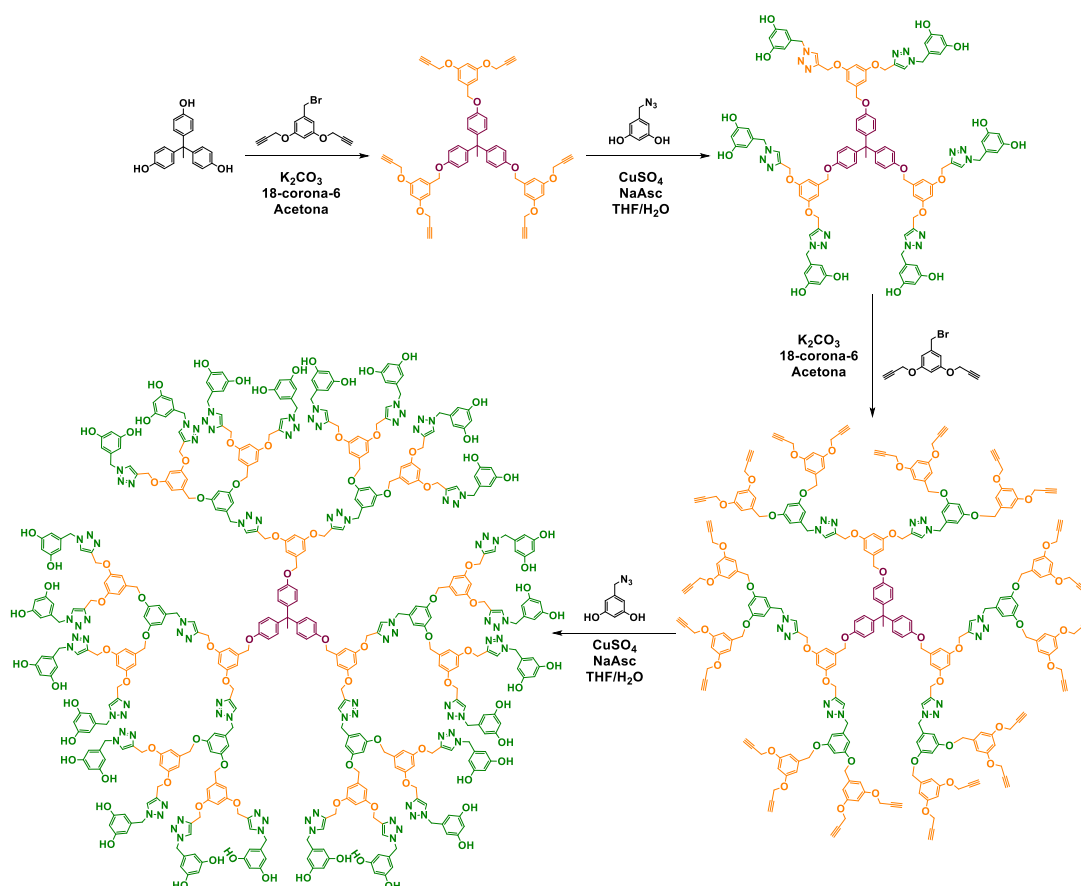
Una de las opciones más atractivas en el ámbito de la síntesis de dendrímeros, es la posibilidad de obtener estas macromoléculas en una sola etapa. Para ello, diversos grupos de investigación se han dado a la tarea de buscar las condiciones adecuadas para poder realizar dicha proeza. Dentro de la Química Orgánica, las reacciones “one pot” pueden dividirse en dos categorías: Las reacciones no tándem y las reacciones tándem. En las primeras, las reacciones químicas suceden de manera secuencial, es decir una a la vez. Por otro lado, en las reacciones tándem cada reacción química tiene lugar de manera independiente, por lo tanto, pueden ocurrir de manera simultánea. La primera síntesis exitosa utilizando reacciones no tándem fue reportada por Rannard y Davis⁴⁸ en el año 2000, quienes obtuvieron un dendrímero policarbonato asimétrico de segunda generación en cantidades de hasta 100 g. Otro ejemplo, es el reportado por

⁴⁷ a) E. Fernandez-Megia, J. Correa, I. Rodriguez-Meizoso, R. Riguera, *Macromolecules*, **2006**, 39, 2113; b) K. N. Lau, H. F. Chow, M. C. Chan, K. W. Wong; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6912.

⁴⁸ S. P. Rannard, N. J. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11729.

Majoral y colaboradores⁴⁹, quienes lograron sintetizar un dendrímero a base de fósforo de cuarta generación en tan sólo cuatro pasos.

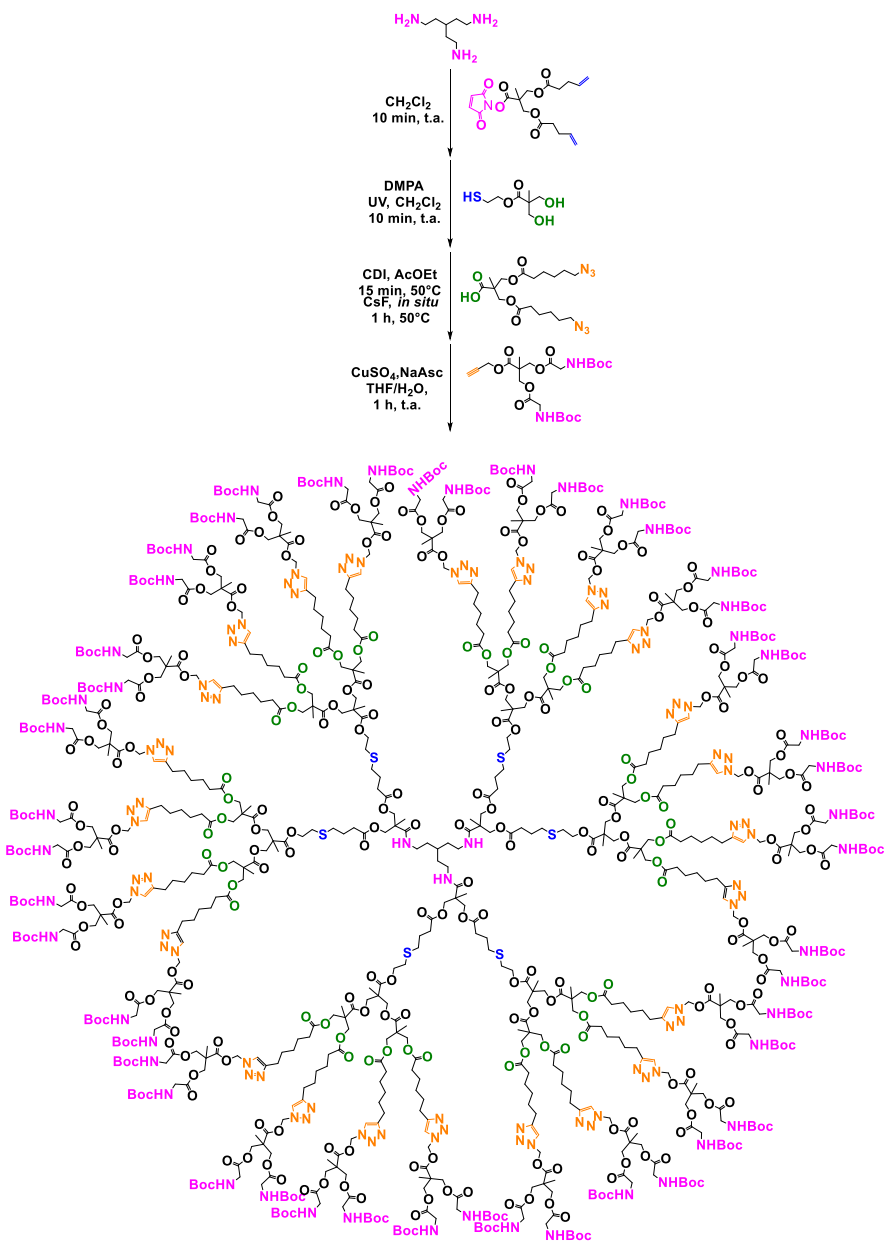
Recientemente, García Gallego ⁵⁰ reportó la síntesis de un dendrímero “heterolayered”, en el cual la unidad monomérica no es la misma. Para ello se valió del uso de reacciones de amidación, esterificación promovida por flúor, click CuAAC y química TEC. La obtención de esta macromolécula se dio en rendimientos del 89%, en un tiempo de reacción de dos horas y veinte minutos y con una sola etapa de purificación (Esquema 9). Esta propuesta abre la posibilidad de construir diferentes tipos de dendrímeros mediante un crecimiento ortogonal en tiempos de reacción muy cortos.



Esquema 8. Síntesis de un dendrímero tipo Fréchet de G 4.0 utilizando el concepto de “click chemistry” de acuerdo con Malkoch.⁵⁰

⁴⁹ L. Brauge, G. Magro, A. M. Caminade, J. P. Majoral, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6698.

⁵⁰ S. Garcia Gallego, O. C. Andrén, M. Malkoch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 1501.



Esquema 9. Síntesis de un dendrímoro “heterolayered” de G 4.0 mediante una metodología “one-pot” de acuerdo con García Gallego.⁵⁴

Existen diferentes familias de dendrímoros, las más conocidas son las de los dendrímoros PAMAM, PPI, Poli(benciléter), arbores de Newkome, etc. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevos tipos de dendrímoros dependiendo de la aplicación que se les quiera dar. En catálisis, diferentes metalodendrímoros han sido aplicados en la obtención de nuevas moléculas o la optimización de nuevos y viejos

procesos; en optoelectrónica se han empleado dendrímeros con varios sistemas π -conjugados y diversos cromóforos en su estructuras y en el área de nanomedicina se ha buscado la obtención de dendrímeros que tengan una mayor biocompatibilidad haciendo uso de biomoléculas como aminoácidos y carbohidratos o de otras cuyos residuos no presenten toxicidad como los basados en tris(hidroximetil) aminometano, el ácido 2,2-bis(hidroximetil) propiónico, poli(glicerol) y los dendrímeros tipo Janus.

2.2.4 Dendrímeros basados en tris(hidroximetil)aminometano (tris)

El tris(hidroximetil)aminometano es un compuesto utilizado frecuentemente en la preparación de disoluciones amortiguadoras en bioquímica; sin embargo, en los últimos años ha comenzado a ser utilizado con mayor frecuencia en la síntesis de diferentes polímeros y nanoestructuras con aplicaciones en medicina. En el caso de los dendrímeros, su implementación se ha dado debido a que su estructura química que permite la obtención de dendrímeros tipo AB₂C.

En el 2000 M. C. Strumia y A. Halabi⁵¹ reportaron la síntesis de una estructura dendrítica utilizando un derivado de la Tris con alquenos terminales haciendo uso tanto del método divergente como convergente. Posteriormente en el 2005, Jean M. J. Fréchet, Stefan Hecht y William R. Dichtel⁵² publicaron la síntesis de un dendrímero basado en Tris con dos cromóforos donadores en los brazos dendríticos, naftopiranona y cumarina, y una porfirina como núcleo para su aplicación como sistemas de almacenamiento de luz multicromóforo. El uso de este tipo de monómeros les permitió tener un mayor control en la precisión de los grupos terminales internos mejorando la absorción de luz y su transmisión hacia el centro de la molécula para su conversión en energía química. En donde A=naftopirano o cumarina, B= Grupos O-R y C= CO₂CH₂CH₂COOH (Figura 12).

⁵¹ A. Halabi, M. C. Strumia. *The Journal of organic chemistry*, **2000**, 65, 9210.

⁵² W. R. Dichtel, S. Hecht, J. M. Fréchet. *Organic Letters*, **2005**, 7, 4451.

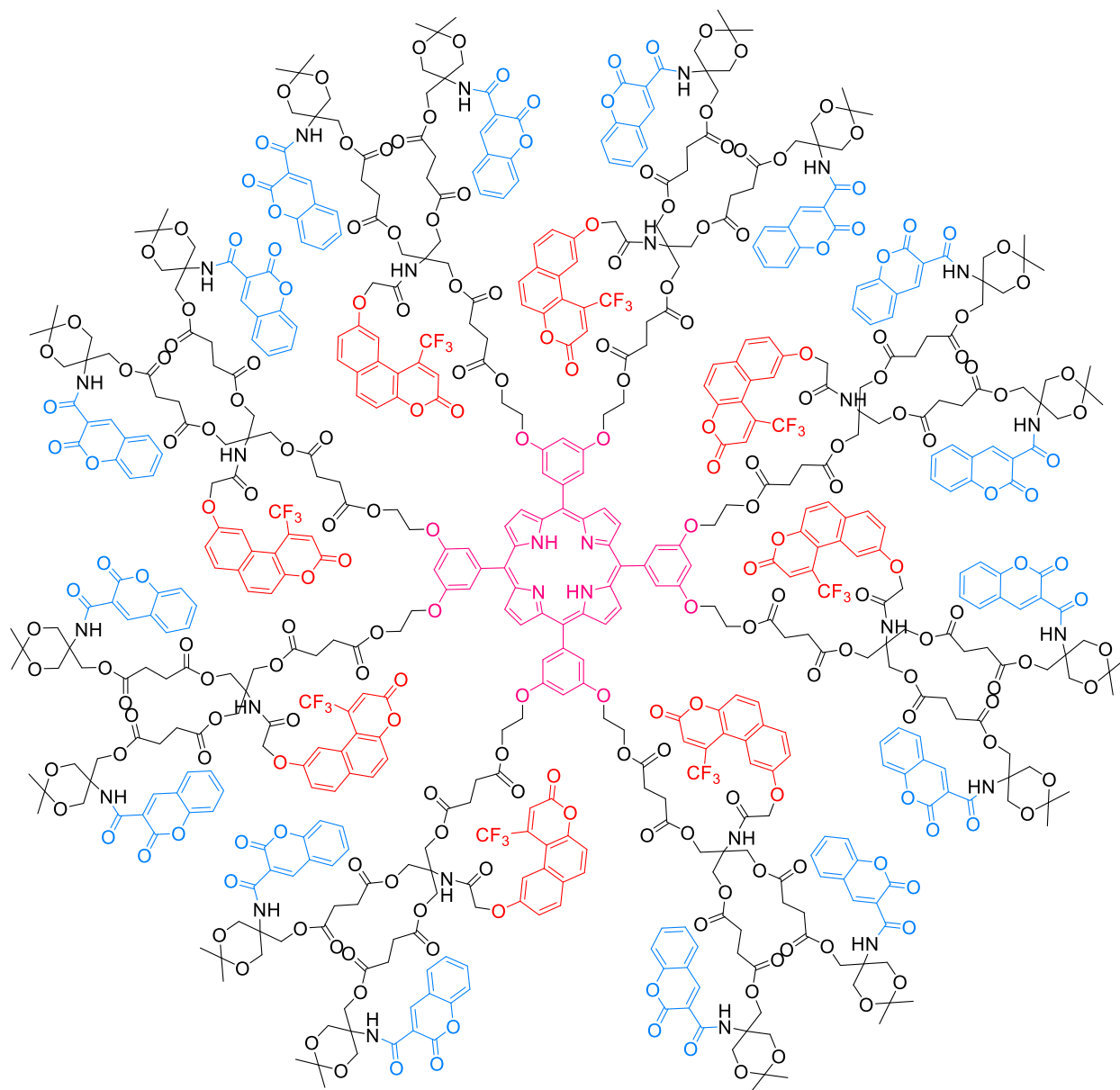


Figura 12. Dendrímero de G 2.0 con 8 moléculas de naftopirano y 16 moléculas de cumarina reportado por Fréchet, Hecht y Dichtel.⁵¹

En el 2009, Malkoch y su equipo⁵³ informaron de la síntesis de dos diferentes series de dendrímeros bifuncionales con Tris de primera a cuarta generación. La peculiaridad de esta síntesis es que la introducción de los grupos terminales se realizaba después de

⁵³ P. Antoni, Y. Hed, A. Nordberg, D. Nyström, H. von Holst, A. Hult, M. Malkoch. *Angewandte Chemie*, **2009**, 121, 2160.

la obtención de cada uno de los dendrímeros, la importancia de su trabajo radica en la posibilidad de realizar una post-funcionalización tanto en el interior como en la periferia de la molécula, y así poder cambiar los grupos terminales en función de la aplicación que se desee. En donde A=Alquino, B= Grupos OH y C= $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (Figura 13).

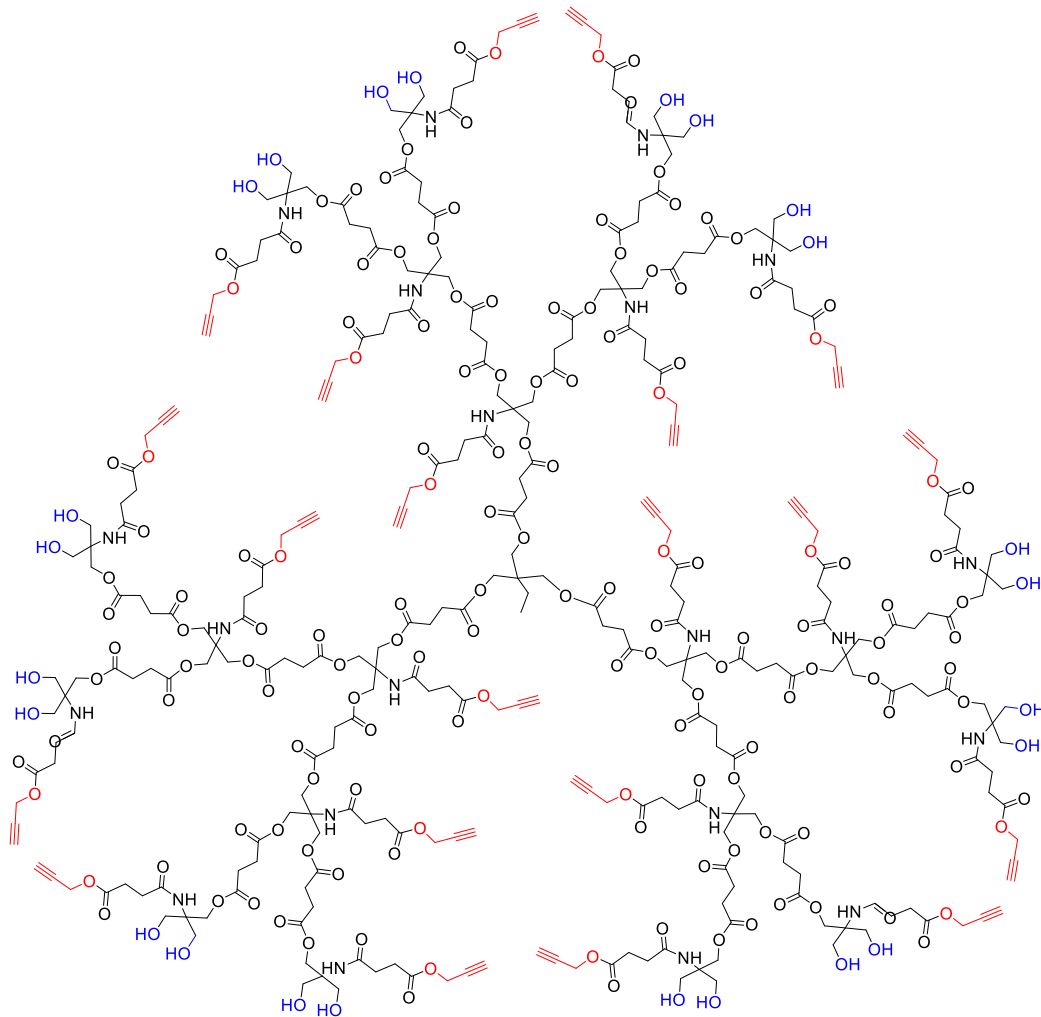


Figura 13. Dendrímtero AB_2C de G 3.0 reportado por Malkoch y colaboradores.⁵²

En el año 2014 y 2015, Percec y su equipo^{54, 55} reportaron la síntesis de una serie de glicodendrimeros tipo Janus. La introducción de la Tris les permitió obtener moléculas con distintos derivados de trietilenglicol y varios carbohidratos en la misma estructura de una manera relativamente sencilla y rápida, con la finalidad de poder estudiar los procesos de autoensamblaje para la formación de dendrimerosomas y la relación estructura-actividad entre modelos programados de superficie celular con lectinas humanas con alta sensibilidad y en condiciones fisiológicas (Figura 14).

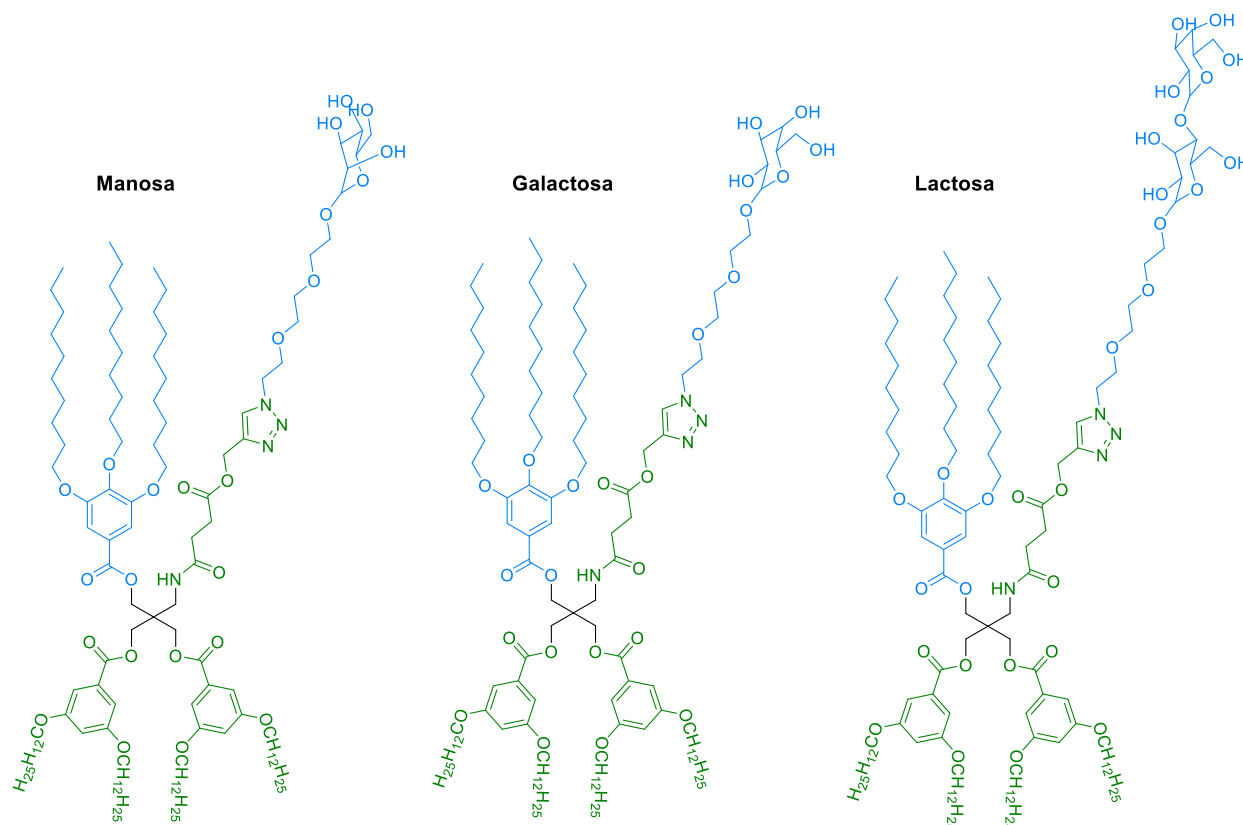


Figura 14. Ejemplo de librería de diferentes compuestos con una mezcla de TEG:carbohidrato reportada por Percec y colaboradores.⁵³

⁵⁴ S. Zhang, R. O. Moussodia, H. J. Sun, P. Leowanawat, A. Muncan, C. D. Nusbaum, K. M. Chelling, P. A. Heiney, L. M. Klein, S. André, R. Roy, H. -J. Gabius, V. Percec. (2014). *Angewandte Chemie*, **2014**, 126, 11079.

⁵⁵ S. Zhang, Q. Xiao, S. E. Sherman, A. Muncan, A. D. Ramos Vicente, Z. Wang, D. A. Hammer, D. Williams, Y. Chen, D. J. Pochan, S. Vértesy, S. André, M. L. Klein, H. -J. Gabius, V. Percec. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 13334.

2.2.5. Dendrímeros basados en el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA)

En los últimos años, la obtención de dendrímeros poli(éster) ha recibido la atención de diferentes grupos de investigación debido a la estabilidad, biocompatibilidad y su relativa facilidad para hidrolizarse ante un cambio de pH. Como se mencionó anteriormente, el primer reporte fue realizado por Hult y colaboradores en 1998 a través del método doble exponencial.³⁵

A partir de ese primer reporte, se comenzaron a desarrollar diferentes metodologías para obtención de este tipo de dendrímeros de las cuales muchas de ellas utilizan el método divergente mediante la utilización de diferentes aditivos para los procesos de esterificación como DDC/DPTS, DCC/DMAP o la formación de derivados del Bis-MPA tales como su respectivo anhídrido. Sin embargo, el proceso de purificación era tardado a pesar de que los rendimientos eran buenos, por lo cual en el 2015 García-Gallego⁵⁶ reportó una mejora al sustituir el uso de DCC y DPTS por el CDI y CsF para la formación de los grupos éster. La repetición de estos pasos dio lugar a la obtención de un dendrímero de sexta generación con rendimientos mayores al 90% en un tiempo total de reacción menor a 24 h. De esta manera manera, la purificación se facilitaba considerablemente, se evitaba el uso de reactivos tóxicos y el proceso se podía escalar hasta la obtención de 50 g del producto final.

2.2.6. Dendrímeros Janus

Una de las “familias” de dendrímeros más investigadas en la actualidad es la de tipo Janus, cuya característica principal es que su estructura está conformada por dos partes diferentes, lo cual los dota de propiedades únicas y una facilidad para ser modificadas al intercambiar alguno de sus fragmentos. Por esta razón, es que el estudio de este tipo de

⁵⁶ S. García-Gallego, D. Hult, J. V. Olsson, M. Malkoch. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 2416.

moléculas se ha vuelto una de las mayores áreas de interés en la química de dendrímeros.

En general, existen tres grandes métodos para la síntesis de los dendrímeros tipo Janus. El método más simple consiste en hacer reaccionar dos dendrones con funcionalidades complementarias construidos de manera independiente (Figura 15a). En el segundo método uno de los dendrones se hace reaccionar con un núcleo multifuncional y posteriormente el otro dendrón es unido a este núcleo ya funcionalizado con el primer dendrón (Figura 15b). Por último, el tercer método es menos común y consiste en utilizar el punto focal del dendrón y a partir de ahí comenzar el crecimiento de la otra parte del dendrímero (Figura 15c).

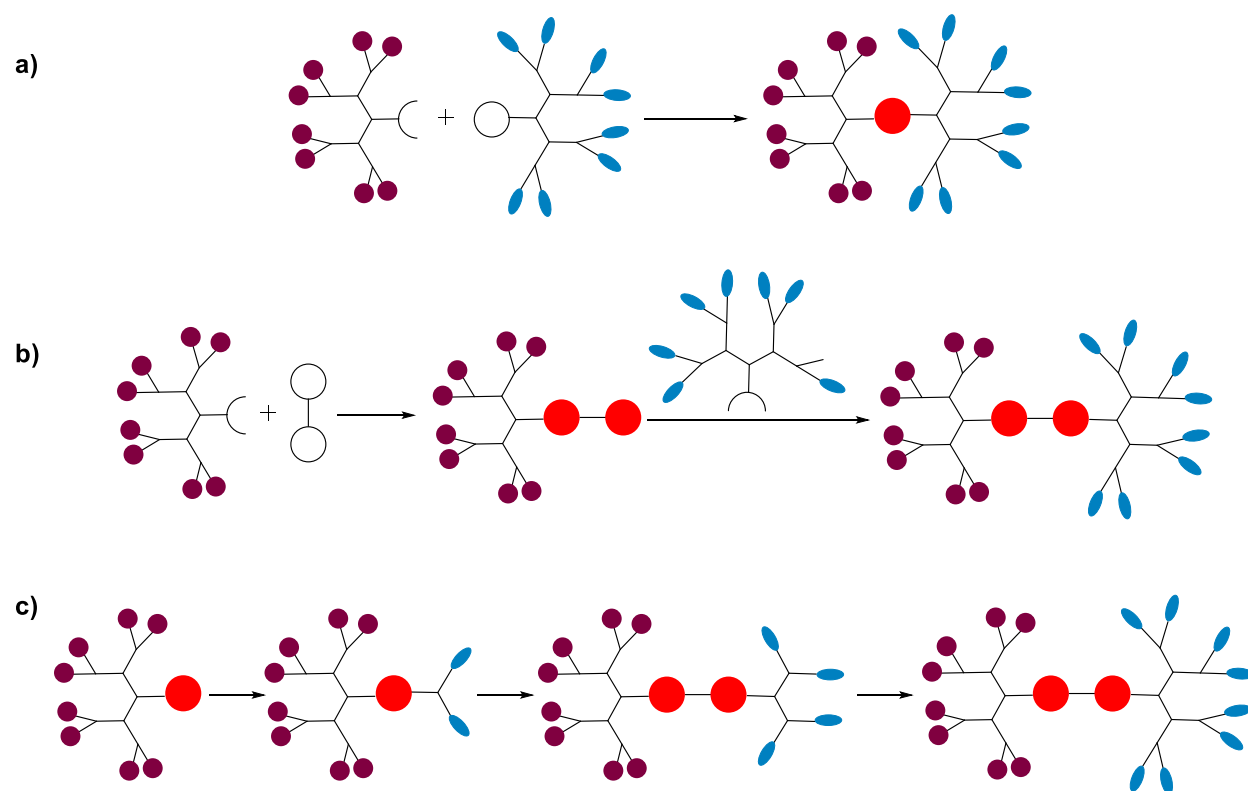


Figura 15. Principales métodos para la obtención de dendrímeros Janus.

Algunos ejemplos de este tipo de estructuras son los reportados por Elisabeta Fedeli y colaboradores, quienes sintetizaron dos dendrones basados en bis-MPA, uno con unidades terminales de ácido esteárico y el otro con grupos OH y utilizando como grupos complementarios una azida y un alquino, obteniendo tres dendrímeros de G 1.0, G 2.0 y G 3.0.⁵⁷ Otro ejemplo es el reportado por Pan y colaboradores con la obtención de dos dendrímeros poli(éster) de G 1.0 y G 2.0 con naproxeno y unidades de L-ácido aspártico o L-ácido glutámico (Figura 16).⁵⁸

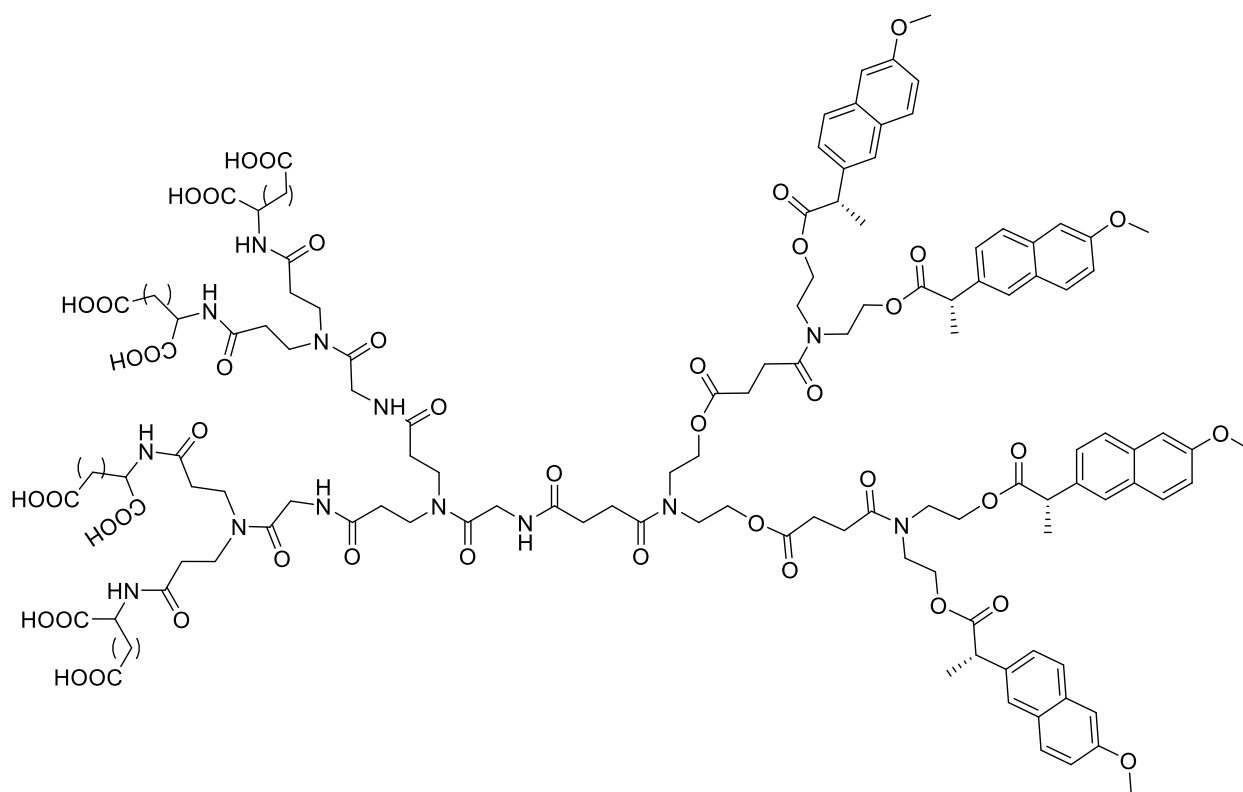


Figura 16. Dendrímtero Janus con unidades de naproxeno de G 2.0 reportado por Pan y colaboradores.⁵⁷

Debido a sus características, es posible diseñar moléculas anfifílicas que funcionen como bloques de construcción en la síntesis de estructuras más complejas como lo son

⁵⁷ E. Fedeli, A. Lancelot, J. L. Serrano, P. Calvo, T. Sierra. *N. J. Chem.*, **2015**, 39.

⁵⁸ J. Pan, M. Wen, D. Yin, B. Jiang, D. He, L. Guo. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2943.

las micelas dendriméricas y los dedrimerosomas. Garriegue y colaboradores⁵⁹ reportaron la síntesis de un dendrón anfifílico que al autoensamblarse formaba nanomicelas de aproximadamente 14 nm para la obtención de imágenes por tomografía de emisión de positrones en adenocarcinoma de próstata, glioma, adenocarcinoma de páncreas y adenocarcinoma colorrectal. Para ello utilizaron un derivado de un dendrón de G 2.0 tipo PAMAM con Ga (Figura 17).

⁵⁹ P. Garrigue, J. Tang, L. Ding, A. Bouhlef, A. Tintaru, E. Laurini, Y. Huang, Z. Lyu, M. Zhang, S. Fernandez, L. Balasse, W. Lan, E. Mas, D. Marson, Y. Weng, X. Liu, S. Giorgio, J. Iovanna, S. Prici, B. Guillet, Peng, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2018**, 115, 11454.

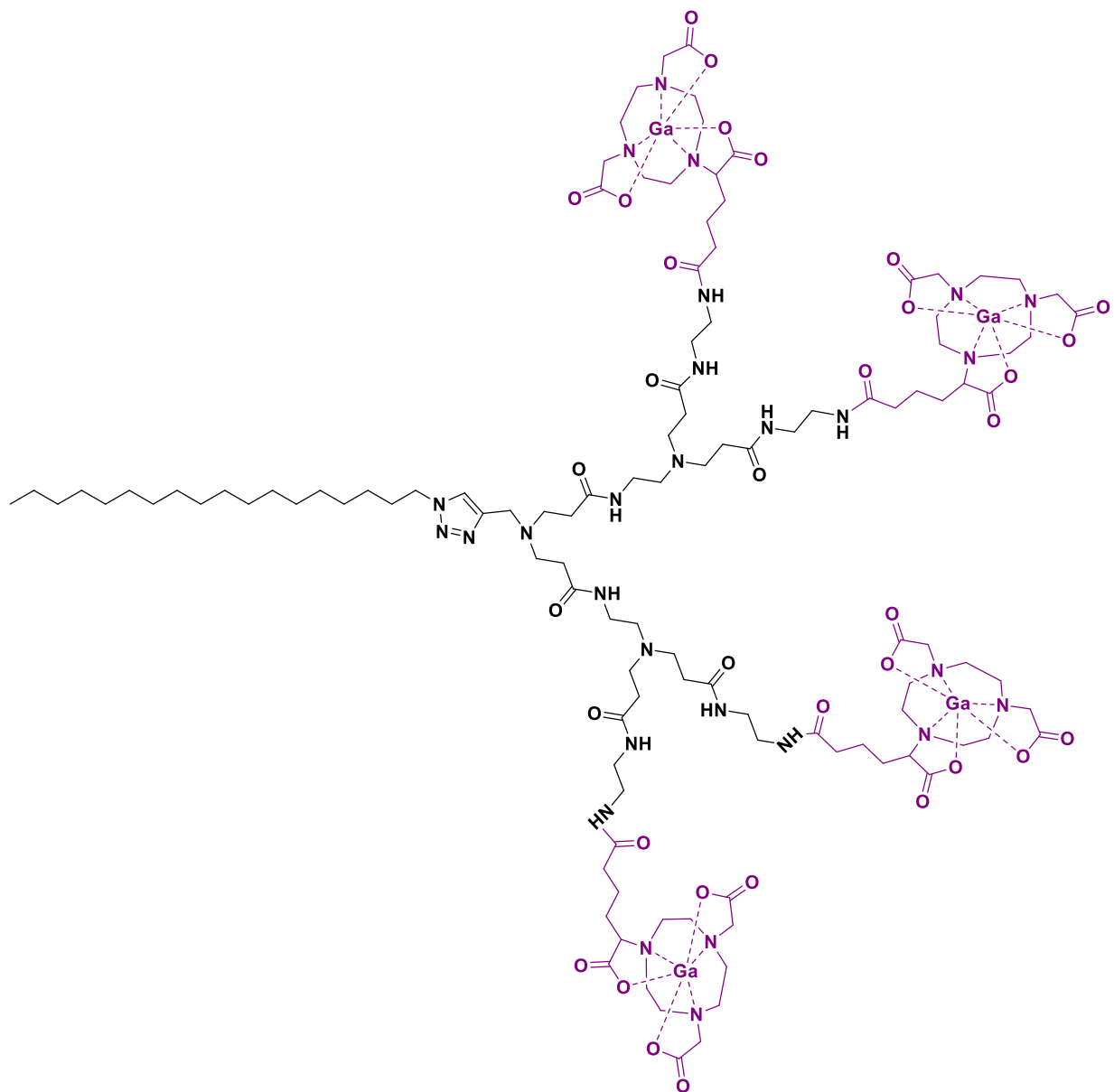


Figura 17. Dendrímero Janus de G 2.0 con Ga reportado por Garriegue y colaboradores.⁵⁸

Gutiérrez Ulloa y colaboradores⁶⁰ informaron sobre la síntesis de dendrones a base de silicio de G 1.0 a G 3.0 con diferentes grupos terminales iónicos, estos dendrones formaban nanomicelas de 3.8 a 6.4 nm en disolución acuosa sin mostrar una diferencia

⁶⁰ C. E. Gutierrez-Ulloa, M. Y. Buyanova, E. K. Apartsin, A. G. Venyaminova, F. J. de la Mata, M. Valiente, R. Gómez. (2017). Amphiphilic carbosilane dendrons as a novel synthetic platform toward micelle formation. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7352-7364.

significativa entre grupos con carga negativa o positiva. Por otro lado, Percec y colaboradores⁶¹ crearon 11 bibliotecas con un total de 107 dendrímeros Janus, los cuales formaban nanovesículas de diferentes formas, tales como dendrimerosomas de bicapa, cubosomas, vesículas tubulares y estructuras micelares. Las cuales presentaban una liberación dependiente del pH de DOX y una estabilidad de 244 días a temperatura ambiente.

2.2.7. Aplicaciones de los dendrímeros en nanomedicina

Una de las principales áreas de aplicación de estas nanoestructuras es en el campo de la medicina, ya que sus propiedades, como la baja polidispersión y su tamaño les permite funcionar como nanoacarreadores para el transporte de uno o más fármacos en su estructura en el tratamiento de diversas enfermedades, agentes de contraste, antivirales, antibióticos y en la reparación de tejidos.

Dendrímeros en el tratamiento contra el cáncer

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células.⁶² De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la primera 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; con el objetivo de mejorar su efectividad, así como de disminuir los

⁶¹ V. Percec, D. A. Wilson, P. Leowanawat, C. J. Wilson, A. D. Hughes, M. S. Kaucher, D. A. Hammer, D. H. Levine, A. J. Kim, F. S. Bates, K. P. Davies, T. P. Lodge, M. L. Klein, R. S. DeVane, E. Aqad, B. M. Rosen, A. O. Argintaru, M. J. Sienkowska, S. Nummelin, J. Ropponen. *Science*, **2010**, 328, 1009-1014.

⁶² OMS. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (2 de febrero de 2022).

efectos adversos que presentan. Un ejemplo de ello es la doxorubicina, un fármaco que es usado para tratar diversos tipos de leucemia, cáncer de pecho, ovario, de estómago, tiroides, mieloma múltiple, etc. Los dendrímeros PAMAM han mostrado una gran capacidad para encapsular la doxorubicina. En el 2008, Weilun Ke⁶³ y colaboradores reportaron un complejo entre la DOX y un dendrímero PAMAM de G 3.0, obteniendo porcentajes de encapsulación de hasta el 97%, además, observaron que la biodisponibilidad oral era 700 veces mayor que la del fármaco libre. Sin embargo, uno de los principales problemas es que los dendrímeros PAMAM presentan una mayor citotoxicidad conforme aumenta el número de la generación, por lo cual es necesario modificar su superficie para evitar o disminuir dicho efecto.

Para ello, se han utilizado carbohidratos como la galactosa o fructuosa, polietilenglicol (PEG) y se han acetilado o alquilado los grupos amino. También la superficie se ha modificado al unir agentes capaces de dirigir al sistema hasta el sitio deseado; los más utilizados son el ácido fólico, azúcares, anticuerpos monoclonales y péptidos. En el 2011, Sudesha Chandra y colaboradores⁶⁴ reportaron la encapsulación de DOX en un dendrímero PAMAM con cadenas de oligoetilenglicol en la periferia; el complejo poseía una estabilidad mayor al fármaco libre, además los valores de IC₅₀ en las líneas celulares HeLa y MCF-7 fueron de 0.711 y 0.37 μM , respectivamente, mientras que los de la DOX fueron de 0.87 μM en las células HeLa y 0.76 μM en MCF-7, lo cual indica que el complejo dendrímero-fármaco mejora su actividad biológica *in vitro* (Figura 18).

⁶³ W. Ke., Y. Zhao, R. Huang, C. Jiang, Y. Pei, *J. Pharm. Sci.*, **2008**, 97, 2208.

⁶⁴ S. Chandra, S. Dietrich, H. Lang, D. Bahadur, *J. Mater. Chem.*, **2011**, 21, 5729.

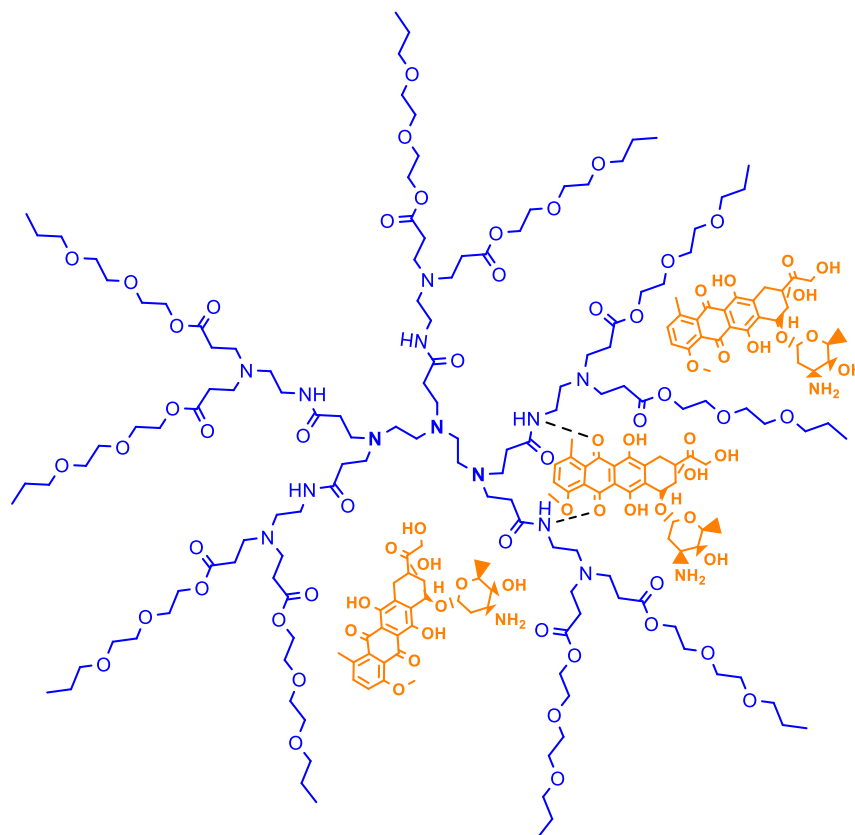


Figura 18. Interacción dendrímero PAMAM-DOX propuesta por Sudesha Chandra y colaboradores.²⁷

También se ha reportado la obtención de diferentes nanosistemas dendríticos en los cuales la incorporación de la DOX se da a través de la formación de enlaces covalentes. Cameron Lee y colaboradores⁶⁵ sintetizaron un dendrímero poliéster asimétrico con cadenas de polietilenglicol de 5 KDa y DOX enlazada mediante la formación de grupos hidrazona. En experimentos *in vivo*, observaron que el conjugado tenía un tiempo de vida media de 16 horas, mientras que el tiempo de vida media de la DOX era menor a 10 minutos. Además, la concentración de DOX medida después de 48 horas de administración por parte del conjugado, fue 9 veces mayor al de la DOX libre (Figura 19).

⁶⁵ C. C. Lee, E. R. Gillies, M. E. Fox, S. J. Guillaudeu, J. M. Fréchet, E. E. Dy, F. C. Szoka, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2006**, 103, 16649.

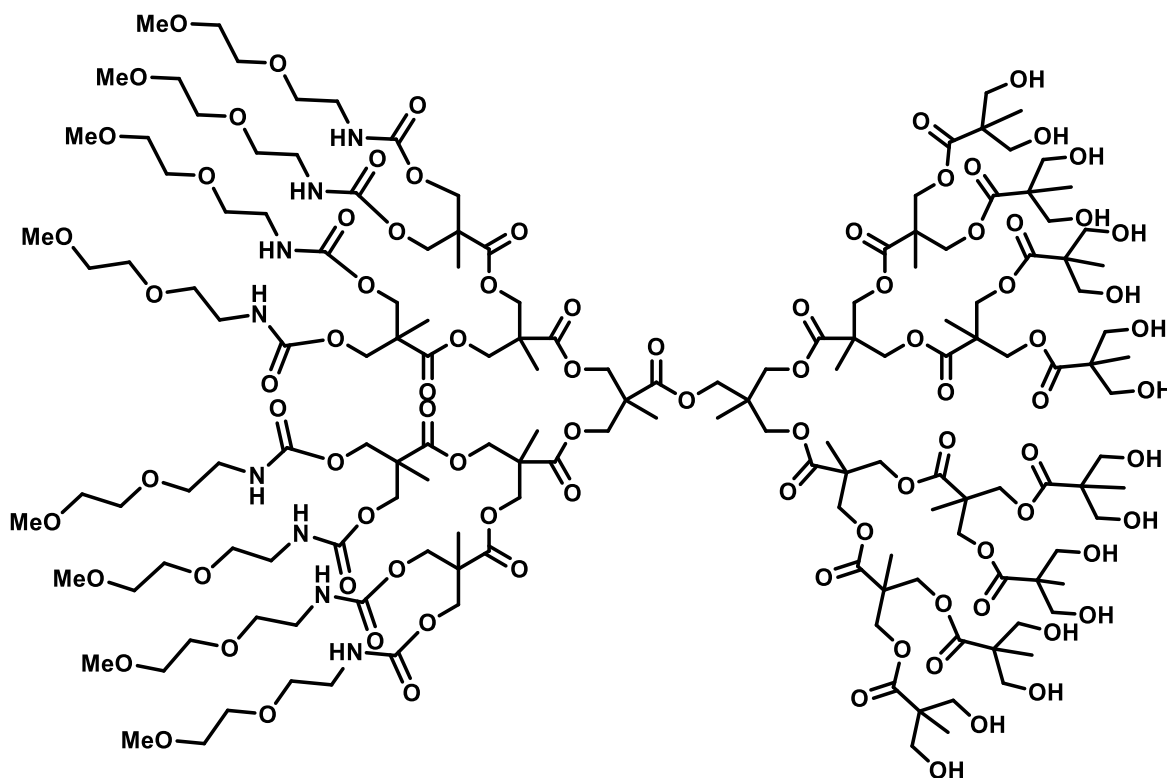


Figura 19. Dendrímtero asimétrico con cadenas de polietilenglicol de 5 KDa para la liberación de DOX reportado por C. C. Lee y colaboradores.²⁸

Asimismo, se han desarrollado dendrones anfifílicos capaces de autoensamblarse para formar estructuras esféricas de mayor tamaño. Yachao Lee y colaboradores⁶⁶ aprovecharon esto y diseñaron un sistema capaz de combatir la resistencia múltiple generada por las células cancerosas junto con las barreras fisiológicas; para ello, sintetizaron un profármaco dendrimérico decorado con cadenas de PEG y constituido del péptido GPLGLAG enlazado por un puente disulfuro a la glutamina (espaciador) seguido de la doxorubicina y finalmente encapsulando la Ionidamina en el momento del autoensamblaje (Figura 20). En experimentos con células MCF-7 (células de cáncer de mama) resistentes, observaron que la nanoestructura lograba introducirse en su interior, evitando su reconocimiento por los transportadores de resistencia múltiple.

⁶⁶ Y. Li, X. Xu, X. Zhang, Y. Li, Z. Zhang, Z. Gu, *ACS Nano*, **2017**, 11, 416.

Una vez en el interior de la célula, la nanoestructura se fragmentaba debido a la presencia de los altos niveles de glutatión, liberando la lonidamina, y bloqueando los procesos metabólicos como la producción de ATP, lo cual disminuía la eliminación del fármaco. Además, aumentaba los niveles de la proteína caspasa-3 (mediador crucial de la apoptosis programada) y disminuía los niveles de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. Finalmente, la DOX era liberada debido al bajo valor de pH presente en los liposomas, facilitando su internalización en el núcleo. Por otra parte, en experimentos *in vivo* observaron que el nanosistema tenía una mayor penetración hacia al tumor en comparación con la DOX-HCl, también presentaba un mayor porcentaje de inhibición de crecimiento del tumor (84.2%) junto con una mayor acumulación en la zona afectada.

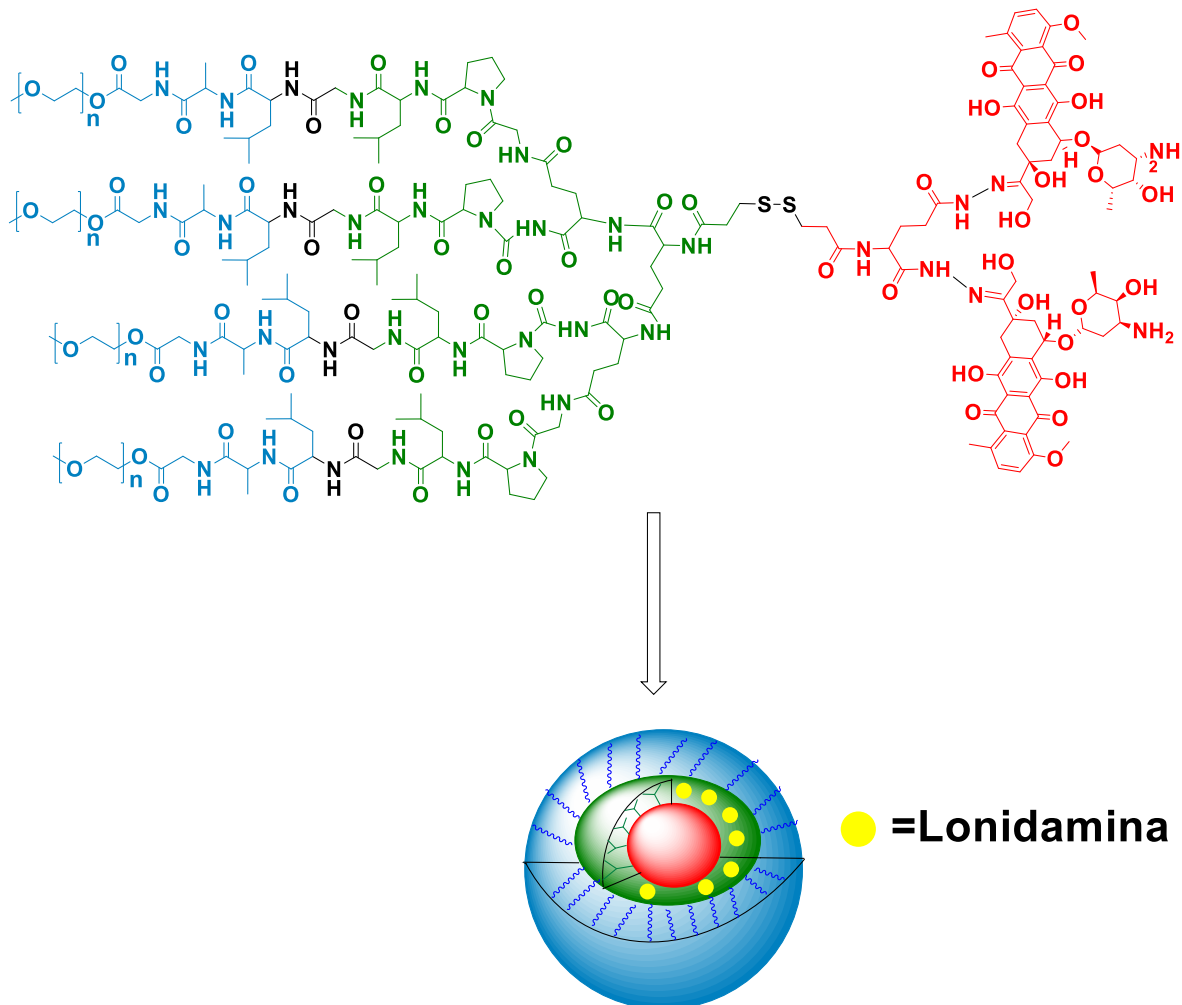


Figura 20. Dendrímico anfifílico conjugado con DOX de acuerdo con Yachao Li y colaboradores.²⁹

Thommey P. Thomas y colaboradores⁶⁷ llevaron a cabo la síntesis de un conjugado entre un dendrímero PAMAM de G 5.0 y el metotrexato. El conjugado presentó una afinidad al receptor de ácido fólico (FR) de las células KB 4300 veces mayor a la del fármaco libre; también inhibió la dehidrofolato reductasa e indujo citotoxicidad en la expresión de FR de las células KB a través de su internalización específica utilizando dicho receptor, por lo cual, el metotrexato conjugado en la periferia del dendrímero funcionaba como molécula objetivo y agente terapéutico. En el 2018, Xiao Du y colaboradores⁶⁸ desarrollaron un sistema micelar pH respondiente para la liberación de docetaxel mediante la funcionalización de un dendrímero de G 4.5 con ácido hialurónico y poliláctido. El nanosistema mostró una mayor citotoxicidad hacia la línea celular MCF-7 que el docetaxel libre, con valores de IC₅₀ de 5.92 ng/mL y 264.91 ng/mL respectivamente, en experimentos *in vivo* observaron que después de 12 horas de la administración, el sistema micelar se acumulaba mayormente en el tumor y presentó una rapidez de inhibición de crecimiento tumoral del 72.32%.

Himanshu Bhatt y colaboradores⁶⁹ encontraron que la funcionalización de un dendrímero PAMAM de G 4.0 con PEG y α -tocoferol para el transporte de paclitaxel mejoraba la internalización en células MDA MB231 (células de cáncer de mamá) en comparación al paclitaxel libre; asimismo, exhibía un porcentaje de inducción de la apoptosis del 40.7% contra un 11.6% del fármaco libre y en experimentos *in vivo* observaron que el sistema presentaba una mayor acumulación en el sitio tumoral y que el volumen del tumor era significativamente menor comparado con los resultados obtenidos para el paclitaxel libre.

Por otro lado, se han reportado casos en los que la conjugación de fármacos que no son utilizados en el tratamiento contra el cáncer con dendrímeros PAMAM, ha resultado en la aparición de actividad frente a diferentes líneas celulares cancerosas. Ejemplo de ello son los reportados por Cortez-Maya y colaboradores⁷⁰ quienes conjugaron diferentes

⁶⁷ T. P. Thomas, B. Huang, S. K. Choi, J. E. Silpe, A. Kotlyar, A. M. Desai, H. Zong, J. Gam, M. Joice, J. R. Baker Jr, *Mol. Pharm.*, **2012**, 9, 2669.

⁶⁸ X. Du, S. Yin, Y. Wang, X. Gu, G. Wang, J. Li, *Carbohydr. Polym.*, **2018**, 202, 513.

⁶⁹ H. Bhatt, S. V. Kiran Rompicharla, B. Ghosh, S. Biswas, *Mol. Pharm.*, **2019**, 16, 1541.

⁷⁰ S. Cortez-Maya, S. Hernández-Ortega, T. Ramírez-Apan, I. V. Lijanova, M. Martínez-García, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 415.

benzodiazepinas a resorcinaren-dendrimeros de primera y segunda generación. Los conjugados presentaron citotoxicidad en las líneas celulares PC-3 (células de cáncer de próstata), HCT-15 (células de cáncer de colon) y SKLU-1 (células de cáncer de pulmón) con valores de IC_{50} comparables a los del cisplatino (Figura 21).

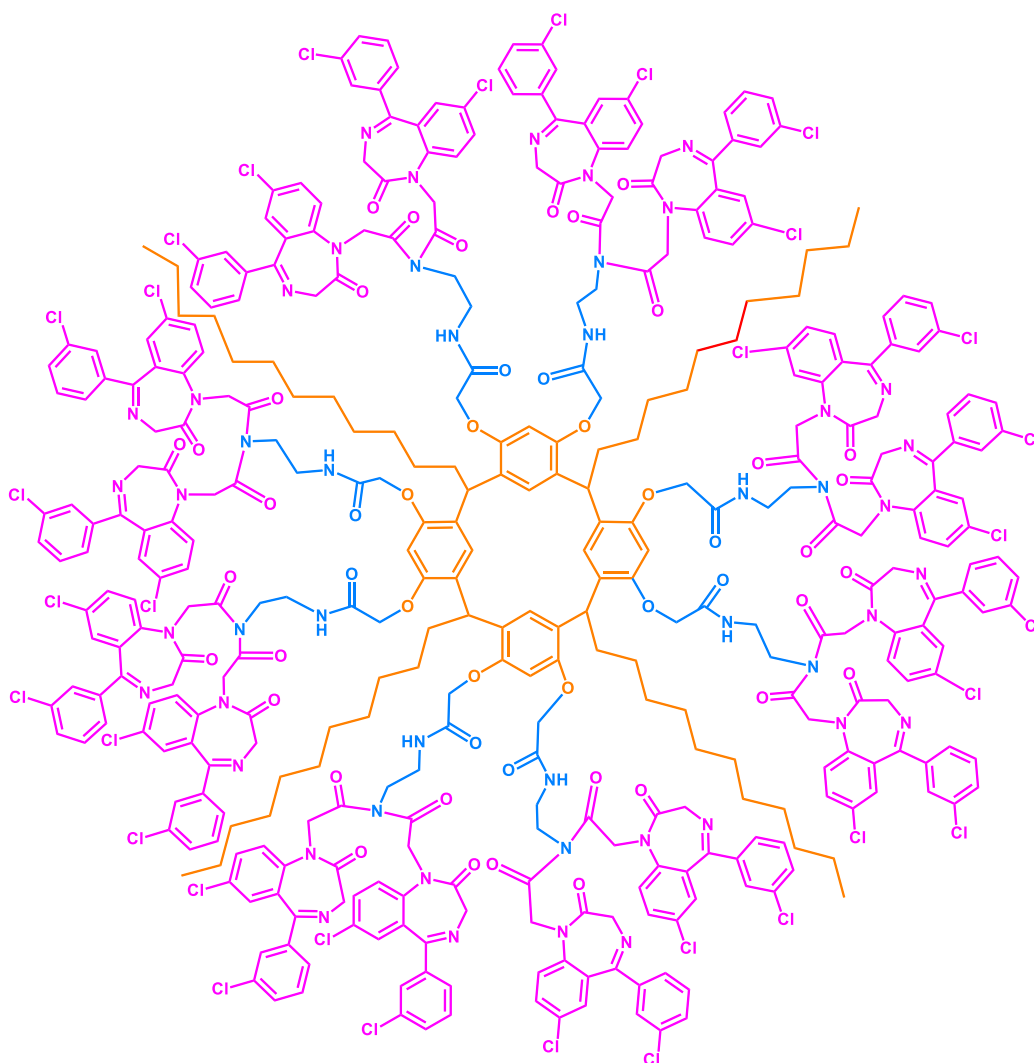


Figura 21. Resorcinaren dendrimeros tipo PAMAM conjugado con benzodiazepina de G 1.0 de acuerdo con Cortez-Maya y colaboradores.³³

Posteriormente, Pedro-Hernández y colaboradores⁷¹ utilizaron los mismos resorcinaren-dendrímeros y los conjugaron con ibuprofeno, observando que los conjugados presentaban alta citotoxicidad en todas las líneas celulares cancerosas en las que fueron probados (U251, PC-3, K-562, HCT-15, MCF-7, SKLU-1, MDA-MB-231), además, uno de los conjugados de segunda generación presentó valores de IC₅₀ de 3.5, 3.0, 3.3 y 3.1 μ M en las líneas U251 (glioblastoma), K-562 (células de cáncer de leucemia), MCF-7 y MDA, respectivamente. Cabe mencionar que dicho conjugado no presentó citotoxicidad en fibroblastos gingivales humanos.

Dendrímeros en el tratamiento de otras enfermedades

Los dendrímeros no sólo se han utilizado en el tratamiento del cáncer, también se han desarrollado diferentes nanoacarreadores para el transporte de fármacos empleados en el tratamiento de otros padecimientos. Uri Soiberman y colaboradores⁷² reportaron la formación de un gel a partir del entrecruzamiento de un dendrímero PAMAM de G 4.0 con alquenos terminales y ácido hialurónico con grupos tioles, en el cual encapsularon un dendrímero PAMAM de G 4.0 con dexametasona conjugada (Figura 22). Los resultados de los diferentes estudios mostraron que el gel permitía la liberación del conjugado de manera paulatina en función del pH, alcanzando su máximo en 5 días (pH=7.4) y 3 días (pH=5). También, observaron que el conjugado mantenía estable la presión intraocular, uno de los problemas asociados a la dexametasona, la actividad antiinflamatoria mejoraba (con concentraciones de 1.6 a 10 veces menores que la dexametasona libre), la opacidad de la córnea disminuía considerablemente y una sola inyección subconjuntival de la formulación mantenía su efecto terapéutico por un periodo de 2 semanas.

⁷¹ L. D. Pedro-Hernández, E. Martínez-Klimova, S. Cortez-Maya, S. Mendoza-Cardozo, T. Ramírez-Ápan, M. Martínez-García, *Nanomaterials*, **2017**, 7, 163.

⁷² U. Soiberman, S. P. Kambhampati, T. Wu, M. K. Mishra, Y. Oh, R. Sharma, J. Wang, A. E. Al Towerki, S. Yiu, W. J. Stark, R. M. Kannan, *Biomaterials*, **2017**, 125, 38.

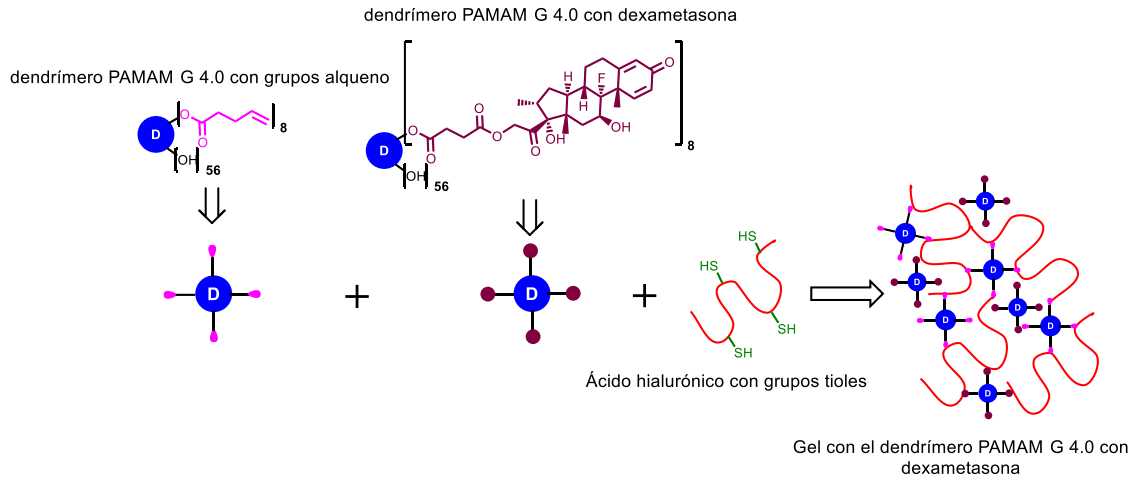


Figura 22. Gel para el tratamiento subconjuntival para el tratamiento de la inflamación corneal de acuerdo con Uri Soiberman y colaboradores.³⁵

Hu Yang y Christopher T. Leffler⁷³ de igual manera crearon un gel formado por un dendrimer PAMAM de G 3.0 y poli (ácido láctico-co-glicólico) que permitía la encapsulación en la misma dosis y liberación sostenida de maleato de timolol y bromonidina, dos fármacos utilizados en el tratamiento contra el glaucoma; además, se observó que la presión intraocular disminuía en un 18% y se mantuvo estable por 96 horas, Figura 23. Vijay Mishra y N.K. Jain⁷⁴ encapsularon acetazolamida en un dendrimer PPI de G 5.0 para su administración tópica en conejos albinos de Nueva Zelanda, observaron que la liberación se daba de manera sostenida y que la presión intraocular disminuía, la cual comenzaba a aumentar después de 6 horas debido a la eliminación del fármaco de la cavidad ocular.

⁷³ H. Yang, C. T. Leffler, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **2013**, 29, 166.

⁷⁴ V. Mishra, N. K. Jain, *Int. J. Pharm.*, **2014**, 461, 380.

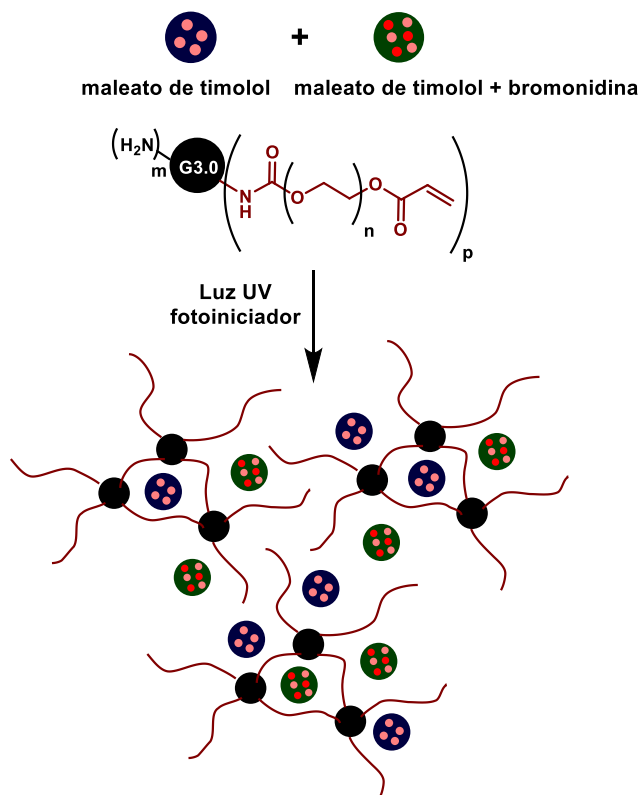


Figura 23. Gel formado con un dendrímero PAMAM de G 3.0 y poli (ácido láctico-co-glicólico) para la liberación de maleato de timolol y bromonidina reportado por H. Yag y C .T Leffer.³⁶

T. Dutta y N. K. Jain⁷⁵ utilizaron un dendrímero PPI manosilado de G 5.0 para encapsular lamivudina, fármaco utilizado en el tratamiento del VIH. El complejo mostró una actividad antiviral en células MT2 a concentraciones menores a 0.019 nM. Córdoba y colaboradores⁷⁶ realizaron diferentes combinaciones entre los dendrímeros G3-S16 y G2-NF16 con tres fármacos antivirales: zidovudina, efavirenz y tenofovir, encontrando que los mejores perfiles de combinación se lograban con G3-S16/efavirenz y G2-NF16/tenofovir contra las cepas X4 y R5-VIH-1, bloqueando la infección del VIH-1 en diferentes estados de su ciclo. El mecanismo de acción asociado a los dendrímeros carboxilanos polianiónicos se plantea a través de su interacción con las proteínas envoltantes virales como VIH g120, bloqueando la interacción gp120/CD4 (Figura 24).

⁷⁵ T. Dutta, N. K. Jain, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **2007**, 1770, 681.

⁷⁶ E. Vacas-Córdoba, M. Galán, F. J. de la Mata, R. Gómez, M. Pion, M. A. Muñoz-Fernández, *Int. J. Nanomedicine*, **2014**, 9, 3591.

Dendrímeros en la reparación de tejidos

Otra de las áreas de la nanomedicina que ha visto la aplicación de los dendrímeros es la reparación de tejidos. Y. Wang y colaboradores⁷⁷ reportaron la síntesis de un hidrogel a partir de un copolímero lineal de poli(ácido láctico)-*b*-polietilenglicol -*b*-poli(ácido láctico) con acrilatos como grupos terminales y un dendrímero PAMAM de G 4.0 modificado con PEG, con el péptido RGDyC y grupos acrililos. El sistema ofrece varias ventajas con respecto a otros sistemas, dado que la presencia del dendrímero permite tener un mayor entrecruzamiento a bajas concentraciones, su forma esférica permite generar “*islas moleculares*” lo que mejora las propiedades mecánicas, además de mejorar la adhesión, proliferación y diferenciación celular.

Para evaluar la capacidad del hidrogel para imitar la matriz extracelular (ECM), encapsularon células de médula ósea de ratón dentro de un gel obtenido con una relación 1:5 PAMAM/PEG-LA-DA. Dentro de los primeros 7 días de incubación no se observó citotoxicidad por parte del hidrogel y se observó una mayor disponibilidad celular. Asimismo, la presencia del péptido RGDyC aumentaba la unión y proliferación celular, lo que conllevó una mejor expresión del gen de los marcadores osteogénicos tales como fosfato alcalino, osterix, receptor-1 de la hormona paratiroidea y la osteocalcina, todo observado en tiempo real mediante un estudio de PCR en las células cultivadas a 4 y 7 días.

Como se mencionó anteriormente, los fármacos pueden estar unidos covalentemente a los dendrímeros y como en el presente trabajo se realizará la síntesis de conjugados dendriméricos con distintos fármacos: ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo, en la siguiente sección se describirá un poco sobre los fármacos que se emplearán.

⁷⁷ Y. Wang, Q. Zhao, H. Zhang, S. Yang, X. Jia, *Adv. Mater.*, **2014**, 26, 4163.

2.3 Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco que pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que se utiliza para el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación. Fue descubierto en 1961 por Stewart Adams y es un derivado del ácido propiónico con un centro quiral en el carbono α (Figura 25). El isómero S es el que posee una mayor actividad biológica, aunque es producido a nivel industrial y administrado como un racemato. En el organismo, la isomerasa α -metilacil-CoA racemasa se encarga de convertir el (*R*)-ibuprofeno en (*S*)-ibuprofeno.⁷⁸

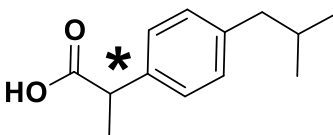
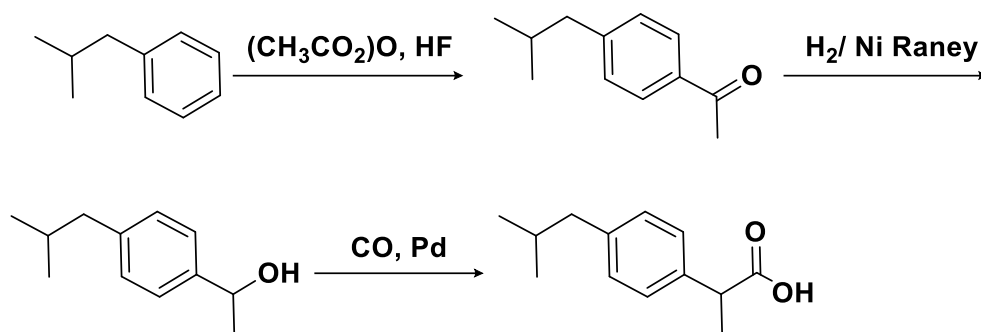


Figura 25. Estructura del ibuprofeno.

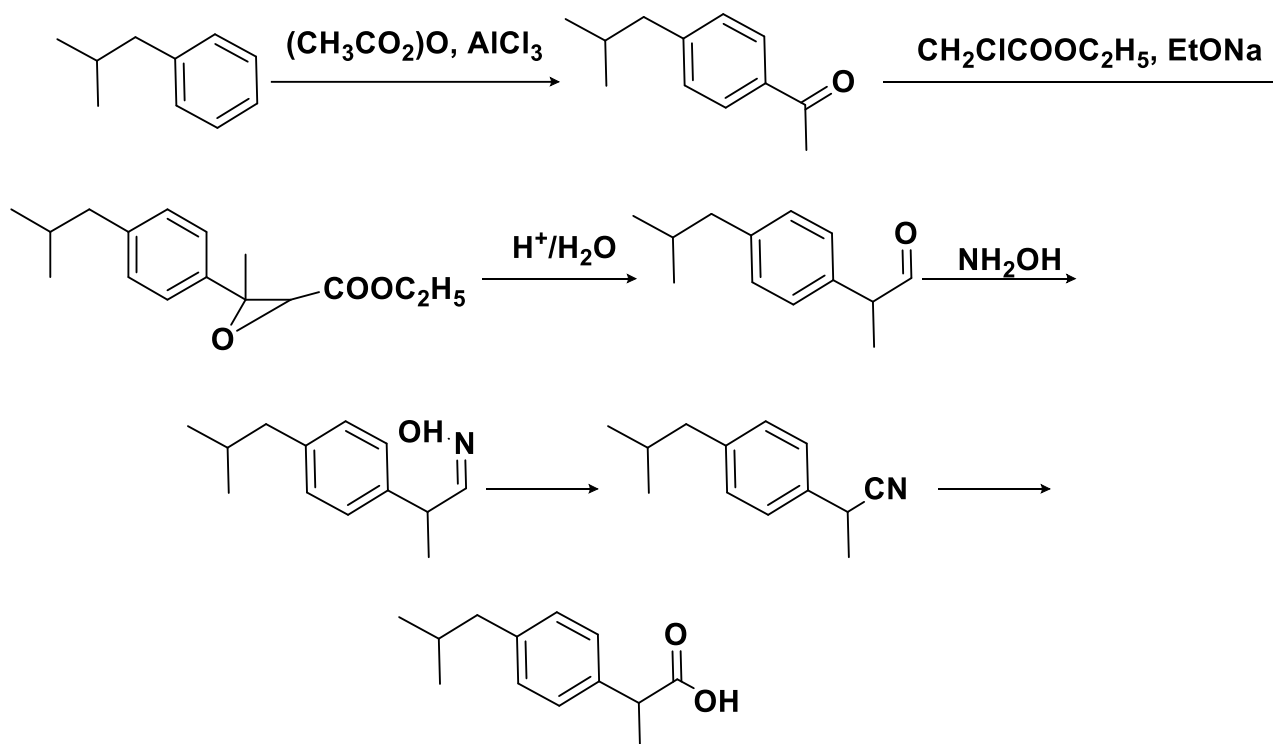
2.3.1. Síntesis

La síntesis original del ibuprofeno reportada por el grupo de Boots constó de seis pasos, Esquema 10. Sin embargo, se han desarrollado nuevas metodologías para reducir el número de reacciones, como la reportada por la compañía BHC en 1997, la cual sólo requirió de tres pasos (Esquema 11).

⁷⁸ Chen, C. S., Shieh, W. R., Lu, P. H., Harriman, S., & Chen, C. Y. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1991**, 1078, 411.



Esquema 10. Síntesis del ibuprofeno reportada por la compañía BHC.



Esquema 11. Síntesis del ibuprofeno reportada por Boots.

2.3.2. Usos del ibuprofeno

Como se mencionó anteriormente, el ibuprofeno es utilizado para tratar la fiebre, el dolor y la inflamación. El mecanismo de acción exacto no es conocido, pero se sabe que es un inhibidor no selectivo de los dos isomorfos de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y

COX-2), la cual está involucrada en la síntesis de prostaglandinas. Se cree que sus efectos farmacológicos se deben a la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), lo cual disminuye la producción de prostaglandina que se encuentra involucrada en la mediación del dolor, inflamación y fiebre. Las propiedades antipiréticas se pueden deber al efecto sobre el hipotálamo, lo que provoca un aumento en el flujo de sangre periférico, vasodilatación y la subsecuente disipación de calor.

Por otro lado, se ha demostrado que el ibuprofeno presenta otras propiedades, una de ellas es su acción como anticancerígeno.^{79,80} También se ha observado que es capaz de prevenir el desarrollo de cáncer de próstata.⁸¹

2.4 Naproxeno

Al igual que el ibuprofeno, el naproxeno pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) y su prescripción se aprobó por primera vez en 1976. Dada su alta efectividad, puede ser considerado como el primer tratamiento para una gran variedad de situaciones clínicas que requieran de su actividad analgésica (Figura 38).

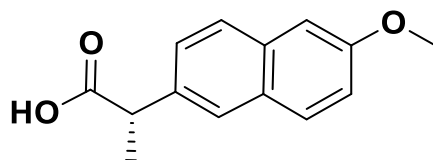


Figura 26. Estructura del naproxeno.

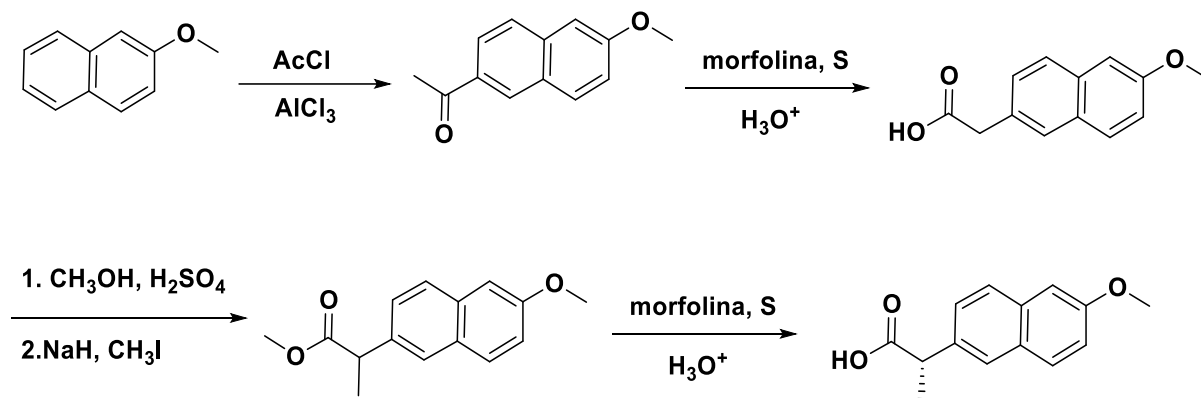
⁷⁹ H. Endo, H. Yano, Y. Okumura, H. Kido, *Cell death & disease*, **2015**, 5, 1027.

⁸⁰ T. J. Woodman, P. J. Wood, A. S. Thompson, T. J. Hutchings, G. R. Steel, P. Jiao, M. D. Lloyd, *Chem. Comm.*, **2011**, 47, 7332.

⁸¹ P. Andrews, X. Zhao, J. Allen, F. Li, M. Chang, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, **2008**, 61, 203.

2.4.1 Síntesis

A diferencia del ibuprofeno que utiliza como racemato, solo es posible administrar el enantiómero ópticamente activo del naproxeno, por lo cual es necesario utilizar síntesis asimétrica o resolución quiral en las etapas tempranas de la síntesis. El método introducido por Syntex en 1976 consistió en una alquilación tradicional de Friedel-Crafts, seguido de un rearrreglo de Wilgerodt-Kindler, una esterificación y una metilación para obtener la mezcla racémica del éster arilpropiónico. Finalmente, el producto fue obtenido a través de una saponificación y la resolución quiral utilizando cinconidina (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del naproxeno reportada por Syntex.

2.4.2 Usos del naproxeno

El naproxeno se utiliza en diversos padecimientos tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática poliarticular juvenil, tendinitis, dismenorrea primaria, bursitis y para el dolor leve a moderado.

2.5 Indometacina

La indometacina también es un fármaco clasificado dentro de la familia de los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs). Fue descubierto en 1963 y fue aprobado para su uso por la FDA en 1965. La indometacina ha sido estudiada en distintas pruebas clínicas como uno de los más potentes AINE en la síntesis de prostaglandinas y como uno de los primeros en ser utilizado en el tratamiento contra la migraña y dolores de cabeza conocidos como desordenes de dolor de cabeza indometacin-respondientes, Figura 40.

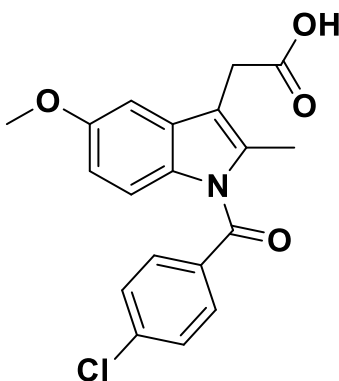


Figura 40. Estructura de la indometacina.

2.5.1 Síntesis

Actualmente, una de las rutas sintéticas más importantes para la obtención de este fármaco es la reportada por Campos y colaboradores,⁸² la cual sólo consta de dos pasos partiendo de la β -arilhidrazina sulfonada y haciéndola reaccionar con cloruro de 4-clorobenzoilo y para después realizar la formación del indol bajo condiciones ácidas (Figura 41).

⁸² K. R. Campos, C. S. W. Woo, S. Lee, R. D. Tillyer. *Org. Lett.* **2004**, 6, 79.

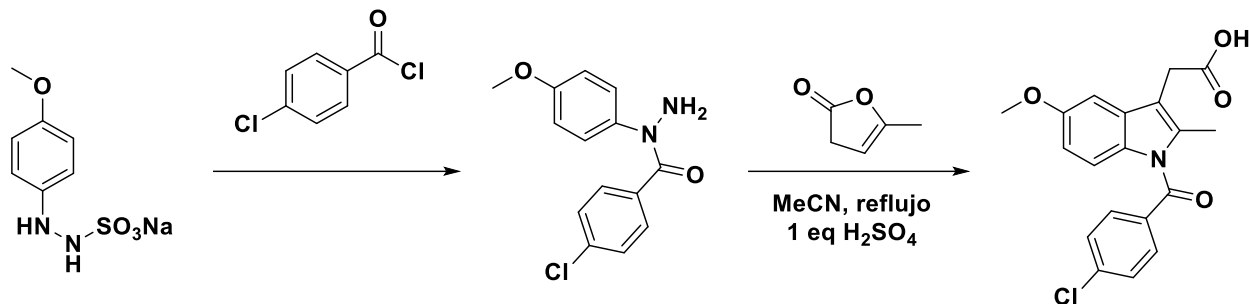


Figura 41. Síntesis moderna de la indometacina reportada por Campos y colaboradores.

2.5.2. Usos de la indometacina

Uno de los usos más comunes es el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, tendonitis y bursitis.

2.6 Clorambucilo

El clorambucilo es un fármaco alquilante que se ha empleado en numerosos tipos de cáncer. Fue sintetizado por primera vez por Everett y fue aprobado para su uso médico en Estados Unidos en 1957. Es un aril derivado del ácido butírico con dos cadenas alquilcloradas en la posición *para* del anillo aromático, Figura 42.

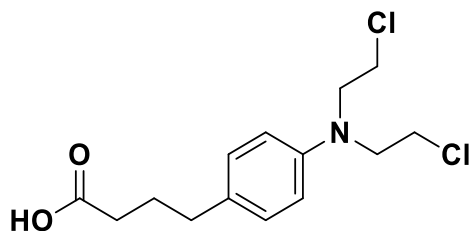


Figura 42. Estructura del clorambucilo.

2.6.1. Síntesis

La síntesis del clorambucilo consta de seis pasos de reacción (Figura 43).

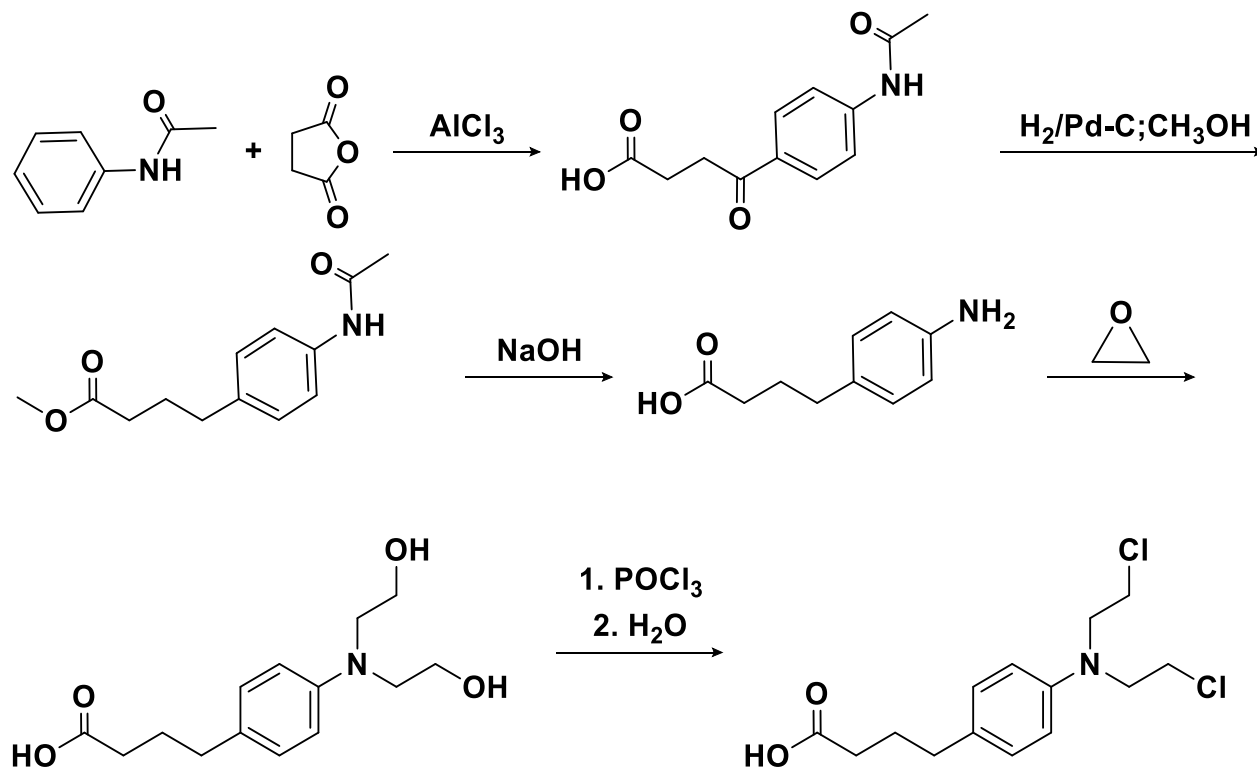


Figura 43. Síntesis del clorambucilo.

2.6.2. Usos del clorambucilo

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

Al ser un agente alquilante, puede actuar por tres mecanismos diferentes:⁸³

⁸³ (2005-2007), Chlorambucil: Drugbank. Recuperado de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00291>

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

Uno de los problemas de este fármaco es la limitación de su biodisponibilidad,⁸⁴ ya que al conjugarse con la enzima glutatión transferasa, una enzima que se encuentra frecuentemente sobreexpresada en los tejidos cancerosos, disminuye su actividad citotóxica.

Con base en lo mencionado sobre las ventajas como transportadores de fármacos de los dendrímeros y el uso de distintos AINEs en el tratamiento contra diferentes tipos de cáncer junto con agentes anticancerosos como el clorambucilo, es que en el presente trabajo de investigación nos propusimos realizar el diseño y la síntesis de distintos conjugados dendriméricos mediante distintas estrategias de síntesis y realizar el estudio de su actividad ante diferentes líneas celulares cancerosas.

⁸⁴ L. J. Parker, S. Ciccone, L. C. Italiano, A. Primavera, A. J. Oakley, C. J. Morton, M. W. Parker, *J. Mol. Bio.*, **2008**, 380, 131.



CAPÍTULO 3
OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar el diseño y la síntesis de conjugados dendrímeros con distintos fármacos y estudiar su actividad anticancerígena frente a diferentes líneas celulares cancerosas.

3.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar el resorcinareno abierto como centro dendrítico.
- Sintetizar y caracterizar el dendrímero lineal de G 1.0 con un resorcinareno abierto como centro.
- Sintetizar y caracterizar los conjugados dendriméricos lineales con ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo de G 1.0.
- Sintetizar y caracterizar los derivados de la L-serina con ibuprofeno y funcionalidades OH o grupos éster de *ter*-butilo.
- Sintetizar y caracterizar el conjugados dendriméricos de G 1.0 utilizando derivados de la L-serina con ibuprofeno y funcionalidades OH o COOH como grupos terminales.
- Sintetizar y caracterizar los monómeros AB₂C a base del Tris(hidroximetil)aminometano con ibuprofeno o naproxeno.
- Sintetizar y caracterizar los conjugados dendriméricos bifunconales de G1.0 y G2.0 con trietilenglicol monometil éter e ibuprofeno o naproxeno como grupos terminales.
- Sintetizar y caracterizar el derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa.
- Sintetizar y caracterizar los dendrones basados en Bis-MPA de G 1.0 y G 2.0.
- Sintetizar el derivado con trietilenglicol con clorambucilo

OBJETIVOS

- Sintetizar y caracterizar los dendrones bifuncionales basados en Bis-MPA con ibuprofeno y galactosa de G 1.0 y G 2.0.
- Sintetizar y caracterizar los dendrímeros Janus trifuncionales con ibuprofeno, galactosa y clorambucilo de G 1.0 y G 2.0.
- Realizar las pruebas de actividad biológica de cada uno de los conjugados dendriméricos para determinar su actividad anticancerosa.

CAPÍTULO 4
EQUIPO Y
MATERIALES

4.2 Equipo

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Bruker Avance	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C.
Bruker Fourier	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C.
Jeol, Eclipse	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C.
Bruker Avance III	400 MHz ¹ H y 100 MHz ¹³ C.
Bruker Ascend	500 MHz ¹ H y 125 MHz ¹³ C.
Referencia	¹ H Tetrametilsilano (Me ₄ Si, 0.00 ppm).
Disolventes	Cloroformo deuterado (CDCl ₃) Metanol deuterado (CD ₃ OD)

- **Espectrofotometría de UV-vis**

Espectrofotómetro UV-vis Shimadzu, U160

- **Espectrofotometría de FT-IR**

Espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27

- **Espectrometría de Masas**

Espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC

Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700

Espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A

- **Análisis Elemental**

Thermo Scientific, modelo Flash 2000

4.2 Reactivos y disolventes

- **Reactivos.**

2,2-Dimetoxipropano 98% (Aldrich)

4-Clororesorcinol 98% (Aldrich)

4-(Dimetilamino) piridina 99% (Aldrich)

Acetato de sodio 99% (Fluka)

Ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico

Ácido bromhídrico 33% (Aldrich)

Ácido metanosulfónico 99.5% (Aldrich)

Ácido *p*-toluensulfónico 98% (Aldrich)

Anhídrido succínico (Merck millipore)

Ácido trifluoroacético 99% (Aldrich)

Amberlita IRC120 (Aldrich)

Anhídrido acético 99% (Aldrich)

Azida de sodio 99% (Aldrich)

Bicarbonato de sodio 99% (Aldrich)

Bromoacetato de metilo 97% (Aldrich)

Bromoacetato de *ter*-butilo 98% (Aldrich)

Bromuro de bromoacetilo 98% (Aldrich)

Bromuro de propargilo 80% (Aldrich)

Carbonato de potasio, 99% (Aldrich)

Carbonato de sodio 99% (Aldrich)

Clorambucilo 99% (Aldrich)

Clorohidrato de bis(2-cloroetil)amina 98% (Aldrich)

Clorohidrato de tris(hidroximetil)aminometano 99% (Aldrich)

Cloruro de tionilo 99% (Fluka)

Cloruro de *p*-toluensulfonilo 99% (Aldrich)

DCC 99% (Fluka)

N,N-Diisopropiletilamina 99% (Aldrich)

DOWEX 50WX8 (Aldrich)

Etanolamina 98% (Aldrich)

D-(+)-Galactosa 98% (Aldrich)

Hidróxido de potasio 87% (Baker)

Hidruro de sodio 60% (Aldrich)

L-serina 99% (Aldrich)

Neopentil glicol 99% (Aldrich)

Tereftaldehído 99% (Aldrich)

Trietilamina 99% (Aldrich)

Trietilenglicol 99% (Aldrich)

Trietilenglicol monometil éter 95% (Aldrich)

Yoduro de cobre (I) 98% (Aldrich)

- **Disolventes**

Acetato de Etilo

Diclorometano

Dimetilformamida (Aldrich)

Hexano

Metanol

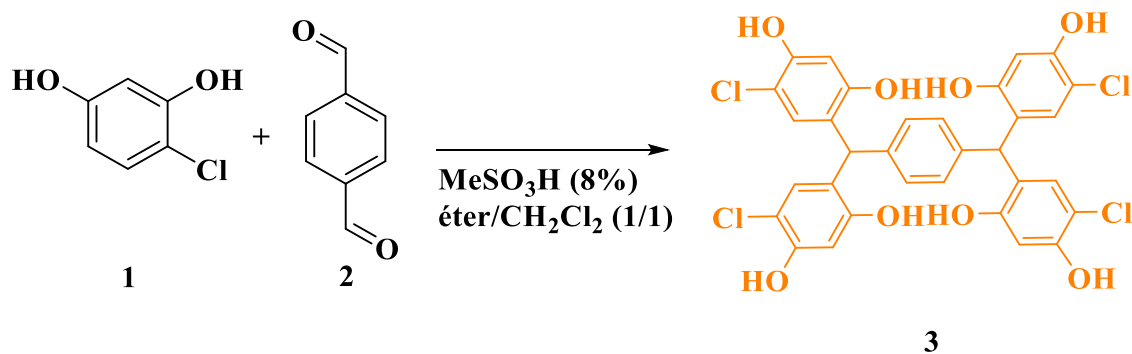
El acetato de etilo, acetona, diclorometano y hexano, fueron purificados por medio de destilación simple empleando como agente desecante hidróxido de potasio (acetato de etilo), cloruro de calcio (acetona y diclorometano) u óxido de calcio (metanol).

CAPÍTULO 5
SECCIÓN
EXPERIMENTAL

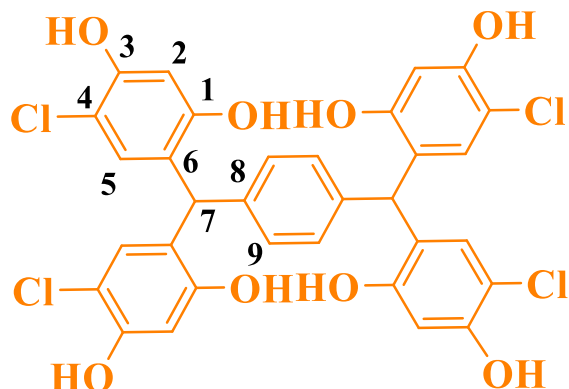
5.1 Síntesis de los conjugados lineales con un resorcinareno abierto

5.1.1 Síntesis del núcleo dendrítico

En un matraz de fondo redondo se colocaron 1.004 g (7.5 mmol) de tereftaldehído **2** y 4.005 g (31.1 mmol) de 4-clororesorcinol **1** en 30 mL de una mezcla de 1,2-dicloroetano:Et₂O, (1:1). Transcurridos 10 minutos, se adicionaron lentamente 2.5 mL de ácido metanosulfónico al 8%. La reacción se dejó en agitación durante 5 h a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo, se agregaron 70 mL de éter dietílico y se observó la formación de un precipitado, el cual se dejó agitación durante 12 h. Una vez pasado el tiempo, la agitación fue detenida y el sólido fue separado por filtración a vacío (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del resorcinareno abierto **3**.



Compuesto 3

Aspecto físico: Sólido amarillo.

Rendimiento: 3.477 g (5.141 mmol). 69%.

UV-Vis (MeOH, nm): 290, 213.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3626, 3497, 3423, 3183, 1736, 1610, 1505, 1426, 1353, 1323, 1291, 1266, 1243, 1191, 1171, 1121, 1068, 1026, 890, 868, 840, 805, 784, 741, 714, 658, 635, 603, 566, 492, 466.

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 5.62 (s, 2H, CH, **7**), 6.22 (s, 4H, Ar, **2**), 6.30 (s, 4H, Ar, **5**), 6.70 (s, 4H, Ar, **9**).

RMN ^{13}C (75 MHz, MeOD) δ (ppm): 43.4 (CH, **7**), 104.8 (Ar, **2**), 114.5 (Ar-Cl, **4**), 125.2 (Aripso, **6**), 129.9 (Ar, **9**), 131.5 (Ar, **5**), 142.6 (Aripso, **8**), 152.8 (Ar-O, **1**), 155.6 (Ar-O, **3**).

EM IE (m/z): 636.

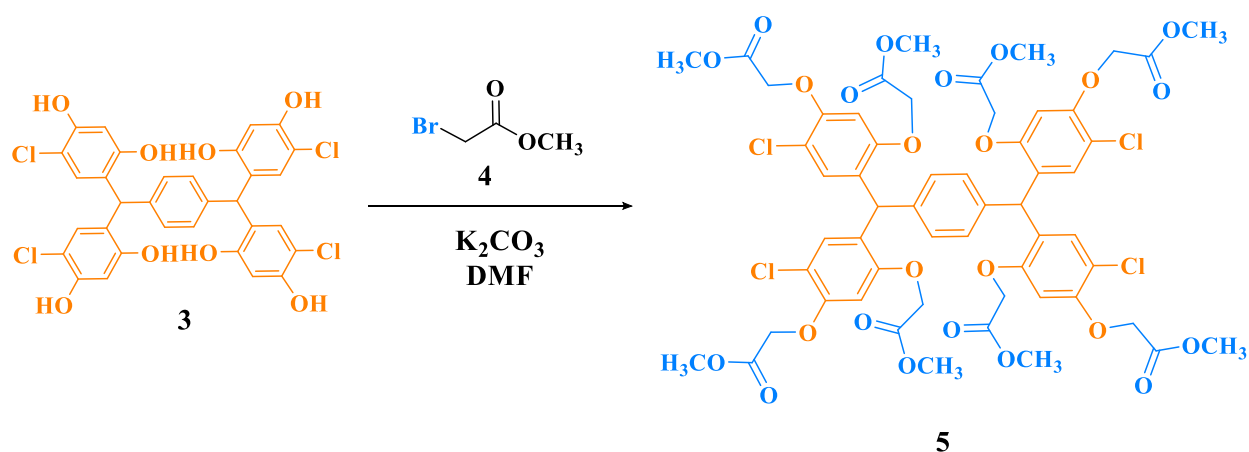
F. M. $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{O}_8$.

5.1.2 Síntesis del dendrímero lineal de G1.0

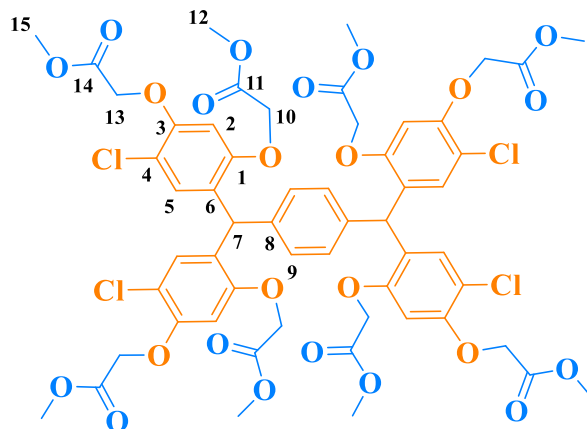
Síntesis del dendrímero de G 0.5

En un matraz de fondo redondo 1.063 g (0.157 mmol) del compuesto **3** fueron disueltos en 25 mL de DMF. Posteriormente se adicionaron 5.2135 g (37.723 mmol) de K_2CO_3 y se dejó en agitación durante 30 minutos. A continuación, se agregaron lentamente 2.7 mL (26.67 mmol) de bromoacetato de metilo **4**, y la reacción fue calentada a $60^\circ C$ durante 6 horas. Transcurrido el tiempo, se aumentó la temperatura hasta $90^\circ C$ y se dejó en agitación durante 12 h. Una vez pasadas las 12 h el calentamiento y la agitación fueron detenidos, permitiendo que la mezcla de reacción alcanzará la temperatura ambiente.

La mezcla de reacción fue filtrada a vacío, el disolvente del filtrado fue evaporado a presión reducida. Posteriormente, se agregaron 50 mL de acetona obteniendo un precipitado, el cual fue separado por filtración al vacío y lavado con acetona y CH_2Cl_2 , obteniendo el compuesto **5** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del dendrímero lineal de G 0.5 **5**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.400 g (1.117 mmol). 71%.

UV-vis (DMSO, nm): 288.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 2955, 2852, 1744, 1603, 1580, 1499, 1440, 1400, 1356, 1298, 1255, 1219, 1185, 1145, 1092, 1072 1003, 895, 850, 815, 730, 681, 589, 459, 416.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.61 (s, 12H, OCH₃, **12**), 3.70 (s, 12H, OCH₃, **15**), 4.70 (s, 8H, OCH₂, **10**), 4.93 (s, 12H, OCH₂, **13**), 6.00 (s, 2H, CH, **7**), 6.67 (s, 4H, Ar, **2**), 6.69 (s, 4H, Ar, **5**), 6.94 (s, 4H, Ar, **9**).

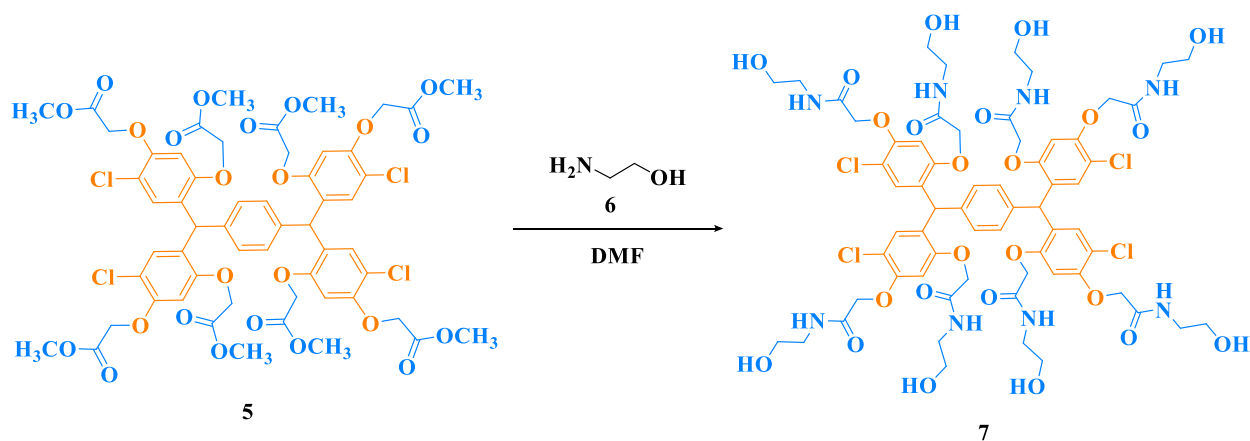
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.7 (CH, **1**), 51.7 (OCH₃, **12**), 51.8 (OCH₃, **12**), 65.3 (OCH₂, **10**), 65.7 (OCH₂, **13**), 100.3 (Ar, **4**), 112.7 (Ar-Cl, **4**), 125.7 (Ar_{*ipso*}, **6**), 128.6 (Ar, **9**), 130.0 (Ar, **5**), 140.2 (Ar_{*ipso*}, **8**), 152.2 (Ar-O, **1**), 154.6 (Ar-O, **3**), 168.7 (C=O, **11**, **14**).

EM MALDI-TOF (m/z): 1276.6 [M+Na].

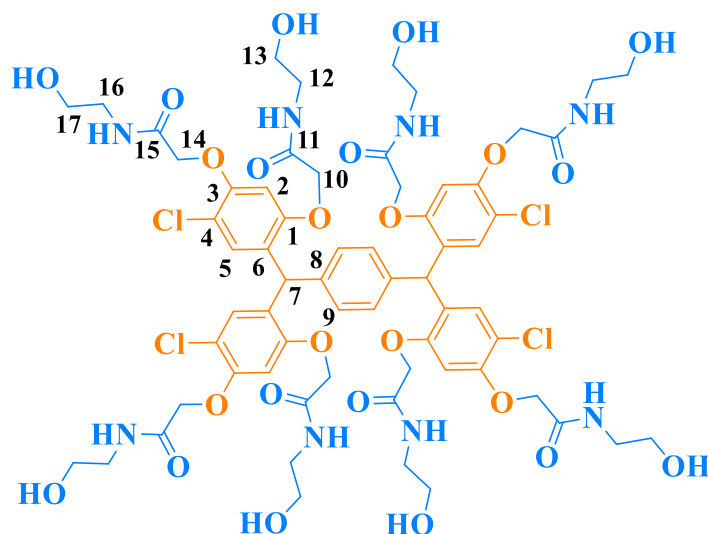
F. M. C₅₆H₅₄Cl₄O₂₄.

Síntesis del dendrímero de G 1.0

En un matraz de fondo redondo 0.975 g (0.778 mmol) del compuesto **5** fueron disueltos en 25 mL de DMF. A continuación, se adicionaron 1.8 mL (31.09 mmol) de etanolamina. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 h a 90°C. Transcurrido ese tiempo de reacción, el disolvente fue evaporado a presión reducida, el líquido remanente fue colocado en 40 mL de agua y se dejó en agitación durante 4 h. El producto obtenido se aisló por filtración al vacío y se le realizaron varios lavados con agua para obtener el compuesto **7** (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del dendrímero lineal de G 1.0 **7**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.714 g (0.481 mmol). 62%.

UV-vis (DMSO, nm): 291.

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2937, 2882, 1742, 1658, 1604, 1580, 1540, 1493, 1434, 1394, 1323, 1287, 1246, 1191, 1137, 1051, 901, 829, 731, 701, 643, 566, 459.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.11 (m, 8H, CH₂-NH, **12**), 3.2 (m, 8H, CH₂-NH, **16**), 3.36 (m, 16H, CH₂-OH, **13**), 3.44 (m, 16H, CH₂-OH, **17**), 4.40 (sa, 8H, O-CH₂, **10**), 4.61 (sa, 8H, O-CH₂O, **14**), 6.09 (s, 2H, CH, **7**), 6.61 (s, 4H, Ar, **2**), 6.79 (s, 4H, Ar, **5**), 7.07 (s, 4H, Ar, **9**), 7.26 (t, 4H, NH, $J=5.4$ Hz), 7.81 (t, 4H, NH, $J=5.4$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 41.0 (CH₂-NH, **12**), 41.1 (CH₂-NH, **16**), 41.9 (CH, **7**), 59.5 (CH₂-OH, **13**), 59.6 (CH₂-OH, **17**), 67.8 (O-CH₂, **10**), 67.9 (O-CH₂, **14**), 101.0 (Ar, **2**), 113.1 (Ar-Cl, **4**), 125.5 (Ar_{ipso}, **6**), 128.9 (Ar, **9**), 129.6 (Ar, **5**), 140.3 (Ar_{ipso}, **8**), 152.5 (Ar-O, **1**), 154.4 (Ar-O, **3**), 167.0 (C=O, **11,15**).

EM MALDI-TOF (m/z): 1487.007 [M+2].

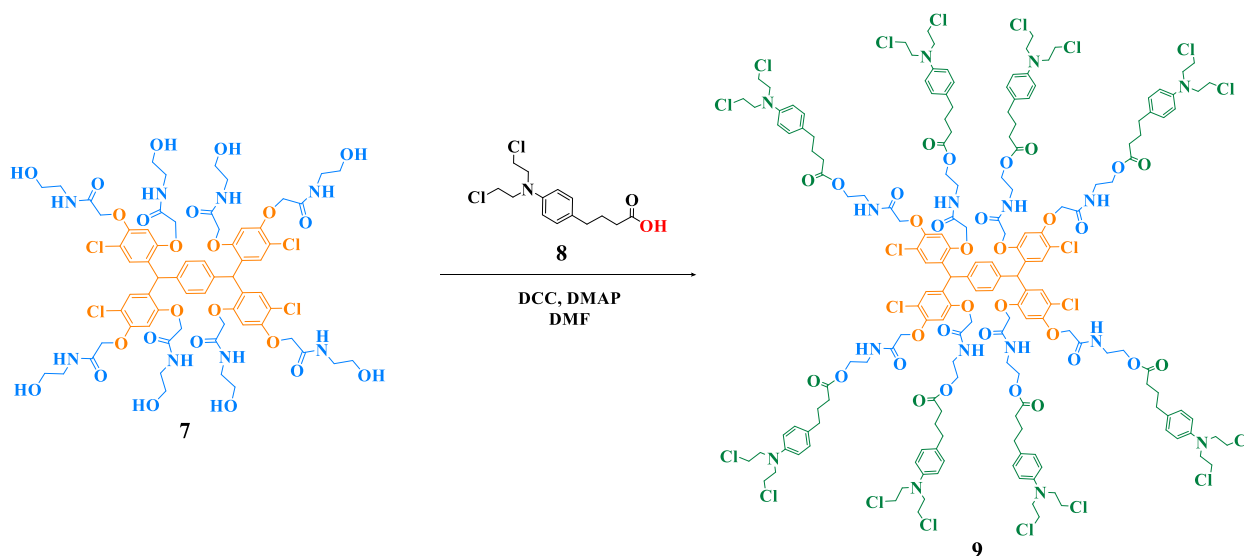
F. M. C₆₄H₇₈Cl₄N₈O₂₄.

5.1.3 Síntesis de los conjugados lineales de G 1.0

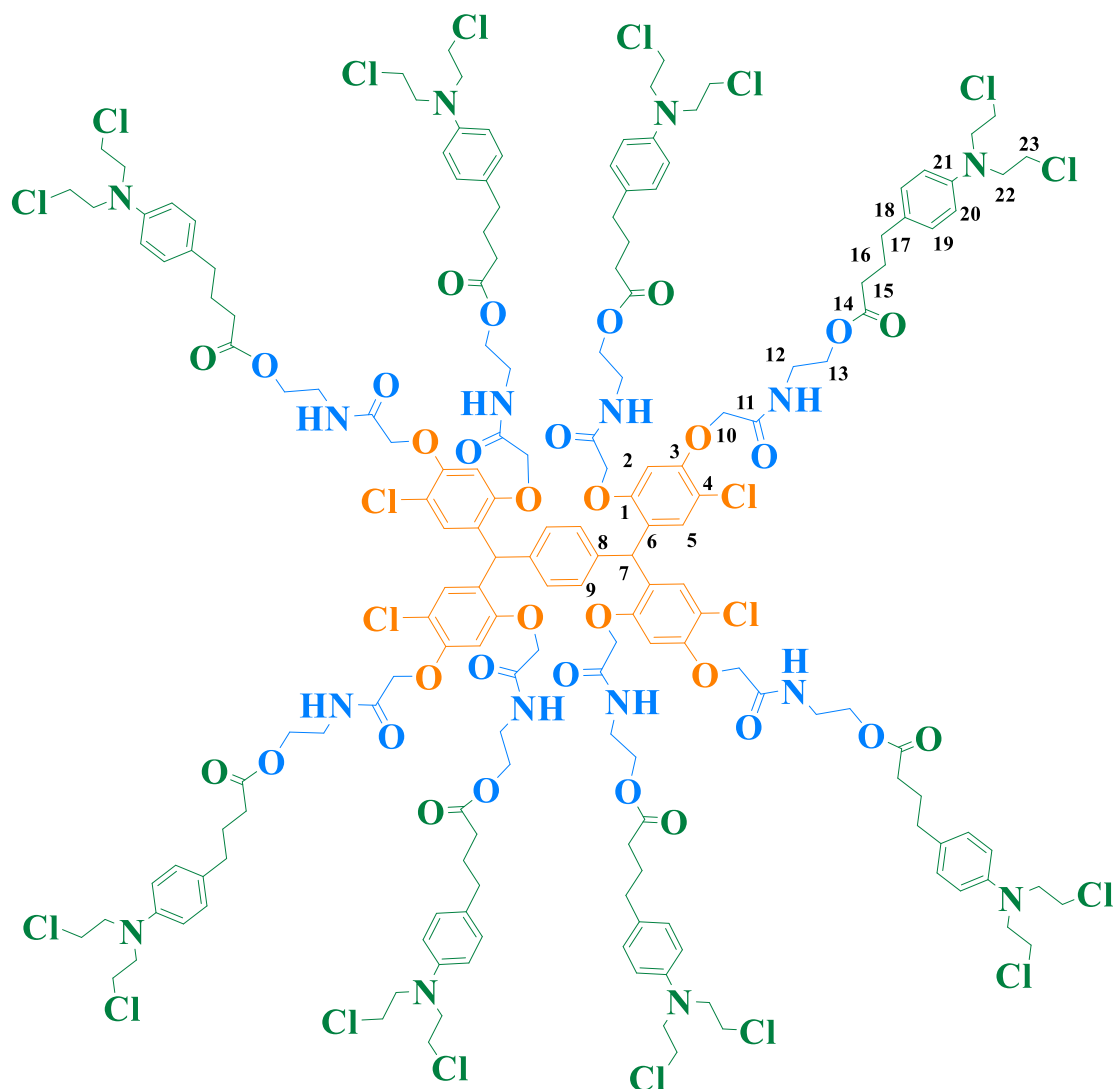
Síntesis del conjugado lineal con clorambucilo de G 1.0

En un matraz de fondo redondo 0.413 g (1.367 mmol) de clorambucilo **8** fueron disueltos en 10 mL de DMF y se adicionaron 0.286 g (1.386 mmol) de DCC y 0.035 g (0.286 mmol) de DMAP. La mezcla se dejó en agitación durante una hora en un baño de hielo. Transcurrido ese tiempo, 0.098 g (0.066 mmol) del compuesto **7** fueron adicionados y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente de la mezcla de reacción fue evaporado a presión reducida y el remanente obtenido fue disuelto en CH_2Cl_2 , observándose la aparición de un precipitado, el cual fue separado por filtración a vacío, este procedimiento se realizó hasta ya no observar la presencia del sólido.

Posteriormente, el filtrado fue soportado en sílica y purificado por columna cromatográfica, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (50:50), aumentando la polaridad hasta que el producto eluyó con acetato de etilo (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del conjugado lineal con clorambucilo de G 1.0 **9**.



Aspecto físico: Sólido café.

Rendimiento: 0.101 g (0.0268 mmol) 41 %.

UV-vis (CH₂Cl₂, nm): 285, 260.

FTIR (KBr, cm⁻¹): 3417, 2926, 2853, 1731, 1681, 1614, 1579, 1517, 1440, 1391, 1352, 1325, 1274, 1247, 1199, 1179, 1140, 1071, 1051, 903, 826, 802, 741, 699, 659, 555, 458, 414.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.790-1.909 (m, 16H, CH₂, **16**), 2.230-2.372 (s, 8H, CH₂, **15**), 2.440-2.553 (s, 8H, CH₂, **17**), 2.47 (s, 8H, CH₂, **15**), 2.53 (s, 8H, CH₂, **15**),

3.42 (s, 8H, CH₂-NH, **12**), 3.57-6.88 (m, 72H, CH₂-Cl, CH₂-N, CH₂-NH, **12**, **22**, **23**), 4.00-4.05 (m, 8H, CH₂-O, **13**), 4.17-4.20 (m, 8H, CH₂-O, **13**), 4.25-4.29 (m, 8H, O-CH₂, **10**), 4.51 (sa, 8H, O-CH₂, **10**), 6.04 (s, 2H, CH, **7**), 6.55-6.61 (m, 20H, Ar, **2**, **19**), 6.75 (s, 4H, Ar, **5**), 6.99-7.02 (m, 20H, Ar, **9**, **20**), 7.15-7.22 (m, 8H, NH).

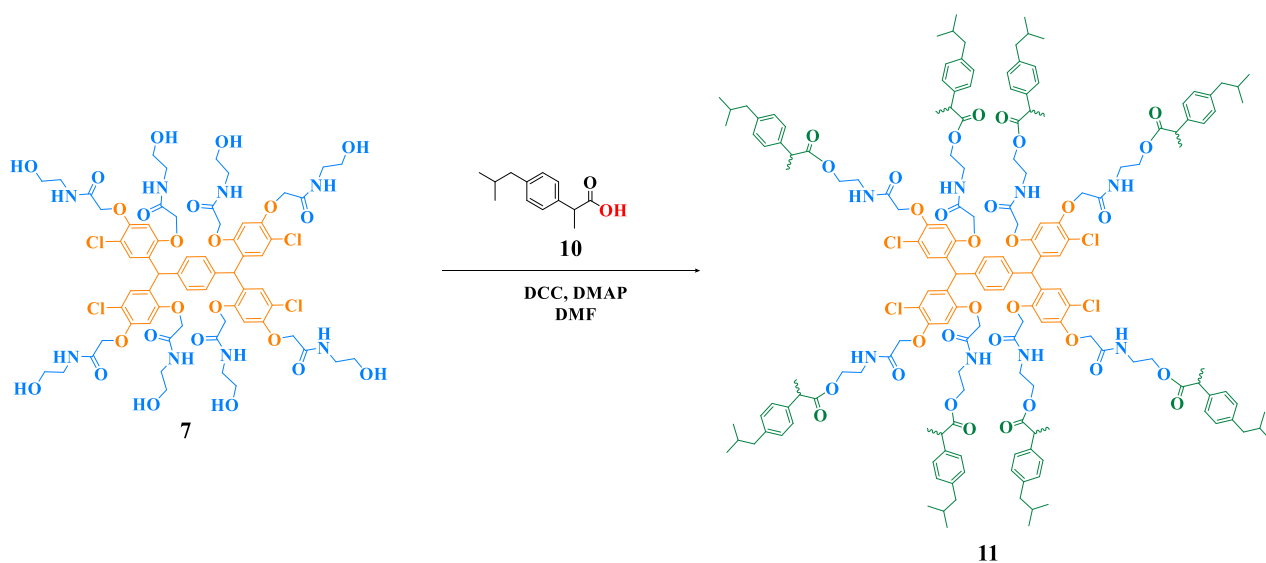
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 26.7 (CH₂, **16**), 33.5 (CH₂, **15**), 33.6 (CH₂, **15**), 34.0 (CH₂Ar, **17**), 34.1 (CH₂Ar, **17**), 38.4 (CH₂-NH, **12**), 40.7 (CH₂-N, **22**), 42.4 (CH, **1**), 53.6 (CH₂-Cl, **23**), 53.7 (CH₂-Cl, **23**), 62.3 (CH₂-O, **13**), 62.9 (CH₂-O, **13**), 68.5 (O-CH₂, **10**), 101.3 (Ar, **2**), 112.3 (Ar, **20**), 116.0 (Ar-Cl, **4**), 126.6 (*Ar*_{ipso}, **6**), 129.6 (Ar, **9**), 129.7 (Ar, **19**), 129.8 (Ar, **19**), 130.3 (*Ar*_{ipso}, **18**), 130.4 (*Ar*_{ipso}, **18**), 130.8 (Ar, **5**), 140.8 (*Ar*_{ipso}, **8**), 144.5 (Ar-N, **21**), 144.6 (Ar-N, **21**), 152.7 (Ar-O, **1**), 154.4 (Ar-O, **3**), 167.3 (C=O, **11**), 167.5 (C=O, **11**), 173.5 (C=O, **14**), 173.9 (C=O, **14**).

EM MALDI-TOF (m/z): 3772.1 [M⁺].

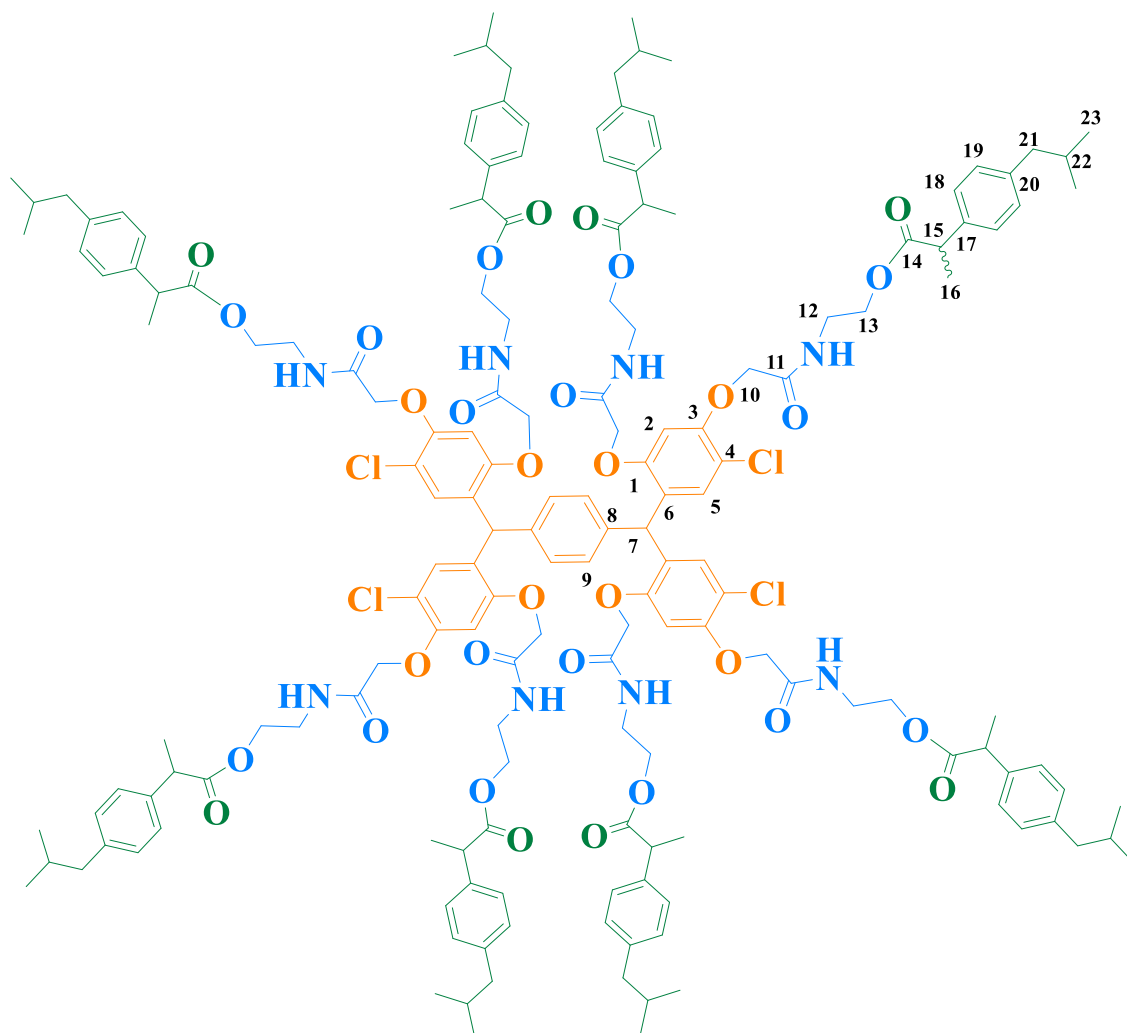
F. M. C₁₇₆H₂₁₄Cl₂₀N₁₆O₃₂.

Síntesis del conjugado lineal con ibuprofeno de G 1.0

En un matraz de fondo redondo 0.277 g (1.343 mmol) de ibuprofeno **10** se disolvieron en 10 mL de DMF. Posteriormente, se adicionaron 0.277 g (1.373 mmol) de DCC y 0.017 g (0.1392 mmol) de DMAP. La mezcla se dejó en agitación durante una hora en baño de hielo, y posteriormente se adicionaron 0.100 g (0.0673 mmol) del compuesto **7** y se dejó en agitación durante 96 horas. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se agregó MeOH, observando la formación de un precipitado, el cual se filtró al vacío y se realizaron lavados con metanol para eliminar el ibuprofeno sin reaccionar (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del conjugado lineal con ibuprofeno de G 1.0 **11**.



Aspecto físico: Sólido gris.

Rendimiento: 0.525 g (0.176 mmol). 62%.

UV-vis (CH₂Cl₂, nm): 286.5, 234.0.

FTIR (KBr, cm⁻¹): 3399, 2953, 2924, 2868, 2849, 1735, 1681, 1604, 1579, 1531, 1499, 1436, 1395, 1366, 1322, 1292, 1246, 1198, 1155, 1093, 1070, 1051, 1022, 901, 846, 777, 725, 691, 635, 553, 460, 411.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.83-0.87 (m, 48H, CH₃, **23**, *J*= 6.3 Hz), 1.39 (d, 12H, CH₃, **16**, *J*= 5.4 Hz), 1.46 (d, 12H, CH₃, **16**, *J*= 7.2 Hz), 1.75-1.81 (m, 8H, CH, **22**), 2.36 (d, 8H, CH₂, **21**, *J*= 7.2 Hz), 2.40 (d, 8H, CH₂, **21**, *J*= 7.2 Hz), 3.25-3.34 (m, 8H,

CH₂-NH, **12**), 3.57-3.65 (m, 8H, CH₂-NH, **12**), 3.69 (q, 8H, CH, **15**, $J=7.2$ Hz), 3.95-4.07 (m, 8H, CH₂-O, **13**), 4.11-4.22 (m, 16H, CH₂-O, O-CH₂, **10**, **13**), 4.52 (sa, 8H, O-CH₂, **10**), 5.98 (s, 2H, CH, **7**), 6.57 (s, 4H, Ar, **2**), 6.73 (s, 4H, Ar, **5**), 6.93-7.11 (m, 28H, Ar, **9**, **18**, **19**), 7.17 (d, 8H, Ar, $J=8.1$ Hz, **19**).

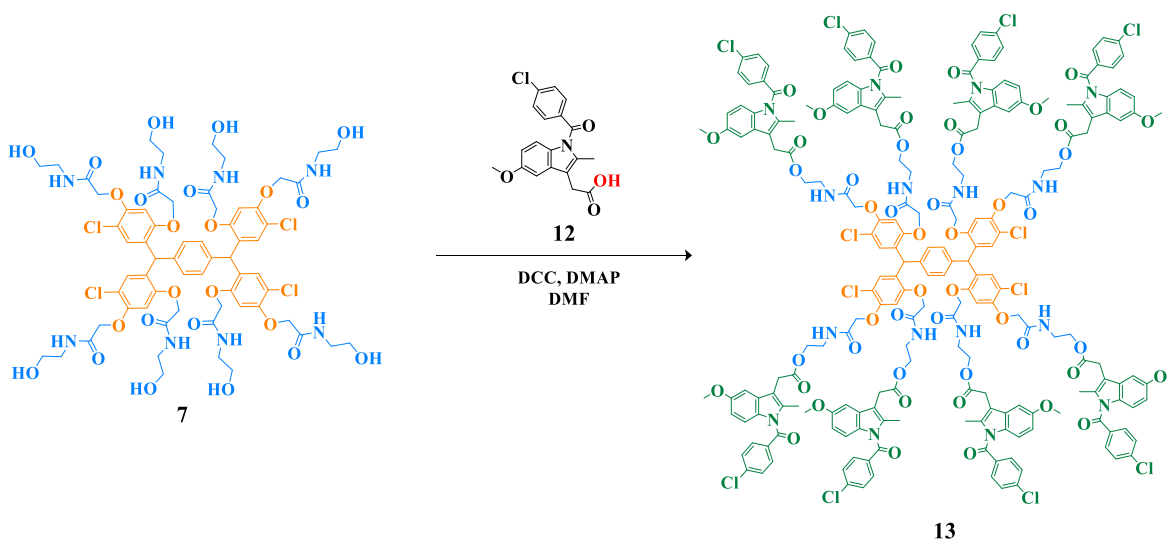
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.6 (CH₃, **16**), 18.7, (CH₃, **16**), 22.5 (CH₃, **23**), 30.3 (CH, **22**), 38.3 (CH₂-NH, **12**), 42.9 (CH, **7**), 44.9 (CH₂, **21**), 45.1 (CH, **15**), 62.3 (CH₂-O, **13**), 63.2 (CH₂-O, **13**), 68.5 (O-CH₂, **10**), 101.2 (Ar, **2**), 116.1 (Ar-Cl, **4**), 126.5 (Ar_{ipso}, **6**), 127.1 (Ar, **9**), 127.2 (Ar, **19**), 129.5 (Ar, **18**), 130.8 (Ar, **5**), 137.5 (Ar_{ipso}, **17**), 140.7 (Ar_{ipso}, **8**), 140.8 (Ar_{ipso}, **20**), 152.8 (Ar-O, **1**), 153.4 (Ar-O, **3**), 167.2 (C=O, **11**), 167.4 (C=O, **11**), 175.1 (C=O, **14**), 175.2 (C=O, **14**).

EM MALDI-TOF (m/z): 3017 [M+MeOH].

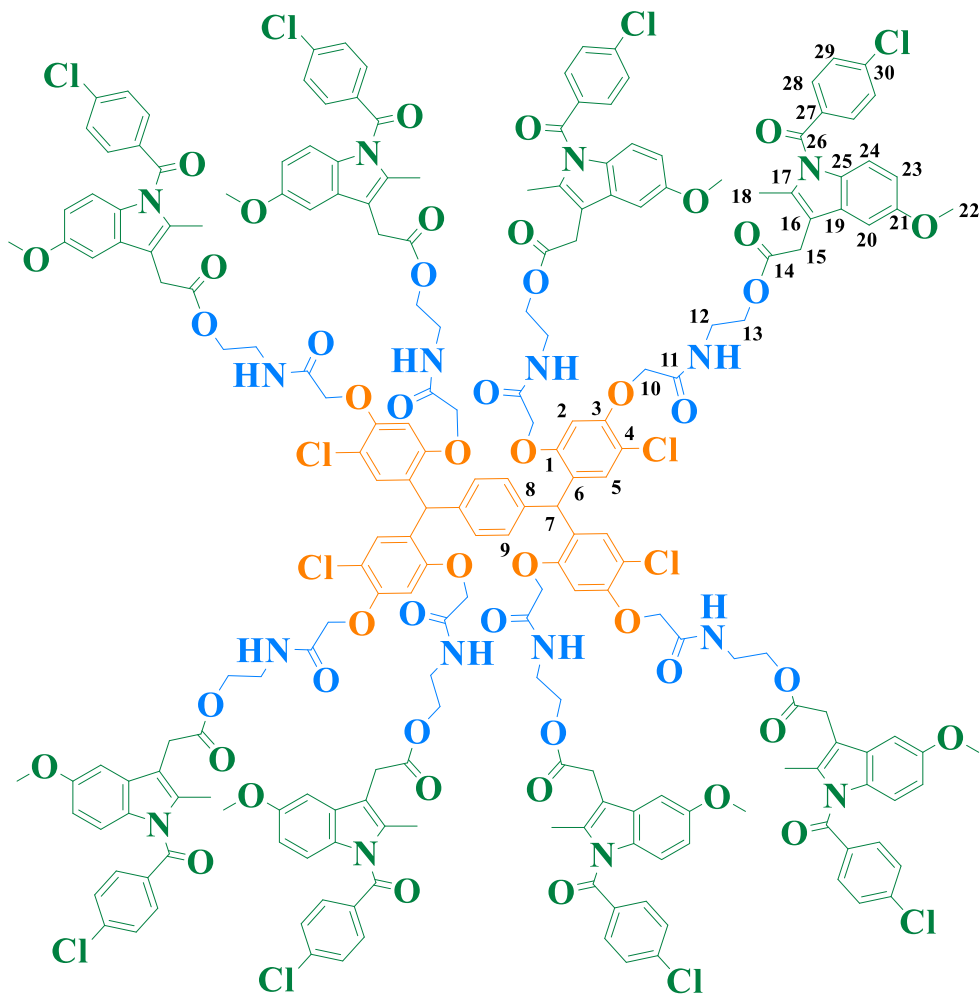
F. M. C₁₆₈H₂₀₆Cl₄N₈O₃₂.

Síntesis del conjugado lineal con indometacina de G 1.0

En un matraz de fondo plano 0.049 g (1.369 mmol) de indometacina **12** fueron disueltos en 10 mL de DMF. Posteriormente se adicionaron 0.284 g (1.376 mmol) de DCC y 0.035 g (0.2864 mmol) de DMAP. La mezcla se dejó en agitación durante una hora en baño de hielo y finalizado el tiempo, se adicionaron 0.106 g (0.0714 mmol) del compuesto **7** y se mantuvo en agitación durante 96 h. Finalizado el tiempo de agitación, el disolvente fue evaporado, y se agregó MeOH, observándose la presencia de un precipitado, el cual se filtró al vacío y se realizaron lavados con metanol para eliminar la indometacina sin reaccionar (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del conjugado lineal con indometacina de G 1.0 **13**.



Aspecto físico: Sólido amarillo.

Rendimiento: 0.124 g (0.0230 mmol) 45 %.

UV-vis (CH₂Cl₂, nm): 321.0, 234.0.

FTIR (KBr, cm⁻¹): 3408, 2928, 2853, 1735, 1680, 1591, 1529, 1477, 1456, 1437, 1397, 1356, 1316, 1289, 1257, 1220, 1199, 1162, 1139, 1088, 1067, 1036, 1013, 994, 925, 904, 832, 805, 753, 735, 688, 663, 646, 561, 547, 481.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.26 (s, 12H, CH₃, **18**), 2.31 (s, 12H, CH₃, **18**), 3.33-3.36 (m, 8H, CH₂-NH, **12**), 3.57 (sa, 8H, CH₂, **15**), 3.61 (sa, 8H, CH₂-NH, **12**), 3.63 (sa, 8H, CH₂, **15**), 3.68 (s, 12H, O-CH₃, **22**), 3.74 (s, 12H, O-CH₃, **22**), 3.99-4.13 (m,

16H, CH₂-O, **13**), 4.18-4.23 (m, 8H, O-CH₂, **13**), 4.39 (sa, 8H, O-CH₂, **10**), 5.99 (s, 2H, CH, **7**), 6.45 (s, 4H, Ar, **2**), 6.59 (s, 4H, Ar, **5**), 6.70 (s, 4H, Ar, **9**), 6.80 (d, 8H, Ar, $J=9.0$ Hz, **23**), 6.89 (d, 8H, Ar, $J=12.0$ Hz, **24**), 7.03 (sa, 8H, Ar, **20**), 7.39-7.42 (m, 16H, Ar, **29**), 7.59-7.62 (m, 16H, Ar, **28**).

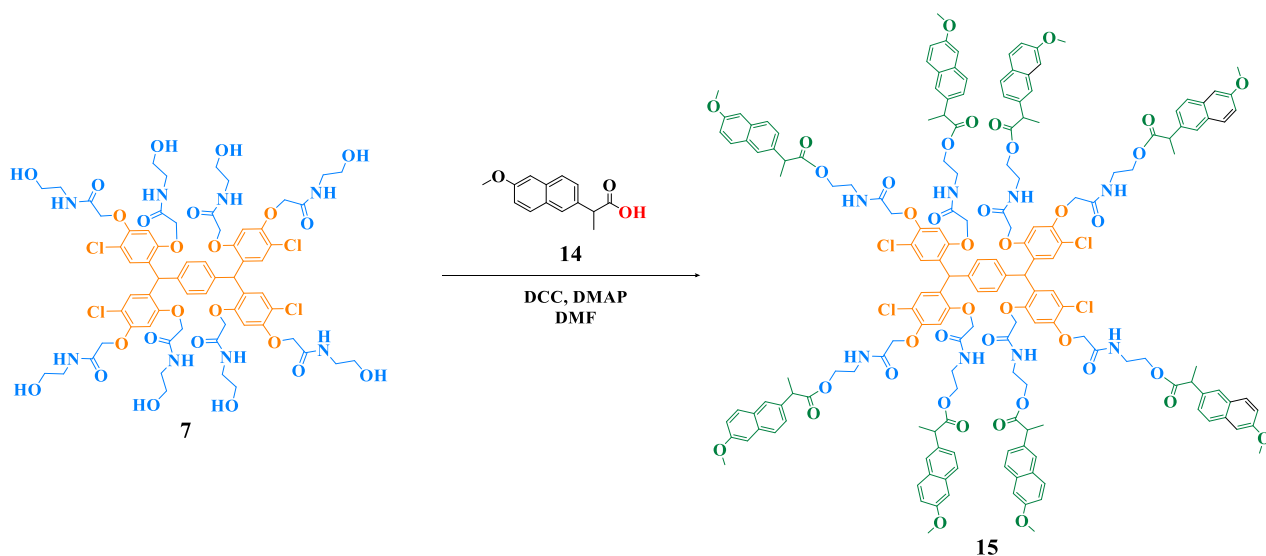
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 13.4 (CH₃, **18**), 13.5 (CH₃, **18**), 30.2 (CH₂, **15**), 38.2 (CH₂-NH, **12**), 38.3 (CH₂-NH, **12**), 43.0 (CH, **7**), 55.8 (O-CH₃, **22**), 62.9 (CH₂-O, **13**), 63.4 (CH₂-O, **13**), 68.4 (O-CH₂, **10**), 101.4 (Ar, **20**), 101.7 (Ar, **2**), 111.3 (Ar, **23**), 111.7 (Ar, **23**), 112.1 (Ar, **24**), 112.3 (Ar, **24**), 115.1 (Ar_{ipso}, **16**), 115.9 (Ar-Cl, **4**), 126.6 (Ar_{ipso}, **6**), 129.2 (Ar, **29**), 129.3 (Ar, **29**), 129.6 (Ar, **9**), 130.5 (Ar, **8**), 130.6 (Ar_{ipso}, **25**), 130.7 (Ar_{ipso}, **25**), 130.9 (Ar, **27**), 131.3 (Ar, **28**), 133.8 (Ar_{ipso}, **17**), 134.0 (Ar_{ipso}, **17**), 136.1 (Ar_{ipso}, **19**), 136.3 (Ar_{ipso}, **19**), 139.4 (Ar-Cl, **30**), 139.5 (Ar-Cl, **30**), 140.9 (Ar_{ipso}, **9**), 152.6 (Ar-O, **1**), 154.4 (Ar-O, **3**), 156.0 (Ar-O, **21**), 156.1 (Ar-O, **21**), 167.4 (C=O, **11**), 167.5 (C=O, **11**), 168.4 (C=O, **26**), 170.8 (C=O, **14**), 171.3 (C=O, **14**).

EM MALDI-TOF (m/z): 4195.6 [M+1].

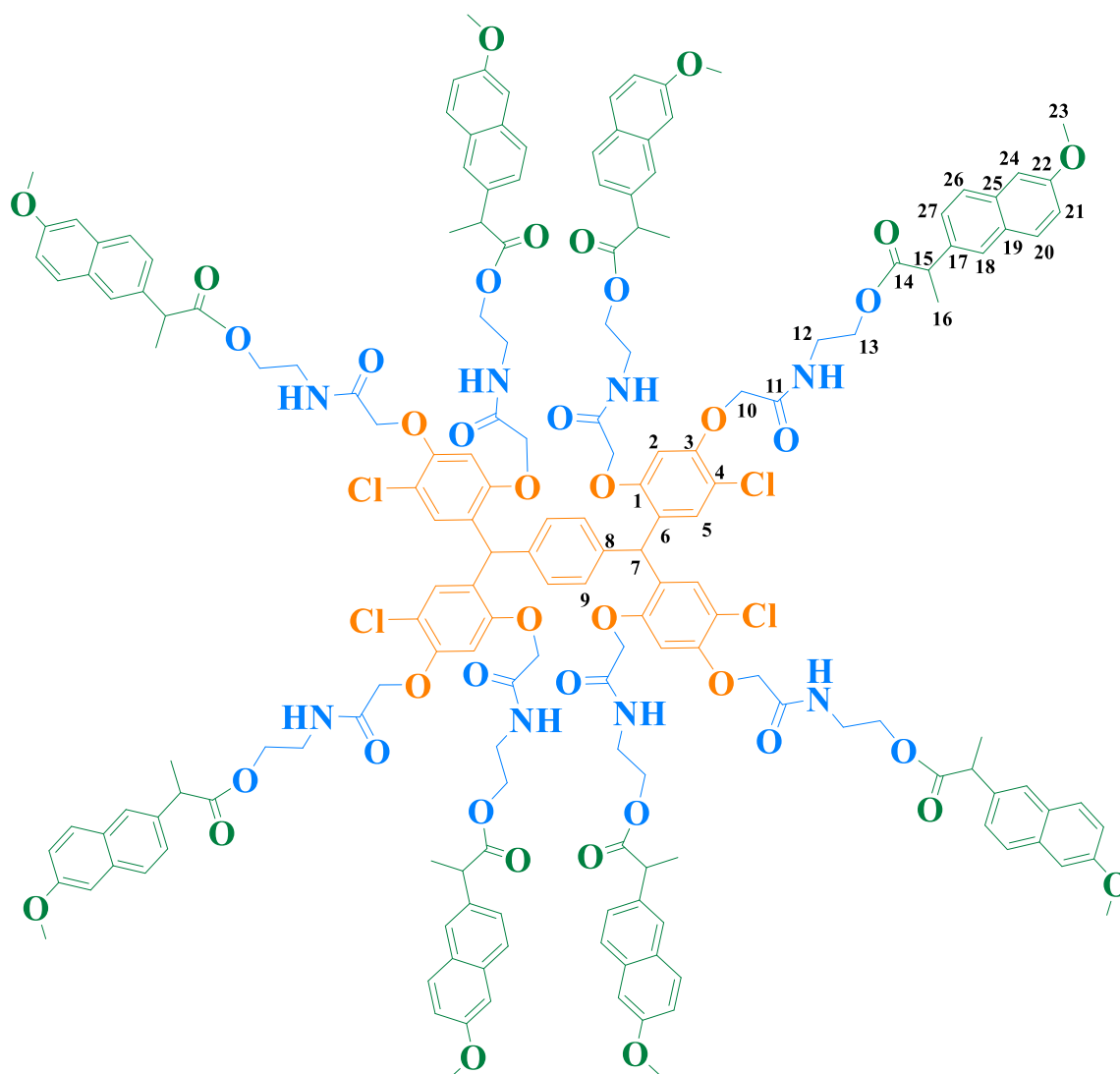
F. M. C₂₁₆H₁₉₀Cl₁₂N₁₆O₄₈.

Síntesis del conjugado lineal con naproxeno de G 1.0

En un matraz de fondo plano fueron disueltos 0.312 g (1.355 mmol) de naproxeno **14** en 10 mL de DMF, además se adicionaron 0.282 g (1.367 mmol) de DCC y 0.034 g (0.278 mmol) de DMAP, dejando esta mezcla en agitación durante una hora en un baño de hielo. Al finalizar el tiempo, se adicionaron 0.105 g (0.0677 mmol) del compuesto **7** y se dejó en agitación durante 96 h. El disolvente fue evaporado y se agregó MeOH, observándose la presencia de un precipitado, el cual se lavó en repetidas con metanol para eliminar el naproxeno sin reaccionar (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del conjugado lineal con naproxeno de G 1.0 **15**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.181 g (0.0569 mmol) 80 %.

UV-vis (CH₂Cl₂, nm): 332.5, 318.5, 274.5, 264.5, 238.0

FTIR (KBr, cm⁻¹): 3407, 2933, 1731, 1685, 1634, 1604, 1528, 1503, 1485, 1451, 1437, 1392, 1373, 1321, 1262, 1230, 1217, 1173, 1152, 1088, 1052, 1030, 925, 892, 851, 809, 745, 686, 668, 549, 474, 410.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.44 (d, 12H, CH₃, **16**, *J*= 6.9 Hz), 1.53 (d, 12H, CH₃, **16**, *J*= 6.9 Hz), 3.20-3.40 (m, 8H, CH₂-NH, **12**), 3.45-3.66 (m, 8H, CH₂-NH, **12**),

3.74 (q, 8H, CH, **15**, $J=6.9$ Hz), 3.81-3.83 (m, 28H, CH, O-CH₃, **15**, **27**), 3.89-3.96 (m, 8H, CH₂-O, **13**), 4.03-4.09 (s, 8H, CH₂-O, **13**), 4.19-4.25 (m, 8H, O-CH₂, **10**), 4.34-4.35 (s, 8H, O-CH₂, **10**), 5.92 (sa, 2H, CH, **7**), 6.277-6.329 (m, 4H, Ar, **2**), 6.735-6.748 (m, 4H, Ar, **5**), 6.97-7.03 (m, 28H, Ar, **9**, **18**, **26**, **27**), 7.27-7.37 (m, 8H, Ar, **24**), 7.52-7.64 (m, 24H, NH, Ar, **20**, **21**).

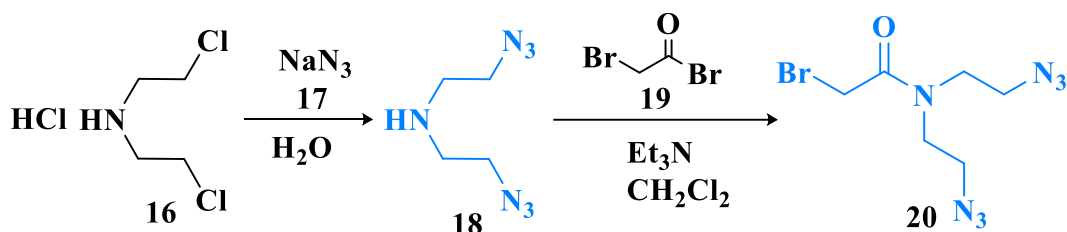
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 18.6 (CH₃, **16**), 38.3 (CH₂-NH, **12**), 43.0 (CH, **7**), 45.3 (CH, **15**), 45.4 (CH, **15**), 55.4 (O-CH₃, **23**), 62.6 (CH₂-O, **13**), 63.2 (CH₂-O, **13**), 68.2 (O-CH₂, **10**), 101.2 (Ar, **2**), 105.7 (Ar, **24**), 115.8 (Ar-Cl, **4**), 119.1 (Ar, **21**), 126.1 (Ar, **26**), 126.1 (Ar, **18**), 126.2 (Ar, **18**), 126.5 (Ar_{ipso}, **6**), 127.3 (Ar, **27**), 129.0 (Ar_{ipso}, **19**), 129.3 (Ar, **20**), 129.5 (Ar, **9**), 130.6 (Ar, **5**), 133.8 (Ar_{ipso}, **25**), 135.4 (Ar_{ipso}, **17**), 140.9 (Ar_{ipso}, **8**), 152.6 (Ar-O, **3**), 154.2 (Ar-O, **1**), 157.7 (Ar-O, **22**), 167.3 (C=O, **11**), 167.4 (C=O, **11**), 175.0 (C=O, **14**), 175.2 (C=O, **14**).

EM MALDI-TOF (m/z): 3176.9 [M-3].

F. M. C₁₇₆H₁₇₄Cl₁₂N₈O₄₀.

5.2 Síntesis de los conjugados con los derivados de L-serina e ibuprofeno

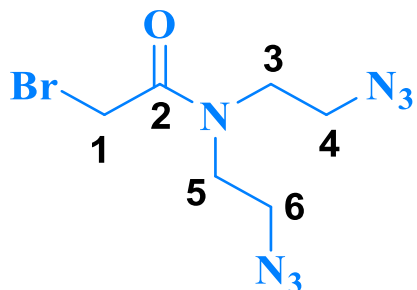
5.2.1 Síntesis de la unidad de ramificación



Esquema 9. Síntesis de la *N,N'*-bis(2-azidoetil)-2-bromoacetamida **20**.

A una solución de 1.365 g (21 mmol) de NaN₃ **17** en 20 mL de agua, se adicionaron 1.5 g (8.4 mmol) de clorhidrato de bis(2-cloroetil) amina **16** y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 2 horas de reacción se adicionaron 1.365 g (0.021 mol) de NaN₃ **17** y se agitó a la misma temperatura por 2 días. Al término de los dos días se dejó enfriar a T.A y se adicionó NaOH 1 mol/L hasta pH=10. Posteriormente, se realizaron extracciones con éter (3x20 mL), las fracciones fueron juntadas y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente fue evaporado, obteniéndose el producto como un líquido incoloro.

En un matraz de fondo redondo, 0.866 g (5.58 mmol) del compuesto **18** fueron disueltos en 10 mL de CH₂Cl₂ a 0°C. Después, se añadieron 0.87 mL (6.24 mmol) de Et₃N y se dejó agitar por otros 10 minutos. Posteriormente, 0.55 mL (6.31 mmol) de bromuro de bromoacetilo **19** disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂ fueron adicionados gota a gota en un lapso de 5 minutos. La reacción se dejó en agitación a T.A. por una noche. El disolvente fue evaporado y el remanente fue redisolto en AcOEt y el precipitado fue eliminado por filtración a vacío, el filtrado fue lavado con agua (3x20 mL), la fase orgánica fue colectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente fue evaporado y el remanente fue purificado por columna cromatográfica, el producto fue eluido con una mezcla hexano/AcOEt (8:2) (Esquema 9).



Aspecto físico: Líquido viscoso amarillo-naranja.

Rendimiento: 1.176 g (4.26×10^{-3} mol). 76%.

UV-Vis (MeOH, nm): 218.

IR (Película, cm^{-1}): 2935, 2873, 2089, 1644, 1447, 1474, 1417, 1366, 1347, 1284, 1194, 1131, 1080, 1057, 1002, 910, 820, 764, 707, 630, 608, 553, 483, 426.

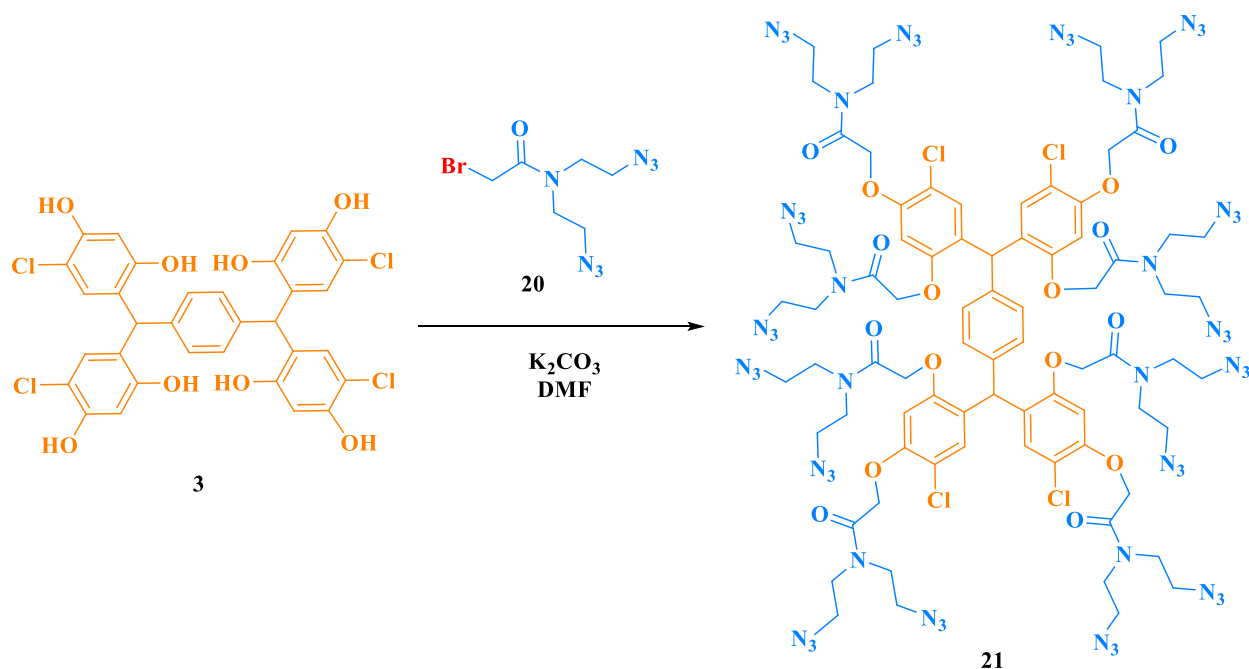
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, **5**), 3.56-3.64 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, **3, 4, 6**), 3.97 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$, **1**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.3 ($\text{CH}_2\text{-Br}$, **1**), 46.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$, **3**), 49.3 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$, $\text{CH}_2\text{-N}$, **4, 5**), 49.9 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$, **6**), 167.8 (C=O , **2**).

EM IE (m/z): 275.

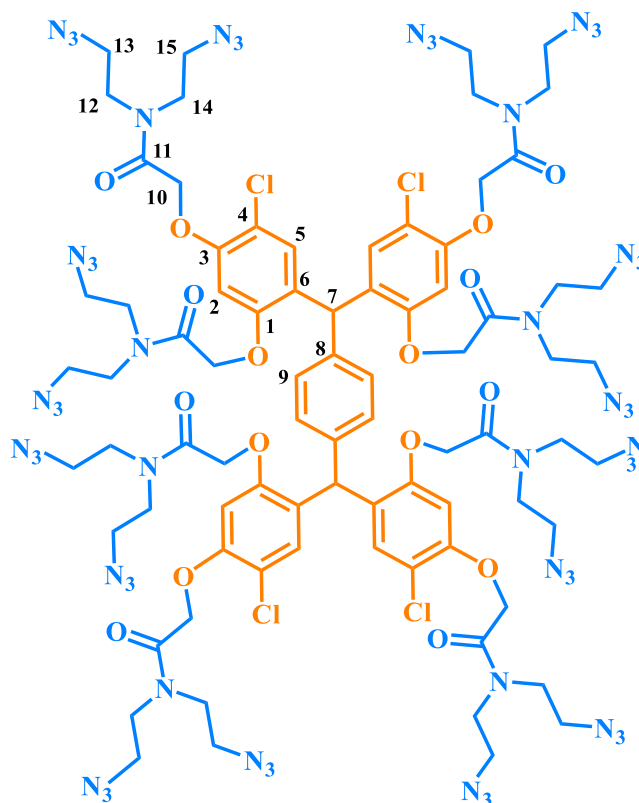
F. M. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{BrN}_7\text{O}$.

5.2.2 Síntesis del dendrímico de G 1.0



Esquema 10. Síntesis del dendrímico de G 1.0 con grupos azidas como unidades terminales **21**.

En un matraz de fondo redondo, 0.118 g (0.175 mmol) del resorcinareno abierto **3** fueron disueltos en 10 mL de DMF, posteriormente se adicionaron 0.561 g (4.06 mmol) de K_2CO_3 y se mantuvo en agitación por 10 minutos a T.A. Después, se adicionaron 0.796 g (2.88 mol) de la N,N'-bis(azidoetil)-2-bromoacetamida **20** y se calentó a 50°C por una hora y después a 80°C por 24 horas. Al término de ese tiempo, las sales inorgánicas fueron deparadas por filtración a vacío. El disolvente del filtrado fue evaporado a presión reducida y el remanente fue redissuelto en AcOEt y se realizaron lavados con agua (2x20 mL) y salmuera (2x15 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro. El remante fue purificado por columna cromatográfica. Se comenzó a eluir con una mezcla hexano/AcOEt (8:2), después con una mezcla hexano/AcOEt (1:1) y se siguió aumentado la polaridad hasta que el producto eluyó con mezcla AcOEt/MeOH (95:5) (Esquema 10).



Aspecto físico: Sólido amarillo.

Rendimiento: 0.278 g (1.24×10^{-4} mol). 71%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 288, 232.

IR (Película, cm⁻¹): 3055, 2971, 2936, 2876, 2092, 1728, 1650, 1602, 1579, 1499, 1464, 1395, 1369, 1346, 1265, 1187, 1137, 1074, 1053, 1007, 901, 823, 732, 701, 631, 554, 506.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.28-3.76 (m, 64H, CH₂-N, CH₂-N₃, **12**, **13**, **14**, **15**), 4.67 (s, 8H, O-CH₂, **10**), 4.85 (s, 8H, O-CH₂, **10**), 5.97 (s, 2H, CH, **7**), 6.69 (s, 4H, Ar, **2**), 6.73 (s, 4H, Ar, **5**), 7.00 (s, 4H, Ar, **9**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 42.4 (CH, **7**), 45.6 (CH₂, **12**), 46.5 (CH₂, **12**), 47.7 (CH₂, **14**), 48.9 (CH₂, **14**), 49.2 (CH₂, **13**), 49.8 (CH₂, **13**), 50.0 (CH₂, **15**), 50.1 (CH₂, **15**), 68.3 (O-CH₂, **10**), 68.5 (O-CH₂, **10**), 100.2 (Ar, **2**), 114.6 (Ar-Cl, **4**), 126.5 (Ar_{ipso}, **6**),

129.5 (Ar, **5**), 131.0 (Ar, **9**), 140.7 (Ar_{ipso}, **8**), 153.0 (Ar-O, **1**), 154.9 (Ar-O, **3**), 167.9 (C=O, **11**), 168.4 (C=O, **11**).

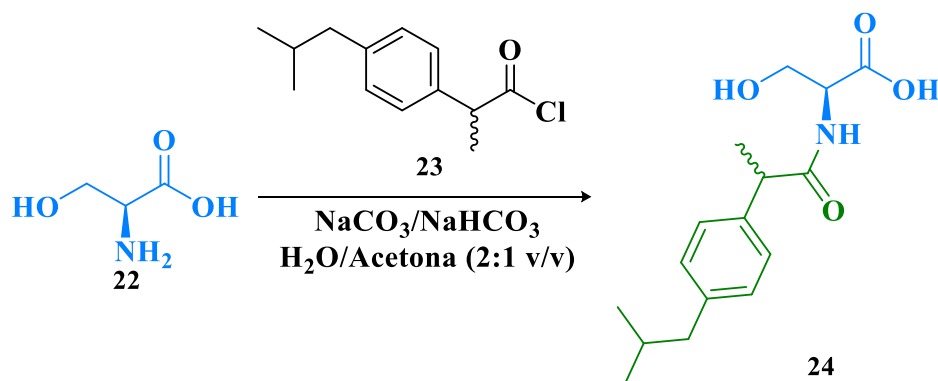
EM IE (*m/z*): 2262 [M+Na]⁺.

F. M. C₈₀H₉₄Cl₄N₅₆O₁₆.

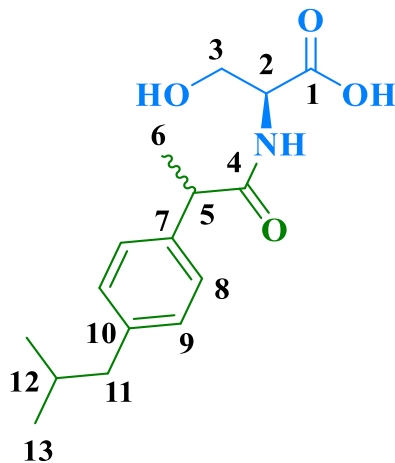
5.2.3 Síntesis de los derivados de la L-serina

En un matraz de fondo redondo, 0.500 g (4.76 mmol) de L-serina **22** fueron disueltos en 25 mL de una mezcla agua/acetona (8:2) y se adicionaron 1.000 g (9.43 mmol) y 0.400 g (4.76 mmol) de Na₂CO₃ y NaHCO₃ respectivamente, la reacción se agitó a 0°C por 10 minutos. Posteriormente, 1.300 g (5.80 mmol) del cloruro de acilo del ibuprofeno **23** fueron disueltos en 5 mL de acetona y se adicionaron gota a gota en un periodo de 5 minutos.

La reacción de mantuvo en agitación a 0°C por 5 horas, manteniendo el pH entre 9 y 10 mediante la adición de Na₂CO₃. Al término de las 5 horas, la reacción fue lavada con AcOEt (2x20 mL), la fase acuosa fue recolectada y se ajustó el pH a 2 con una disolución de HCl 1M. La fase acuosa lavada con CH₂Cl₂ (3x20 mL) y una vez con AcOEt (20 mL). Las fases orgánicas fueron juntas y se evaporó el disolvente (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno **24**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.113 g (3.79×10^{-3} mol). 80%.

UV-Vis (MeOH, nm): 264, 221.

IR (KBr, cm^{-1}): 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 ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.88 (d, 6H, CH_3 , **13**, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (m, 3H, CH_3 , **6**), 1.82 (m, 1H, CH, **12**), 2.43 (d, 2H, CH_2 , **11**, $J = 7.2$ Hz), 3.63 (q, 1H, CH, **5**, $J = 7.1$ Hz), 3.76 (m, 1H, CH_2 , **3**), 3.98 (m, 1H, CH_2 , **3**), 4.51 (m, 1H, CH, **2**), 5.60 (sa, 1H, OH), 6.66 (m, 1H, NH, **6**), 7.10 (d, 2H, Ar, **9**, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (d, 2H, Ar, **8**, $J = 7.9$ Hz).

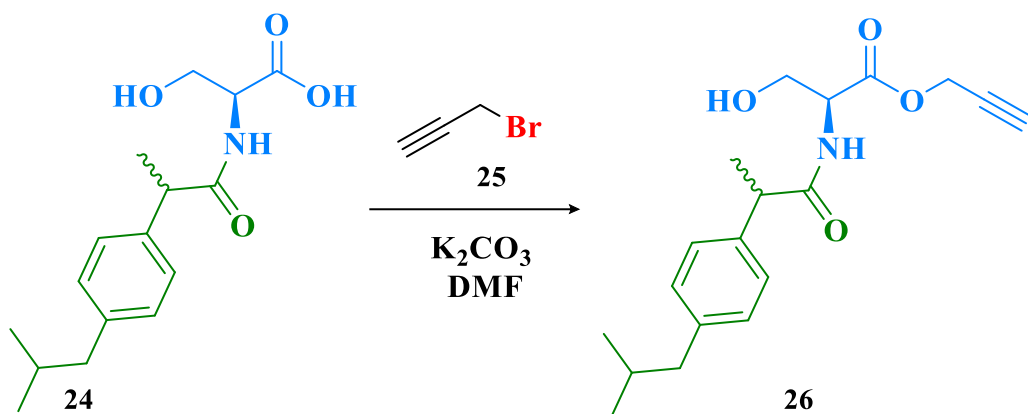
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (CH_3 , **6**), 22.5 (CH_3 , **13**), 30.3 (CH, **12**), 45.1 (CH_2 , **11**), 46.3 (CH, **5**), 54.8 (CH, **2**), 62.5 (CH_2 , **3**), 127.4 (Ar, **9**), 129.7 (Ar, **8**), 137.9 (Ar_{ipso} , **10**), 140.9 (Ar_{ipso} , **7**), 173.3 (C=O, **1**), 176.5 (C=O, **4**).

EM FAB $^+$ (m/z): 294;

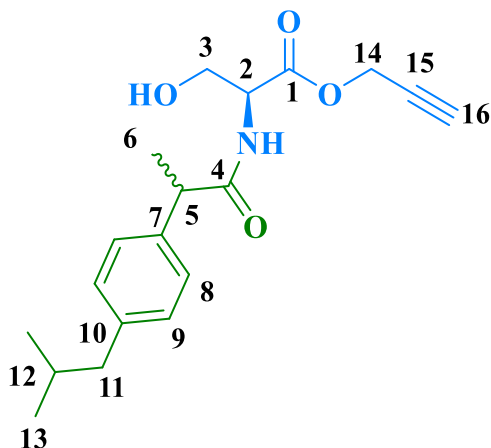
F. M. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$.

Síntesis del derivado del éster propargílico de la L-serina con ibuprofeno

En un matraz de fondo redondo, 0.500 g (1.70 mmol) de la L-serina con ibuprofeno **24** fueron disueltos en 5 mL de DMF y se colocaron en un baño de hielo. Después se adicionaron 0.353 g (2.55 mmol) de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 0.37 mL (3.43 mmol) de bromuro de propargilo **25** disueltos en 5 mL de DMF y se agitó a T.A. por 5 horas. Al término de ese tiempo, el disolvente fue evaporado y el remanente fue redisolto en AcOEt y se realizaron lavados con agua (2x10 mL) y salmuera (2x15 mL). La fase orgánica fue colectada y secada con Na_2SO_4 anhidro, el disolvente fue evaporado y se purificó por columna cromatográfica. Eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del derivado del éster propargílico de la L-serina con ibuprofeno **26**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.327 g (9.87×10^{-4} mol). 57%.

UV-Vis (MeOH, nm): 257, 223.

IR (Película, cm^{-1}): 3318, 2955, 2928, 2871, 1731, 1637, 1513, 1462, 1419, 1368, 1295, 1232, 1129, 1065, 1002, 936, 844, 780, 726, 632, 542, 452, 430.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, CH_3 , **13**), 1.52 (m, 3H, CH_3 , **6**), 1.84 (m, 1H, CH, **12**), 2.46 (m, 2H, CH_2 , **11**), 2.64 (t, 1H, CH, **16**, $J=6.1$ Hz), 3.63 (q, 1H, CH, **5**, $J=7.2$ Hz), 3.74-4.01 (m, 2H, CH_2 , **3**), 4.60-4.76 (m, 3H, CH, CH_2 , **2**, **14**), 6.37 (d, 1H, $J=7.0$ Hz, NH), 7.11 (d, 2H, Ar, **9**, $J=6.6$ Hz), 7.21 (d, 2H, Ar, **8**, $J=8.8$ Hz, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (CH_3 , **6**), 22.5 (CH_3 , **13**), 30.3 (CH, **12**), 45.1 (CH_2 , **11**), 46.7 (CH, **5**), 53.2 (CH, **2**), 54.9 (CH_2 , **14**), 63.2 (CH_2 , **3**), 75.7 ($\text{CH}\equiv\text{C}$, **16**), 77.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **15**), 127.3 (Ar, **9**), 129.8 (Ar, **8**), 138.2 (Ar_{ipso} , **10**), 141.0 (Ar_{ipso} , **7**), 169.9 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 175.2 ($\text{C}=\text{O}$, **4**).

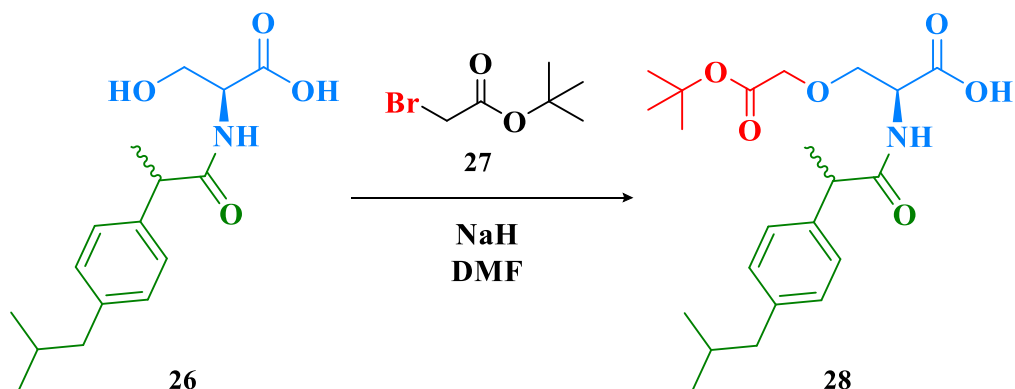
EM IE (m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

F. M. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$.

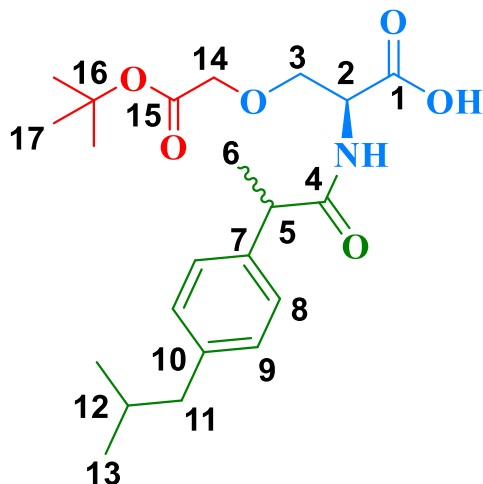
Síntesis del derivado del derviado con bromoacetato de *ter*-butilo de la L-serina con ibuprofeno

En un matraz de fondo redondo, 1.004 g (3.42 mmol) de L-serina con ibuprofeno **26** fueron disueltos en 15 mL de DMF y colocados en un baño de hielo. Después 0.410 g (0.01 mol) de NaH al 60% en aceite fueron añadidos lentamente, y se dejó agitar en el baño de hielo por 2 horas en atmósfera de N₂. Posteriormente, 0.52 mL (3.45 mmol) de bromoacetato de *ter*-butilo **27** fueron adicionados lentamente, al término de la adición la reacción se agitó a T.A. por una noche. Al día siguiente, se añadieron 5 mL de agua lentamente y se agitó por 10 minutos.

El disolvente fue evaporado y el remanente fue redisolto en agua/acetona y se realizaron lavados con AcOEt (2x15 mL.). La fase acuosa fue colectada y acidulada con una disolución de HCl 1M hasta pH=2; y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3x20mL) y una con AcOEt (20 mL). Las fases orgánicas fueron juntadas y se secaron con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado y el remanente fue purificado por columna, el producto fue eluido con una mezcla hexano/AcOEt (7:3) (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis del derivado con bromoacetato de *ter*-butilo de la L-serina con ibuprofeno **28**.



Aspecto físico: Líquido viscoso amarillo.

Rendimiento: 0.557 g (1.37×10^{-4} mol). 40%.

UV-Vis (MeOH, nm): 257, 223.

IR (Película, cm^{-1}): 3318, 2955, 2928, 2871, 1731, 1637, 1513, 1462, 1419, 1368, 1295, 1232, 1129, 1065, 1002, 936, 844, 780, 726, 632, 542, 452, 430.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, CH_3 , **13**, $J = 6.6$ Hz), 1.47 (s, 9H, CH_3 , **17**), 1.53 (m, 3H, CH_3 , **6**), 1.84 (m, 1H, CH, **12**), 2.43 (d, 2H, CH_2 , **11**, $J = 7.1$ Hz), 3.59-3.76 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **3**), 3.68 (q, 1H, CH, **5**, $J = 7.2$ Hz), 3.85-4.02 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-O}$, O- CH_2 , **3**, **14**), 4.56 (m, 1H, CH, **2**), 7.08 (m, 2H, Ar, **9**), 7.23-7.42 (m, 4H, NH, OH, Ar, **8**).

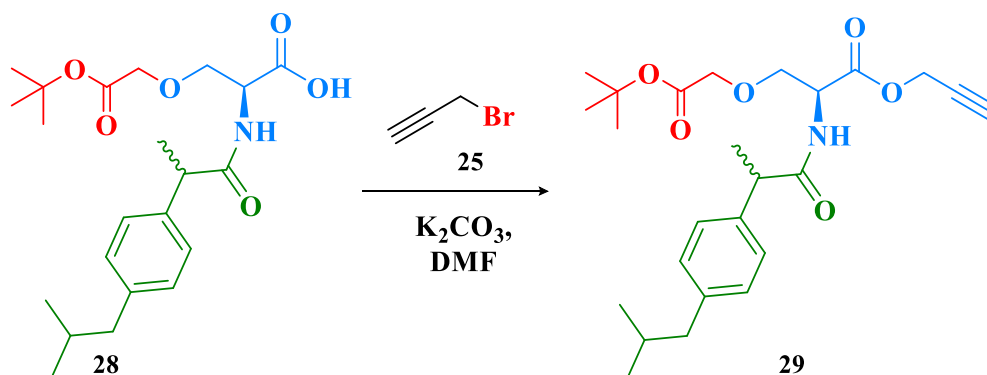
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.4 (CH_3 , **6**), 22.4 (CH_3 , **13**), 28.1 (CH_3 , **17**), 30.2 (CH, **12**), 45.1 (CH_2 , **11**), 46.4 (CH, **5**), 53.1 (CH, **2**), 68.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **3**), 70.6 (O- CH_2 , **4**), 82.1 (Cuaternario, **16**), 127.4 (Ar, **9**), 129.4 (Ar, **8**), 138.4 (Ar_{ipso}, **10**), 140.4 (Ar_{ipso}, **7**), 169.3 (C=O, **1**), 169.7 (C=O, **15**), 174.6 (C=O, **8**).

EM IE (m/z): 407.

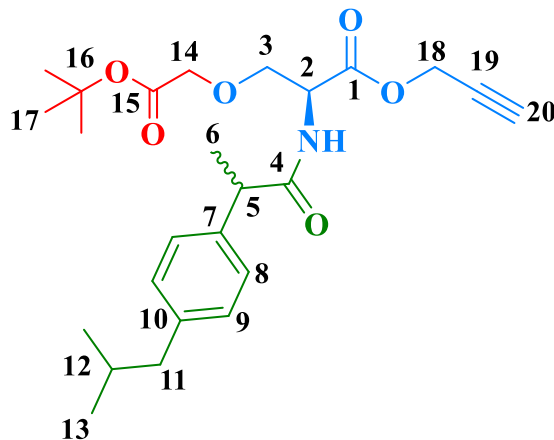
F. M. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$.

Síntesis del derivado con bromoacetato de *ter*-butilo del éster propargílico de la L-serina con ibuprofeno

En un matraz de fondo redondo, 1.161 g (2.74 mmol) del compuesto **28** fueron disueltos en 5 mL de DMF y se colocaron en un baño de hielo. Después, se adicionaron 0.590 g (4.47 mmol) de K_2CO_3 y se mantuvo en agitación por 10 minutos. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 0.9 mL (8.35 mmol) de bromuro de propargilo **25** disueltos en 5 mL de DMF y se agitó a T.A. por una hora. Al término de ese tiempo, el disolvente fue evaporado y el remanente fue redisoluto en AcOEt y se realizaron lavados con agua (2x20 mL) y salmuera (2x15 mL). La fase orgánica fue colectada y secada con Na_2SO_4 anhidro, el disolvente fue evaporado y se purificó por columna cromatográfica. Eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (8:2) (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del derivado con bromoacetato de *ter*-butilo del éster propargílico de la L-serina con ibuprofeno **25**.



Aspecto físico: Líquido viscoso amarillo.

Rendimiento: 1.086 g (2.43×10^{-3} mol). 89%.

UV-Vis (MeOH, nm): 221, 264.

IR (Película, cm^{-1}): 3309, 2953, 2931, 2869, 1745, 1670, 1510, 1464, 1393, 1367, 1232, 1130, 1065, 1021, 992, 940, 922, 846, 778, 746, 730, 667, 627, 582, 548.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, CH_3 , **13**, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (s, 9H, CH_3 , **17**), 1.53 (m, 3H, CH_3 , **6**), 1.84 (m, 1H, CH, **12**), 2.46 (m, 3H, CH_2 , CH, **11**, **20**), 3.58-3.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, CH, **3**, **5**), 3.77-3.96 (m, 2H, CH_2 , **14**), 4.03 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **3**), 4.60-4.70 (m, 3H, O-CH_2 , CH **2**, **18**), 6.87-7.14 (m, 3H, NH, Ar, **9**), 7.27 (m, 2H, Ar, **12**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.5 (CH_3 , **6**), 22.4 (CH_3 , **13**), 28.1 (CH_3 , **17**), 30.2 (CH, **12**), 45.1 (CH_2 , **11**), 46.5 (CH, **5**), 52.9 (CH, **2**), 53.0 (O-CH_2 , **18**), 68.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **3**), 70.1 (O-CH_2 , **14**), 75.3 ($\text{CH}\equiv\text{C}$, **20**), 77.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **19**), 82.8 (Cuaternario, **16**), 127.3 (Ar, **9**), 129.7 (Ar, **8**), 138.1 (Ar_{ipso} , **10**), 140.5 (Ar_{ipso} , **7**), 170.7 ($\text{C}=\text{O}$, **15**), 172.3 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 176.0 ($\text{C}=\text{O}$, **4**).

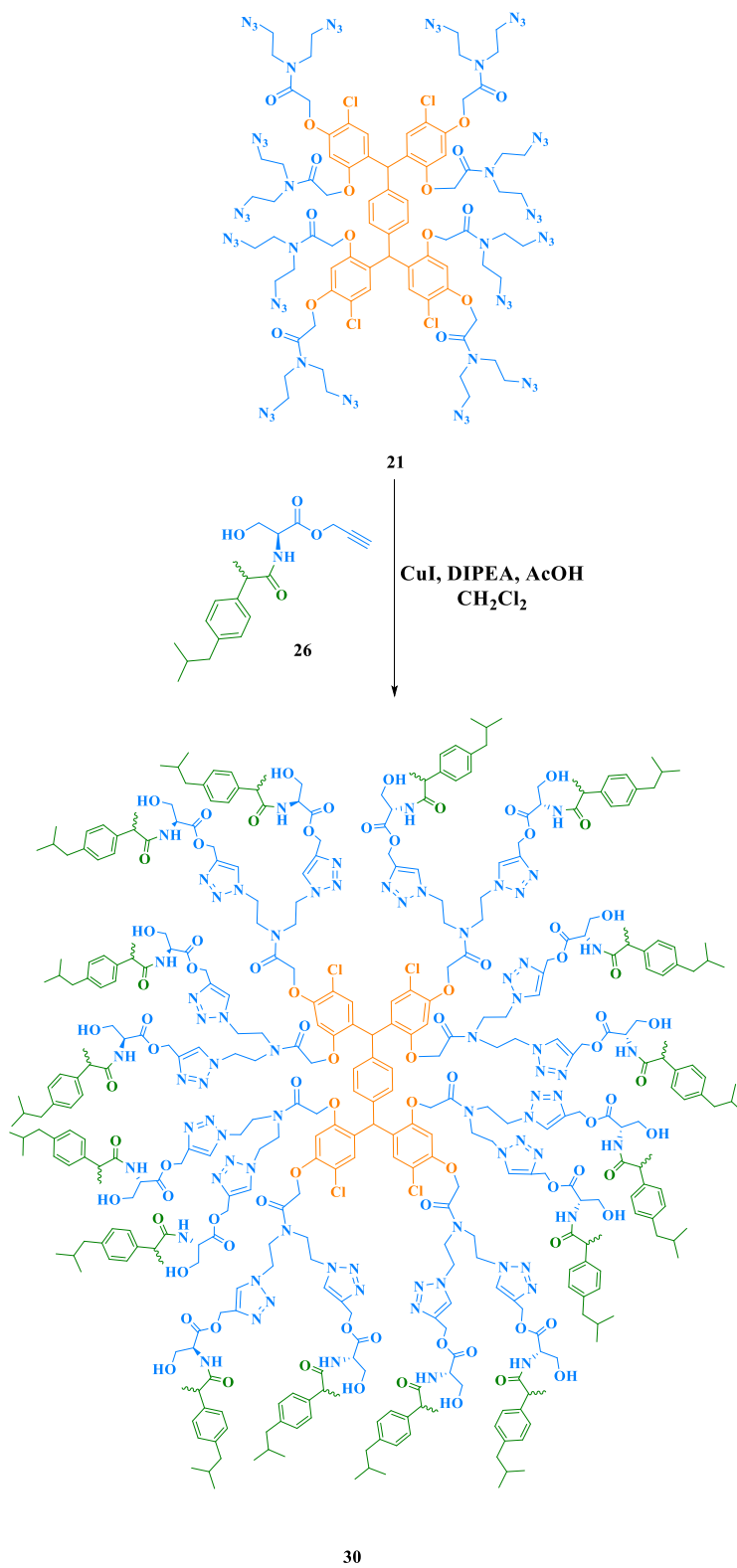
EM IE (m/z): 445.

F. M. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6$.

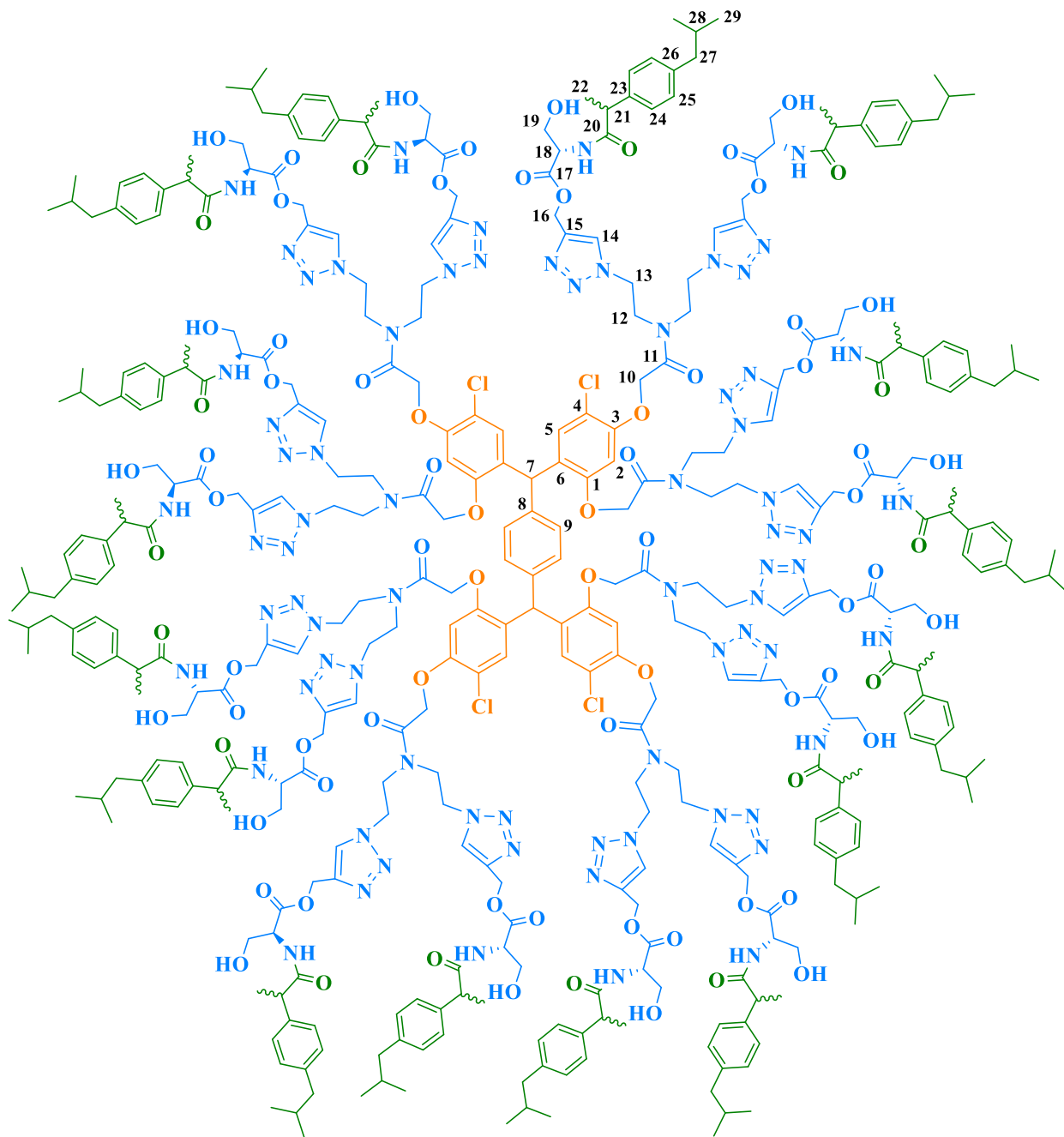
5.2.4 Síntesis de los conjugados de G 1.0

Síntesis del conjugado de G 1.0 con el derivado la L-serina con ibuprofeno en la periferia

0.016 g (0.0806 mmol) de CuI, 0.03 mL (0.172 mmol) de DIPEA y 0.01 mL (0.174 mmol) de AcOH fueron disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂, a esta mezcla se adicionaron 0.060 g (0.0268 mmol) del compuesto **21** y 0.285 g (0.0860 mmol) del compuesto **26** disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂ y se agitó a 30°C por 36 horas. El disolvente fue evaporado y el remanente fue redisolto en AcOEt y se realizaron lavados con una solución de amoníaco al 5% (3x6 mL) y con agua (2x10mL), la fase orgánica fue colectada y secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado. El remanente fue lavado para retirar prácticamente todo el alquino sin reaccionar y posteriormente se purificó por columna cromatográfica. Se comenzó a eluir con una mezcla hexano/AcOEt (7:3), después con AcOEt. El producto fue eluido con mezcla CH₂Cl₂/MeOH (8:2) (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis del conjugado de G 1.0 con el derivado la L-serina con ibuprofeno en la periferia **30**.



Aspecto físico: Sólido blanco-amarillo.

Rendimiento: 0.155 (2.06×10^{-5} mol). 77%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 287, 274, 231.

IR (Película, cm^{-1}): 3322, 3140, 2954, 2931, 2869, 1741, 1663, 1509, 1461, 1393, 1366, 1233, 1130, 1051, 958, 845, 778, 748, 730, 582, 541, 454, 431.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.86 (sa, 96H, CH_3 , **29**), 1.40 (m, 48H, CH_3 , **22**), 1.76 (sa, 16H, CH, **28**), 2.37 (br, 32H, CH_2 , **27**), 3.42-3.83 (m, 80H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-O}$, CH, **13**, **19**, **21**), 4.40-4.51 (m, 64H, CH, O- CH_2 , $\text{CH}_2\text{-triazol}$, **10**, **13**, **18**), 5.06-5.20 (m, 32H, O- CH_2 , **16**), 5.92 (sa, 2H, CH, **7**), 7.04 (sa, 44H, Ar, **2**, **5**, **9**, **25**), 7.17 (bs, 48H, Ar, NH, **24**), 7.67 (sa.16H, Ar_{triazol}, **14**).

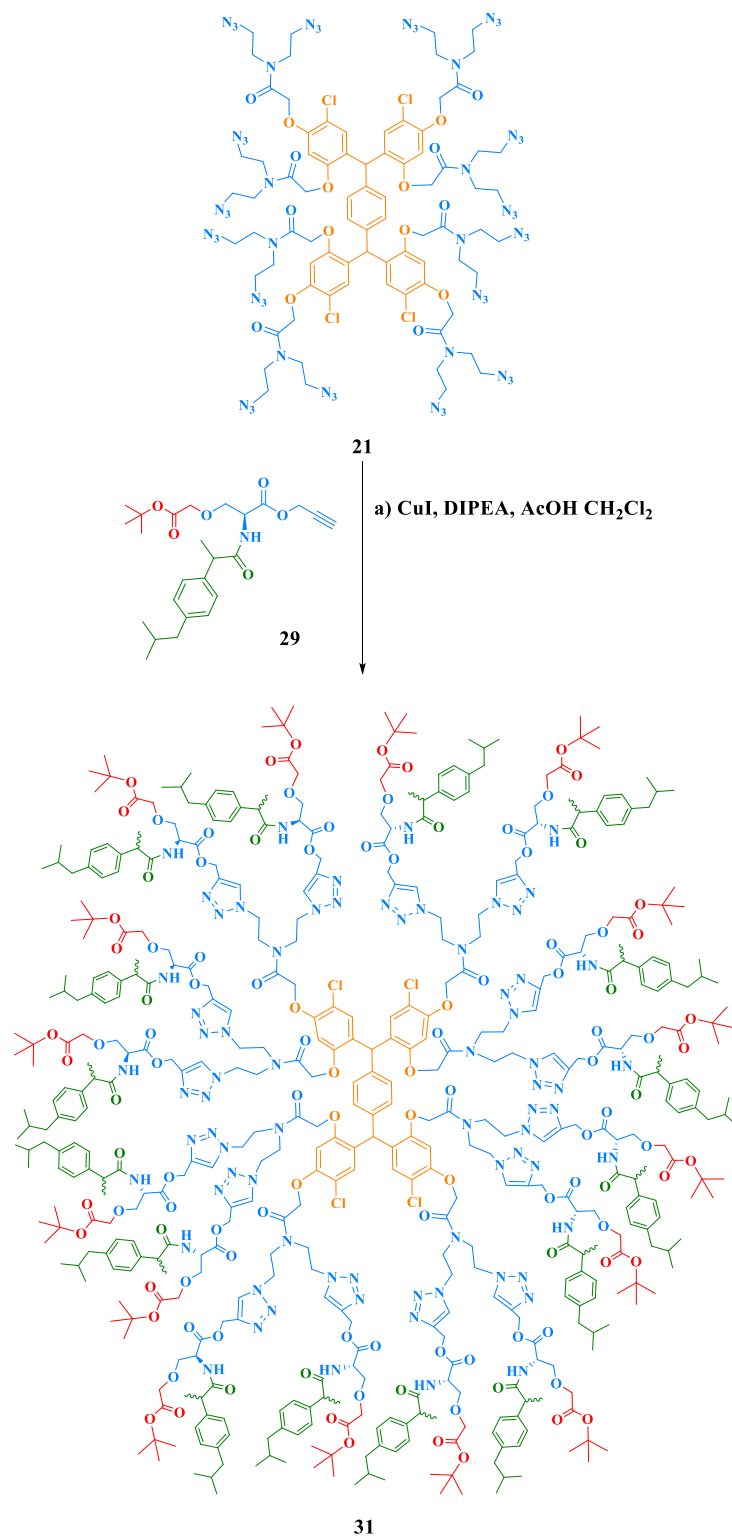
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.7 (CH_3 , **22**), 22.4 (CH_3 , **29**), 30.4 (CH, **28**), 45.0 (CH_2 , **27**), 46.0 (CH, **7**), 47.4 (CH_2 , **12**), 48.5 (CH_2 , **13**), 54.8 (CH, **18**), 58.2 (O- CH_2 , **16**), 62.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, O- CH_2 , **10**, **19**), 101.0 (Ar, **2**), 114.1 (Ar-Cl, **4**), 125.0 (Ar_{triazol}, **14**), 127.2 (Ar, **24**), 127.3 (Ar, **25**), 129.4 (Ar, **5**, **9**), 138.1 (Ar_{ipso}, **26**), 138.3 (Ar_{ipso}, **26**), 140.6 (Ar_{ipso}, **8**, **23**), 142.5 (Ar_{ipso}, **15**), 142.9 (Ar_{ipso}, **15**), 143.1 (Ar_{ipso}, **15**), 152.7 (Ar-O, **1**), 154.5 (Ar-O, **3**), 168.6 (C=O, **11**), 168.8 (C=O, **11**), 170.5 (C=O, **17**), 175.4 (C=O, **20**).

EM MALDI-TOF (m/z): 7561.824 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

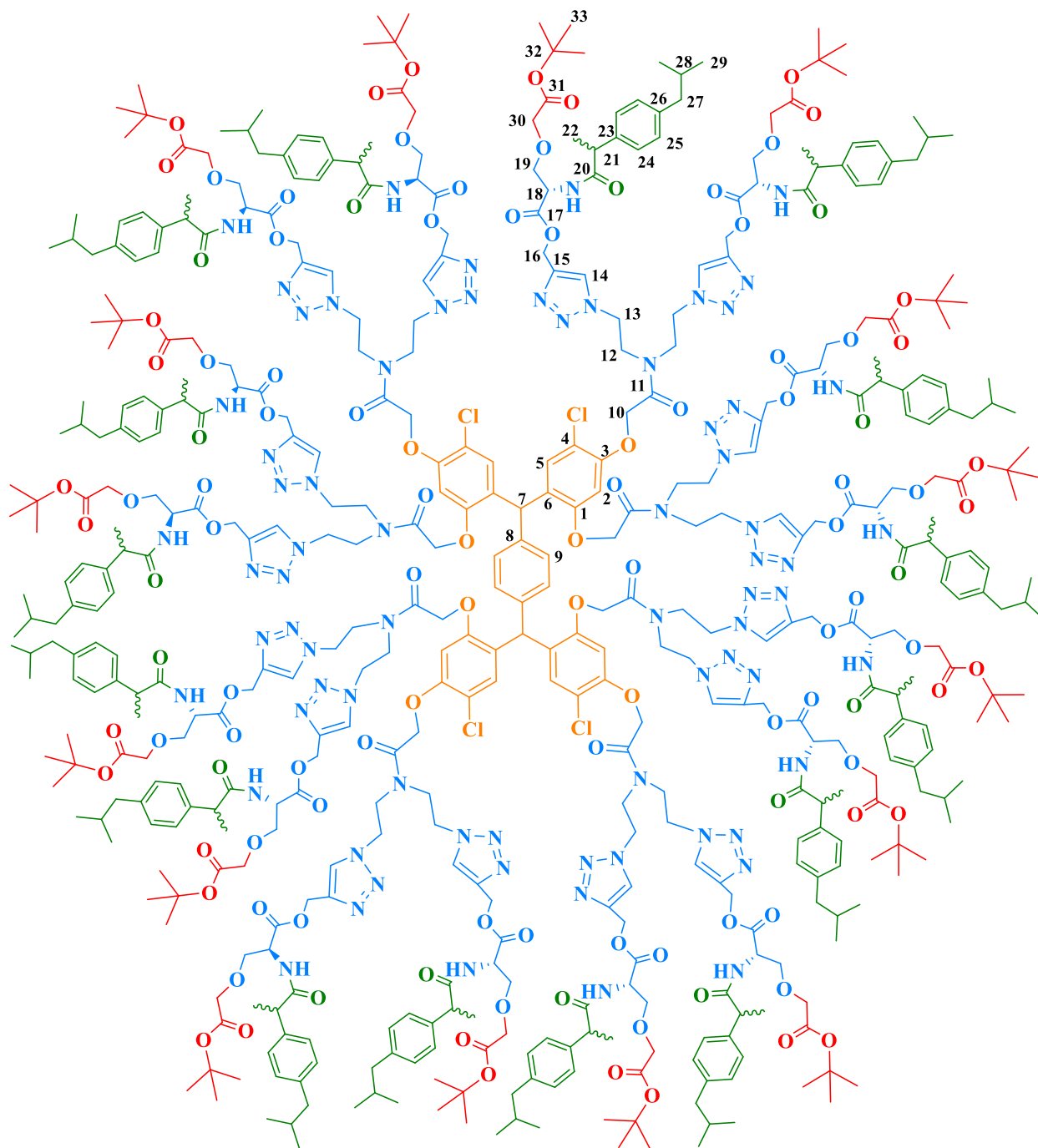
F. M. $\text{C}_{384}\text{H}_{494}\text{Cl}_4\text{N}_{72}\text{O}_{80}$.

Síntesis del conjugado de G 1.0 con el derivado la L-serina con ibuprofeno y ésteres de *ter*-butilo en la periferia

En un matraz de fondo redondo, 0.014 g (0.0735 mmol) de CuI, 0.03 mL (0.172 mmol) de DIPEA y 0.008 mL (0.14 mmol) de AcOH fueron disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂, a esta mezcla se adicionaron 0.050 g (0.0223 mmol) del compuesto **21** y 0.320 g (0.718 mmol) del compuesto **29** disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂ y se agitó a 30°C por 36 horas. El disolvente fue evaporado y el remanente fue redisolto en AcOEt y se realizaron lavados con una solución de amoníaco al 5% (3x6 mL) y con agua (2x10mL), la fase orgánica fue colectada y secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado. El remanente fue lavado para retirar prácticamente todo el alquino sin reaccionar y posteriormente se purificó por columna cromatográfica. Se comenzó a eluir con una mezcla hexano/AcOEt (1:1), después con AcOEt/haxano (6:4), AcOEt/hexano (9:1) y AcOEt para retirar las demás impurezas. El producto fue eluido con mezcla AcOEt/MeOH (9:1) (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del conjugado de G 1.0 con el derivado la L-serina con ibuprofeno y ésteres de *ter*-butilo en la periferia 31.



Aspecto físico: Sólido blanco-amarillo.

Rendimiento: 0.160 g (1.71×10^{-5} mol). 80%

UV-Vis: 287, 274, 231.

IR (Película, cm^{-1}): 3322, 3140, 2954, 2931, 2869, 1741, 1663, 1509, 1461, 1393, 1366, 1233, 1130, 1051, 958, 845, 778, 748, 730, 582, 541, 454, 431.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.84 (sa, 96H, CH_3 , **29**), 1.42-1.48 (m, 192H, CH_3 , **22**, **33**), 1.80 (sa, 16H, CH, **28**), 2.46 (sa, 32H, CH_2 , **27**), 3.45-3.97 (m, 112H, $\text{CH}_2\text{-N}$, O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$, CH, **19**, **21**, **30**), 4.43-4.70 (m, 64H, CH, O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-triazol}$, **10**, **13**, **18**), 5.10-5.21 (m, 32H, O-CH_2 , **16**), 5.97 (br, 2H, CH, **7**), 6.57 (sa, 4H, Ar, **2**), 6.69 (sa, 4H, Ar, **5**), 6.96 (sa, 4H, Ar, **9**), 7.00-7.05 (m, 32H, Ar, **25**), 7.21-7.35 (m, 48H, Ar, NH, **24**), 7.67-7.74 (m, 16H, Ar, **14**).

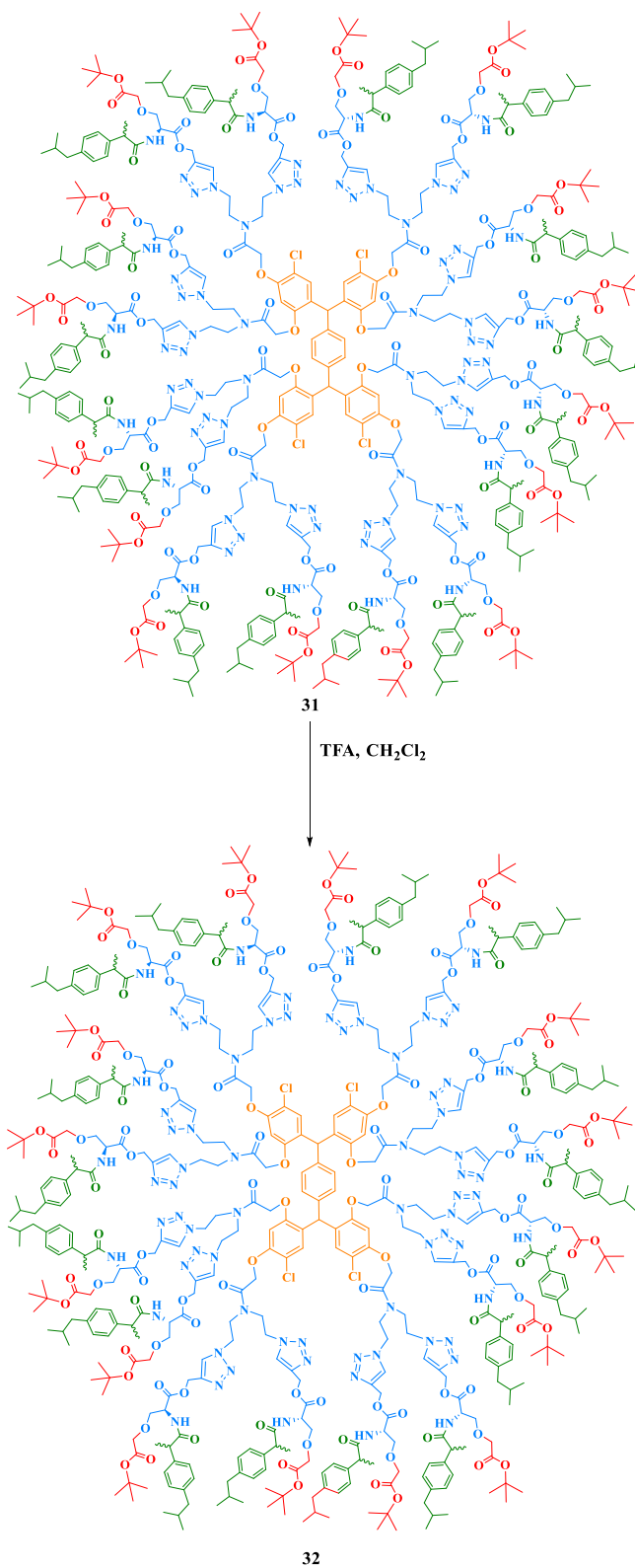
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (CH_3 , **22**), 22.5 (CH_3 , **29**), 28.19 (CH_3 , **33**), 30.3 (CH, **28**), 42.2 (CH, **21**), 45.12 (CH_2 , **27**), 46.3 (CH, **7**), 47.2 (CH_2 , **12**), 47.6 (CH_2 , **12**), 48.2 (CH_2 , **13**), 48.5 (CH_2 , **13**), 48.9 (CH_2 , **13**), 53.2 (CH, **18**), 58.7 (O-CH_2 , **16**), 68.4 (O-CH_2 , O-CH_2 , **10**, **16**), 71.0 (O-CH_2 , **30**), 82.1 (cuaternario, **32**), 100.4 (Ar, **2**), 114.6 (Ar-Cl, **4**), 125.1 (Ar, **14**), 127.4 (Ar, **25**), 129.4 (Ar, **5**, **24**), 130.7 (Ar, **9**), 138.4 (Ar_{ipso} , **6**, **26**), 140.4 (Ar_{ipso} , **8**, **23**), 143.0 (Ar_{ipso} , **15**), 153.0 (Ar-O, **1**), 154.6 (Ar-O, **3**), 169.7 (C=O , **31**), 169.9 (C=O , **17**), 170.0 (C=O , **20**), 174.8 (C=O , **11**).

EM MALDI-TOF (m/z): 9446.815 $[\text{M-H}+2\text{K}]^+$.

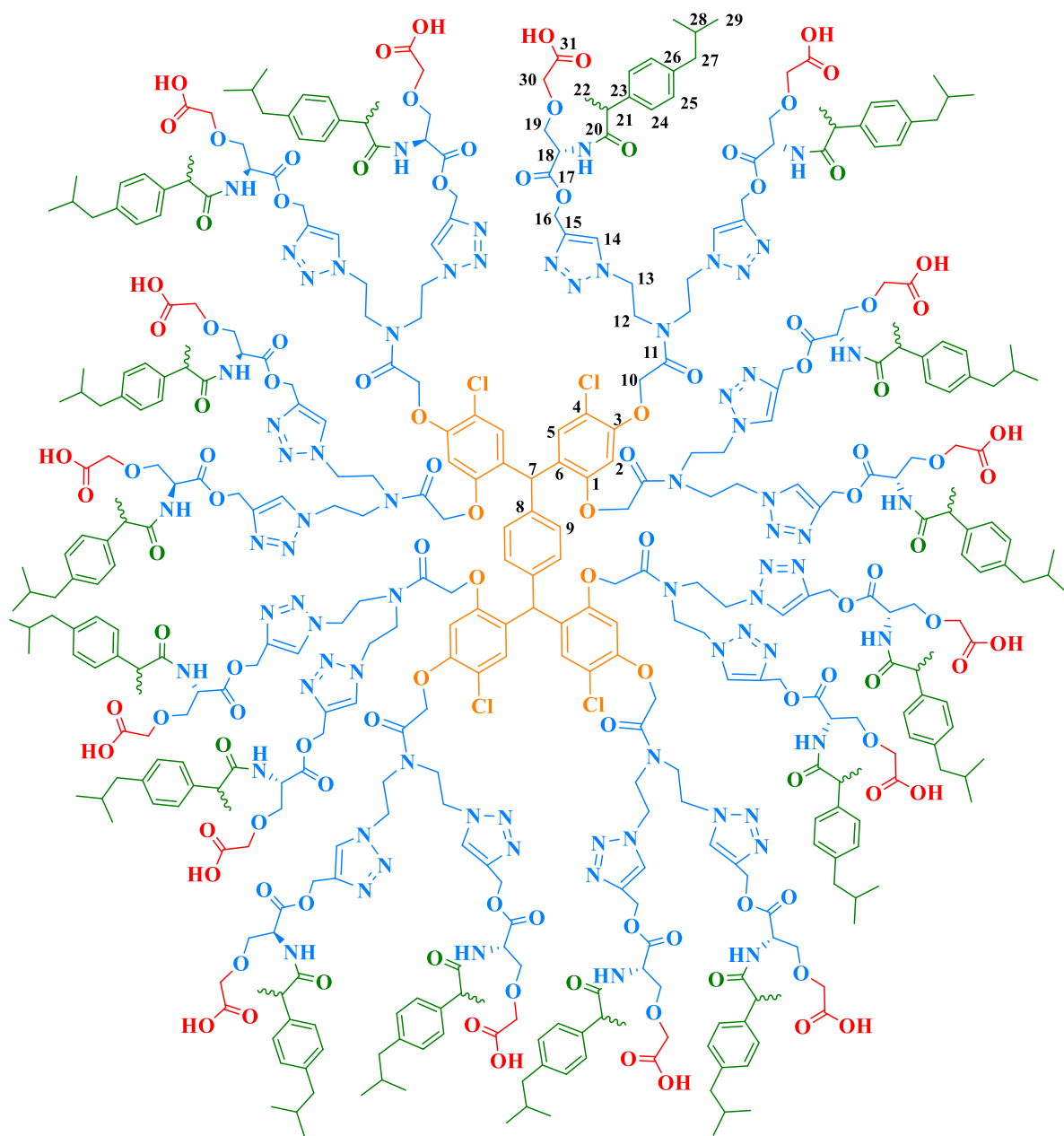
F. M. $\text{C}_{480}\text{H}_{654}\text{Cl}_4\text{N}_{72}\text{O}_{112}$.

Síntesis del conjugado de G 1.0 con el derivado la L-serina con ibuprofeno y ácidos carboxílicos en la periferia

0.136 g (0.0145 mmol) del compuesto **31** fueron disueltos en 1 mL de ácido trifluoroacético y 3 mL de CH_2Cl_2 y se agitó a T.A. por una noche. El ácido trifluoroacético y el CH_2Cl_2 fueron evaporados. El remanente fue macerado en CH_2Cl_2 /hexano hasta no observar presencia de ácido trifluoroacético (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis del conjugado de G 1.0 con el derivado la L-serina con ibuprofeno y ácidos carboxílicos en la periferia **32**.



Aspecto físico: Sólido blanco-amarillo.

Rendimiento: 0.119 (1.40×10^{-5} mol). 95%.

UV-Vis: 284, 270, 235.

IR (Película, cm^{-1}): 3321, 3142, 2953, 2932, 2867, 1742, 1660, 1507, 1460, 1391, 1362, 1230, 1125, 1055, 956, 843, 777.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.84 (sa, 96H, CH_3 , **29**), 1.44 (m, 48H, CH_3 , **22**), 1.79 (sa, 16H, CH, **28**), 2.39 (sa, 32H, CH_2 , **27**), 3.49-3.93 (m, 112H, $\text{CH}_2\text{-N}$, O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$, CH, **12**, **19**, **21**, **30**), 4.39-4.64 (m, 64H, CH, OCH_2 , $\text{CH}_2\text{-triazol}$, **10**, **13**, **18**), 5.03-5.25 (m, 32H, O-CH_2 , **17**), 5.92 (sa, 2H, CH, **7**), 6.47-6.63 (m, 8H, Ar, **2**, **5**), 7.04-7.17 (m, 84H, Ar, NH, **9**, **24**, **25**), 7.86 (bs, 16H, Ar, **14**), 8.30 (bs, 16H, COOH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.4 (CH_3 , **22**), 22.3 (CH_3 , **29**), 30.1 (CH, **28**), 44.9 (CH_2 , **27**), 46.0 (CH, **21**), 47.2 (CH_2 , **12**), 48.1 (CH_2 , **13**), 52.7 (CH, **18**), 58.4 (O-CH_2 , **16**), 67.9 (O-CH_2 , OCH_2 , **10**, **19**), 70.7 (O-CH_2 , **30**), 114.1 (Ar-Cl, **4**), 125.1 (Ar, **14**), 127.2 (Ar, **25**), 129.4 (Ar, **5**, **24**), 137.8 (Ar_{ipso} , **26**), 138.8 (Ar_{ipso} , **6**, **23**), 140.6 (Ar_{ipso} , **8**), 142.7 (Ar_{ipso} , **15**), 143.0 (Ar_{ipso} , **15**), 152.8 (Ar-O, **1**, **3**), 168.8 (C=O , **17**), 169.8 (C=O , **17**), 169.9 (C=O , **31**), 172.2 (C=O , **20**), 175.3 (C=O , **11**).

EM MALDI-TOF (m/z): 8548.990 $[\text{M}+2\text{K}]^+$.

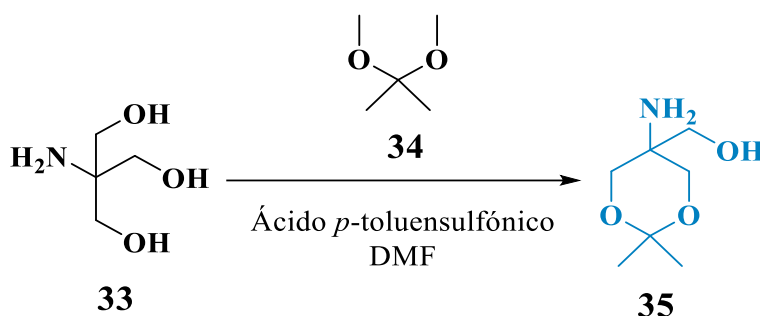
F. M. $\text{C}_{416}\text{H}_{526}\text{Cl}_4\text{N}_{72}\text{O}_{112}$.

5.3 Síntesis de los conjugados a base de Tris con ibuprofeno y naproxeno

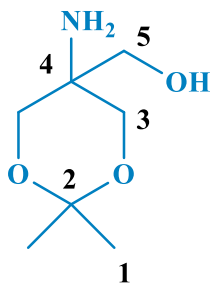
5.3.1 Síntesis de los monómeros con ibuprofeno y naproxeno

Síntesis de la Tris protegida

En un matraz de fondo redondo, 10.0 g (63.4 mmol) del clorhidrato de la Trizma **33**, 0.600 g (3.12 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico se disolvieron en 20 mL de DMF y posteriormente se adicionaron 8.4 mL (95.1 mmol) de 2,2-dimetoxipropano **34**, la reacción se agitó a T.A. por una noche. Después, se adicionaron 0.1 mL de trietilamina y el disolvente fue evaporado. El remanente fue disuelto en AcOEt y 5 mL de trietilamina y el precipitado fue separado por filtración a vacío y el disolvente del filtrado fue evaporado. Finalmente, el producto de la reacción fue tratado con éter frío hasta la obtención de un sólido blanco (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis del compuesto **35**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 7.8 g (48.4 mmol). 76.3%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 293.

IR (ARP, cm⁻¹): 3509, 3358, 3254, 2991, 2943, 2878, 2524, 2067, 1637, 1589, 1511, 1483, 1457, 1379, 1332, 1253, 1202, 1155, 1087, 1052, 1032, 1016, 930, 824, 729, 606, 683, 556, 522, 465, 438, 407.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (s, 3H, CH₃, **1**), 1.44 (s, 3H, CH₃, **1**), 3.50 (s, 2H, CH₂-OH, **5**), 3.54 (d, 2H, CH₂-O, **3**, J=12 Hz), 3.78 (d, 2H, CH₂-O, **3**, J=12 Hz).

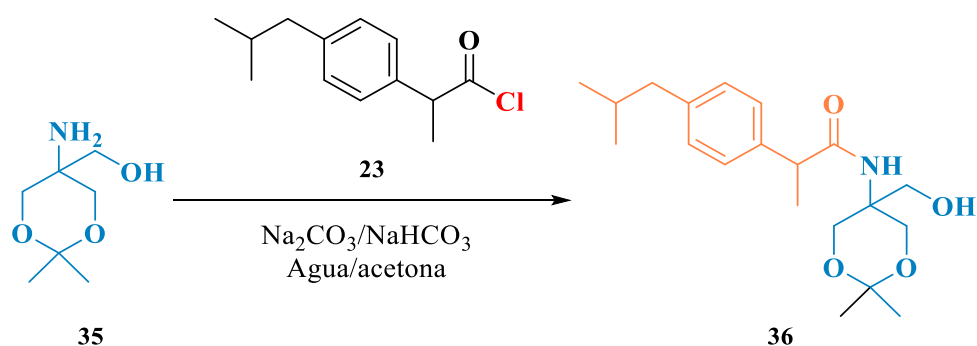
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.1 (CH₃, **1**), 25.2 (CH₃, **1**), 50.6 (Cuaternario, **4**), 64.6 (CH₂-O, **3**), 67.1 (CH₂-OH, **5**), 98.6 (Cuaternario, **2**).

EM DART (*m/z*): 162 [M+1]⁺.

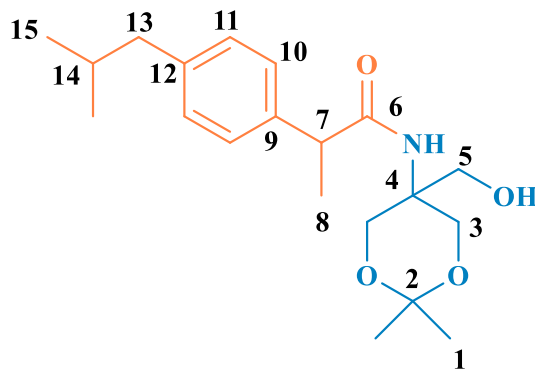
F. M. C₇H₁₅NO₃.

Síntesis del derivado de la tris con ibuprofeno

A una disolución a 0°C de 1.346 g (8.35 mmol) del compuesto **35** en 10 mL de agua se adicionaron 1.802 g (17 mmol) de Na₂CO₃ y 0.843 g (10 mmol) de NaHCO₃. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 2.0 g (8.93 mmol) del cloruro de acilo del ibuprofeno **23** disueltos en 5 mL de acetona, la reacción se agitó a la misma temperatura por una noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado, el remanente fue lavado con hexano frío (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis del derivado de la tris con ibuprofeno **36**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.6 g (4.58 mmol). 55%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 268, 264.

IR (ARP, cm⁻¹): 3357, 3284, 3080, 2995, 2952, 2919, 2863, 2845, 1655, 1554, 1511, 1492, 1460, 1407, 1380, 1342, 1309, 1282, 1250, 1143, 1083, 1058, 1035, 1004, 938, 852, 831, 803, 788, 753, 730, 690, 644, 563, 546, 523, 494, 460, 420.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, CH₃, **15**, *J* = 6.8 Hz), 1.19 (s, 3H, CH₃, **1**), 1.37 (s, 3H, CH₃, **1**), 1.55 (d, 3H, CH₃, **8**, *J* = 7.2 Hz), 1.85 (m, 1H, CH, **14**), 2.46 (d, 2H, CH₂, **13**, *J* = 7.2 Hz), 3.59-3.77 (m, 7H, CH, CH₂-OH, CH₂-O, **3**, **5**, **7**), 6.27 (sa, 1H, NH), 7.15 (d, 2H, Ar, **11**, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (d, 2H, Ar, **10**, *J* = 8.0 Hz).

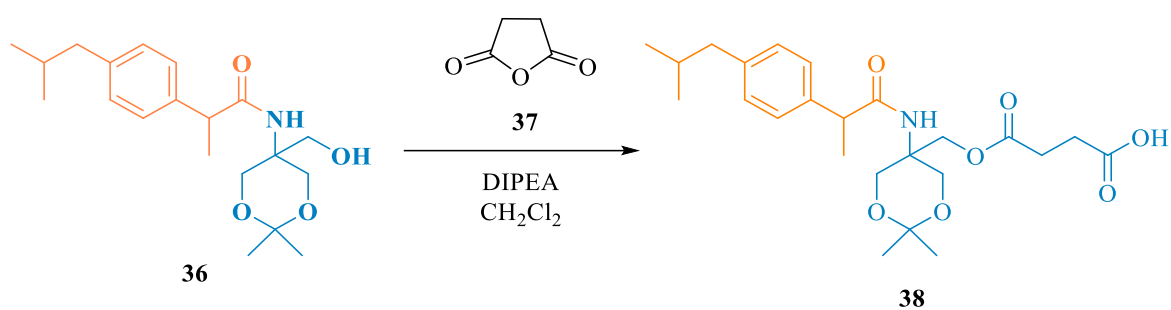
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5 (CH₃, **8**), 18.7 (CH₃, **1**), 22.5 (CH₃, **15**), 28.3 (CH₃, **1**), 30.3 (CH, **14**), 45.2 (CH₂, **13**), 47.2 (CH, **7**), 55.1 (Cuaternario, **4**), 64.3 (CH₂-OH, **5**), 64.5 (CH₂-O, **3**), 64.6 (CH₂-O, **3**), 98.8 (Cuaternario, **2**), 127.5 (Ar, **10**), 129.5 (Ar, **11**), 138.1 (Ar, **12**), 141.2 (Ar, **9**), 176.4 (C=O, **6**).

EM DART (*m/z*): 350 [M+1]⁺.

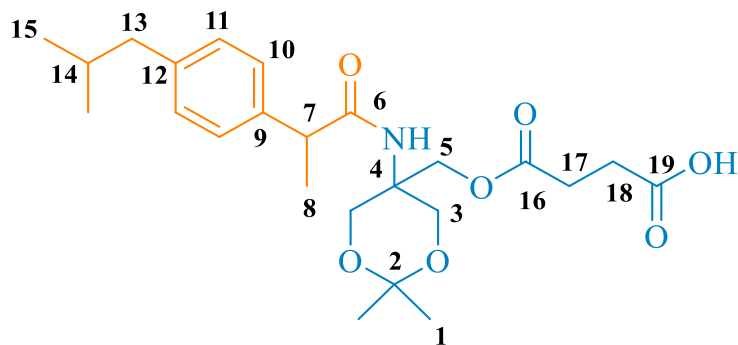
F. M. C₂₀H₃₁NO₄.

Síntesis del monómero de la tris con ibuprofeno

A una disolución de 1.604 g (4.59 mmol) del compuesto **36** y 1.6 mL (9.17 mmol) de DIPEA en 10 mL de CH₂Cl₂ se adicionaron 0.600 g (6 mmol) de anhídrido succínico **37** y se agitó a T.A. por una noche. El disolvente de la reacción fue evaporado y el remanente fue disuelto en agua y se adicionó HCl (1 mol/L) hasta pH=2. El precipitado formado fue separado por filtración vacío y lavado varias veces con agua destilada (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del monómero de la tris con ibuprofeno **38**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.86 g (4.14 mmol). 90%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 265, 232.

IR (ARP, cm⁻¹): 3353, 3146, 3087, 3054, 2991, 2956, 2930, 2868, 2714, 2618, 2557, 2509, 2473, 1744, 1716, 1654, 1551, 1510, 1492, 1467, 1409, 1392, 1313, 1224, 1199, 1161, 1086, 1032, 1012, 946, 923, 894, 851, 831, 777, 742, 631, 577, 549, 503, 420.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, CH₃, **15**, *J*= 6.8 Hz), 1.36 (s, 6H, CH₃, **1**), 1.46 (d, 3H, CH₃, **8**, *J*= 7.2 Hz), 1.84 (m, 1H, CH, **14**), 2.44 (d, 2H, CH₂, **13**, *J*= 7.2 Hz), 2.51-2.58 (m, 2H, CH₂, **17**), 2.59-2.63 (m, 2H, CH₂, **18**), 3.53 (q, 1H, CH, **7**, *J*=7.2 Hz), 3.69 (d, 2H, CH₂-O, **3**, *J*=12 Hz), 4.11-4.18 (m, 2H, CH₂-O, **3**), 4.44 (s, 2H, CH₂-O, **5**), 5.75 (s, 1H, NH), 7.11 (d, 2H, Ar, **11**, *J*= 8.0 Hz), 7.19 (d, 2H, Ar, **10**, *J*= 8.0 Hz).

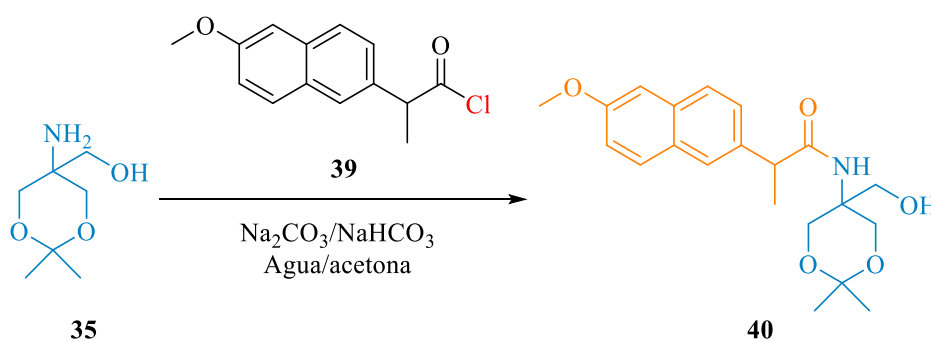
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.4 (CH₃, **7**), 22.4 (CH₃, **15**), 22.9 (CH₃, **1**), 24.0 (CH₃, **1**), 28.7 (CH₂, CH₂, **17**, **18**), 30.2 (CH, **14**), 45.0 (CH₂, **13**), 47.1 (CH, **7**), 52.9 (Cuaternario, **4**), 62.3 (CH₂-O, **3**), 62.4 (CH₂-O, **3**), 63.6 (CH₂-O, **5**), 98.7 (Cuaternario, **2**), 127.3 (Ar, **10**), 129.6 (Ar, **11**), 138.5 (Ar_{ipso}, **12**), 140.8 (Ar_{ipso}, **9**), 172.0 (C=O, **16**), 175.3 (C=O, **6**), 176.5 (C=O, **19**).

EM DART (*m/z*): 431 [M-H₂O]⁺.

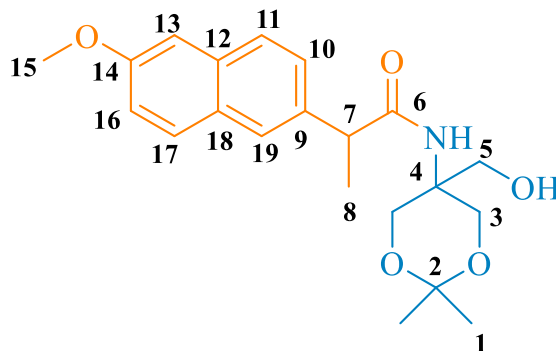
F. M. C₂₄H₃₅NO₇.

Síntesis del derivado de la tris con naproxeno

A una disolución a 0°C de 1.07 g (6.64 mmol) del compuesto **35** en 10 mL de agua se adicionaron 1.4 g (13 mmol) de Na₂CO₃ y 0.560 g (6.66 mmol) de NaHCO₃. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 1.65 g (6.63 mmol) del cloruro de acilo del naproxeno **39** disueltos en 5 mL de acetona, la reacción se agitó a la misma temperatura por una noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y el precipitado fue separado por filtración a vacío y lavado varias veces con agua destilada (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del derivado de la tris con naproxeno **40**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.708 g (4.58 mmol). 69%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 333, 319, 273, 264, 238.

IR (ARP, cm⁻¹): 3391, 3308, 3270, 3198, 3066, 2991, 2940, 2878, 1639, 1606, 1560, 1505, 1485, 1449, 1421, 1374, 1354, 1267, 1234, 1151, 1093, 1051, 1032, 1000, 959, 929, 896, 856, 828, 816, 787, 748, 730, 675, 649, 614, 572, 521, 480, 437.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.08 (s, 2H, CH₃, **1**), 1.34 (s, 3H, CH₃ **1**), 1.63 (d, 3H, CH₃, **8**, *J* = 7.2 Hz), 3.61 (sa, 2H, CH₂-O, **3**), 3.73 (sa, 4H, CH₂-OH, CH₂-O, **3**, **5**) 3.81 (q, 1H, CH, **7**, *J* = 7.2 Hz), 3.91 (s, 3H, CH₃-O, **15**), 6.32 (s, 1H, NH), 7.117-7.167 (m, 2H, Ar, **16**, **17**), 7.39-7.42 (m, 1H, Ar, **13**), 7.71-7.76 (m, 3H, Ar, **10**, **11**, **19**).

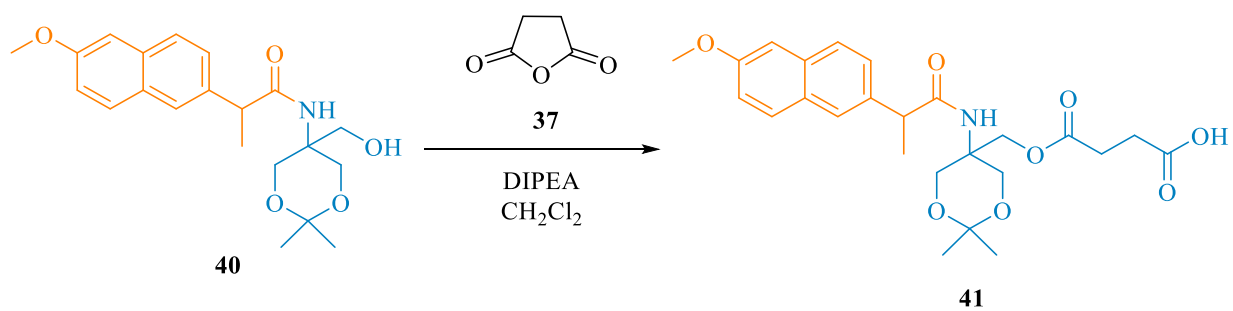
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5 (CH₃, **8**), 18.8 (CH₃, **3**), 28.0 (CH₃, **3**), 47.5 (CH, **7**), 55.2 (Cuaternario, **4**), 55.4 (CH₃-O, **15**), 64.4 (CH₂-O, **3**), 64.5 (CH₂-O, CH₂-OH, **3**, **5**), 98.8 (Cuaternario, **2**), 105.8 (Ar, **16**), 119.3 (Ar, **17**), 126.2 (Ar, **11**), 126.4 (Ar, **13**), 127.9 (Ar, **10**), 129.2 (Ar_{ipso}, **9**), 129.4 (Ar, **19**), 134.0 (Ar_{ipso}, **12**), 136.0 (Ar_{ipso}, **18**), 157.9 (Ar-O, **14**), 176.3 (C=O, **6**).

EM DART (*m/z*): 374 [M+1]⁺.

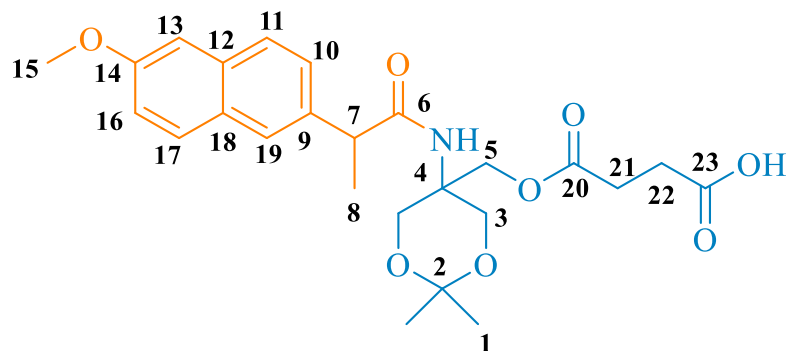
F. M. C₂₁H₂₇N₅.

Síntesis del monómero de la tris con naproxeno

A una disolución de 1.668 g (4.47 mmol) del compuesto **40** y 1.18 mL (6.63 mmol) de DIPEA en 10 mL de CH_2Cl_2 se adicionaron 0.580 g (5.8 mmol) de anhídrido succínico **37** y se agitó a T.A. por una noche. El disolvente de la reacción fue evaporado y el remanente fue disuelto en agua y se adicionó HCl (1 mol/L) hasta pH=2. El precipitado formado fue separado por filtración vacío y lavado varias veces con agua destilada, el producto fue purificado por columna cromatográfica, eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (1:1) (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis del monómero de la tris con naproxeno **41**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.726 g (3.65 mmol). 81.6%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 333, 319, 274, 264, 237.

IR (ARP, cm⁻¹): 3338, 3057, 2985, 2938, 2885, 2839, 1734, 1712, 1647, 1605, 1559, 1545, 1507, 1483, 1463, 1450, 1413, 1390, 1378, 1306, 1265, 1229, 1188, 1170, 1158, 1128, 1090, 1070, 1026, 992, 944, 927, 893, 852, 828, 786, 741, 700, 670, 650, 601, 583, 554, 524, 511, 473, 458, 443, 419, 412.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.35 (s, 6H, CH₃, **1**), 1.54 (d, 3H, CH₃, **8**, *J* = 7.2 Hz), 2.31-2.35 (m, 2H, CH₂, **21**), 2.42-2.46 (m, 2H, CH₂, **22**), 3.65-3.69 (m, 4H, CH, CH₂-O, **7**, **3**), 3.89 (s, 3H, CH₃-O, **15**), 4.18 (d, 2H, CH₂-O, **3**, *J* = 11.6), 4.38-4.45 (m, 2H, CH₂-O, **5**), 5.79 (s, 1H, NH), 7.09-7.16 (m, 2H, Ar, **16**, **17**), 7.35-7.37 (m, 1H, Ar, **13**), 7.65-7.72 (m, 3H, Ar, **10**, **11**, **19**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5 (CH₃, **8**), 23.5 (CH₃, **1**), 28.5 (CH₂, **21**, **22**), 47.4 (CH, **7**), 55.3 (CH₃-O, **15**), 62.2 (CH₂-O, CH₂-OH, **3**, **5**), 63.6 (CH₂-O, **5**), 98.7 (Cuaternario, **2**), 105.6 (Ar, **16**), 119.2 (Ar, **17**), 126.1 (Ar, **11**), 127.6 (Ar, **10**, **13**), 129.0 (Ar_{ipso}, **9**), 129.3 (Ar, **19**), 133.8 (Ar_{ipso}, **12**), 136.4 (Ar_{ipso}, **18**), 157.8 (Ar-O, **14**), 172.1 (C=O, **20**), 175.2 (C=O, **6**), 176.6 (C=O, **23**).

EM DART (*m/z*): 474 [M+1]⁺.

F. M. C₂₅H₃₁NO₈.

5.3.2 Síntesis de los conjugados dendriméricos con ibuprofeno y naproxeno

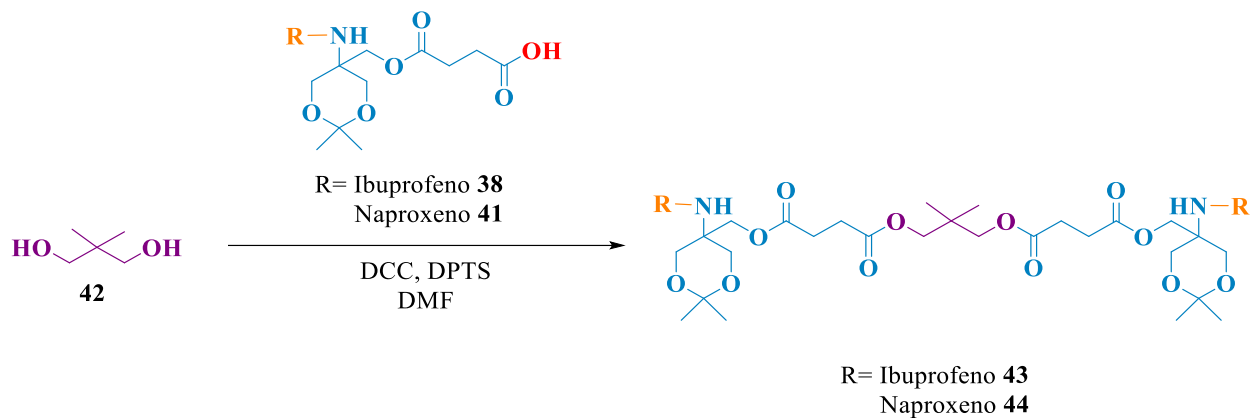
Procedimiento general para la obtención de los dendrímeros 43, 44, 51, 52

A una disolución de neopentilglicol **42** o del respectivo dendrímero de G 1.0, del monómero **38** o **41** y DPTS en 10 mL de CH_2Cl_2 se adicionó DCC y la reacción se agitó a T.A. por una noche. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración. El filtrado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (4X20 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro. El producto fue purificado por columna.

Procedimiento general para la obtención de los dendrímeros 45, 46, 53, 54

A una disolución del respectivo dendrímero protegido en 10 mL de MeOH se adicionó amberlita y se agitó a 45°C por una noche. La amberlita fue retirada por filtración y se realizaron varios lavados con MeOH, el disolvente del filtrado fue evaporado y el remanente fue disuelto en CH_2Cl_2 y se realizaron lavados con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x20 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro. El compuesto fue purificado por columna.

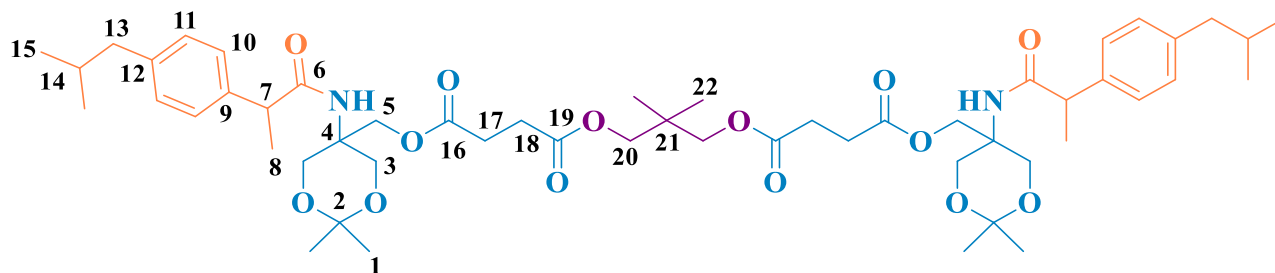
Síntesis de los conjugados dendriméricos protegidos de G 1.0 con ibuprofeno y naproxeno



Esquema 23. Síntesis de los conjugados dendriméricos protegidos de G 1.0 con ibuprofeno **43** y naproxeno **44**.

Síntesis del conjugado dendrimérico protegido de G 1.0 con ibuprofeno

La síntesis del conjugado protegido de G 1.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.075 g (0.072 mmol) de neopentilglicol **42**, 1.000 g (2.23 mmol) del compuesto **38**, 0.655 g (2.23 mmol) de DPTS y 0.680 g (3.3 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (7:3) y eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (1:1) (Esquema 23).



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.661 g (0.068 mmol). 95%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 265, 233.

IR (ATR, cm⁻¹): 3330, 2954, 2932, 2870, 1735, 1658, 1511, 1453, 1417, 1374, 1351, 1319, 1227, 1199, 1149, 1087, 1044, 1002, 937, 833, 801, 731, 690, 639, 522, 433, 406.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (d, 12H, CH₃, **15**, *J* = 6.5 Hz), 0.97 (s, 6H, CH₃, **22**), 1.37 (s, 12H, CH₃, **1**), 1.46 (d, 6H, CH₃, **8**, *J* = 7.5 Hz), 1.84 (m, 2H, CH, **14**), 2.446 (d, 4H, CH₂, **13**, *J* = 7.5 Hz), 2.52-2.57 (m, 4H, CH₂, **17**), 2.59-2.62 (m, 4H, CH₂, **18**), 3.40-3.44 (m, 4H, CH₂, **3**) 3.57-3.63 (m, 6H, CH, CH₂-O, **3**, **7**), 3.871 (s, 4H, CH₂-O, **20**), 4.241 (s, 4H, O-CH₂, **5**), 6.291 (s, 2H, NH), 7.115 (d, 4H, Ar, **11**, *J* = 8.0 Hz), 7.186 (d, 4H, Ar, **10**, *J* = 8.5 Hz).

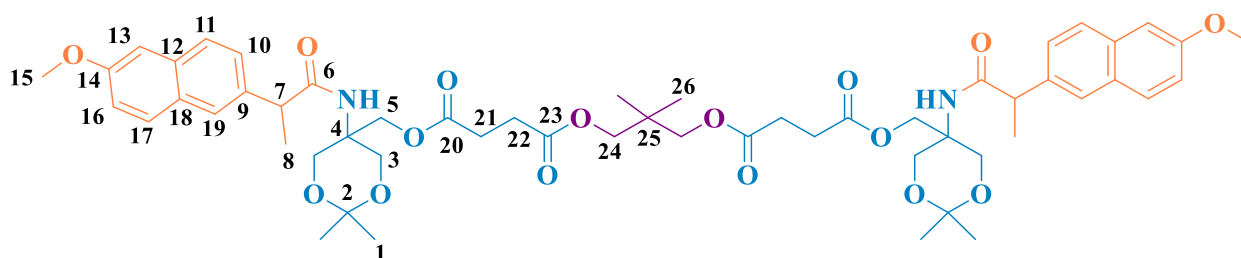
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.4 (CH₃, **7**), 21.7 (CH₃, **22**), 22.4 (CH₃, **15**), 23.3 (CH₃, **1**), 23.7 (CH₃, **1**), 28.8 (CH₂, **17**), 28.9 (CH₂, **18**), 30.2 (CH, **14**), 34.7 (Cuaternario, **21**), 45.0 (CH₂, **13**), 47.1 (CH, **7**), 52.8 (Cuaternario, **4**), 62.2 (CH₂-O, **3**), 62.3 (CH₂-O, **3**), 63.6 (O-CH₂, **5**), 69.4 (CH₂-O, **20**), 98.5 (Cuaternario, **2**), 127.2 (Ar, **10**), 129.6 (Ar, **11**), 138.6 (Ar_{ipso}, **12**), 140.7 (Ar_{ipso}, **9**), 172.1 (C=O, **16**), 172.2 (C=O, **19**), 175.3 (C=O, **6**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 989.738 [M+Na]⁺.

F. M. C₅₅H₇₀N₂O₁₆.

Síntesis del conjugado dendrimérico protegido de G 1.0 con naproxeno

La síntesis del conjugado protegido de G 1.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.095 g (0.091 mmol) de neopentilglicol **42**, 1.0 g (2.67 mmol) del compuesto **41**, 0.786 g (2.67 mmol) de DPTS y 0.825 g (4.00 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (7:3) y eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (1:1) (Esquema 23).



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.700 g (0.069 mmol). 76 %.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 332, 318, 273, 263, 236.

IR (ATR, cm⁻¹): 3357, 2988, 2970, 2939, 2906, 1739, 1679, 1632, 1606, 1535, 1505, 1484, 1454, 1415, 1376, 1325, 1265, 1200, 1154, 1089, 1032, 930, 883, 856, 831, 721, 673, 648, 547, 527, 511, 477, 464, 446, 421.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (s, 6H, CH₃, **26**), 1.35 (s, 6H, CH₃, **1**), 1.54 (d, 3H, CH₃, **8**, *J* = 7.0 Hz), 2.34-2.37 (m, 4H, CH₂, **21**), 2.43-2.46 (m, 4H, CH₂, **22**), 3.65-3.69 (m, 6H, CH, CH₂-O, **3**, **7**), 3.86 (s, 4H, CH₂-O, **24**), 3.91 (s, 6H, CH₃-O, **15**), 4.19-4.23 (m, 4H, CH₂-O, **3**), 4.42 (s, 4H, O-CH₂, **5**), 5.78 (s, 2H, NH), 7.11-7.15 (m, 4H, Ar, **16**, **17**), 7.36-7.38 (m, 2H, Ar, **13**), 7.653-7.721 (m, 6H, Ar, **10**, **11**, **19**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.4 (CH₃, **7**), 21.7 (CH₃, **26**), 23.2 (CH₃, **1**), 23.8 (CH₃, **1**), 28.7 (CH₂, **21**, **22**), 34.7 (Cuaternario, **25**), 47.4 (CH, **7**), 52.9 (Cuaternario, **4**),

55.3 (CH₃-O, **15**), 62.1 (CH₂-O, **3**), 63.6 (O-CH₂, **5**), 69.4 (CH₂-O, **24**), 98.6 (Cuaternario, **2**), 105.9 (Ar, **16**), 119.1 (Ar, **17**), 126.1 (Ar, **11**), 127.5 (Ar, **10**), 129.0 (Ar_{ipso}, **9**), 129.3 (Ar, **13**), 133.7 (Ar_{ipso}, **12**), 136.5 (Ar_{ipso}, **18**), 157.7 (Ar-O, **14**), 172.1 (C=O_{éster}, **20**), 172.3 (C=O_{éster}, **23**), 175.0 (C=O, **6**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 1037.639 [M+Na]⁺.

F. M. C₅₅H₇₀N₂O₁₆.

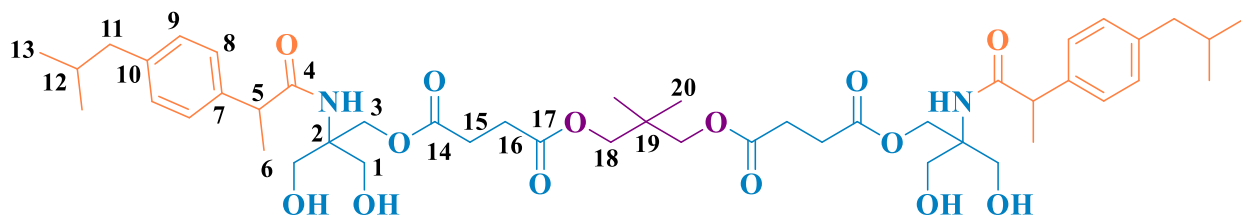
Síntesis de los conjugados desprotegidos de G 1.0 con ibuprofeno y naproxeno



Esquema 24. Síntesis de los conjugados desprotegidos de G 1.0 con ibuprofeno **45** y naproxeno **46**.

Síntesis del conjugado dendimérico desprotegido de G 1.0 con ibuprofeno

La síntesis del conjugado desprotegido de G 1.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.600 g (0.062 mmol) del compuesto **43** y 1.000 g de amberlita. El compuesto fue purificado por columna, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (8:2) (Esquema 24).



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.330 g (0.037 mmol). 60%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 264, 231.

IR (ATR, cm⁻¹): 3361, 2954, 2930, 2869, 1733, 1652, 1511, 1463, 1415, 1381, 1237, 1152, 1053, 1026, 1002, 919, 882, 848, 798, 780, 729, 623, 585, 548.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (d, 12H, CH₃, **13**, *J* = 7.0 Hz), 0.96 (s, 6H, CH₃, **20**), 1.49 (d, 6H, CH₃, **6**, *J* = 7.0 Hz), 1.84 (m, 2H, CH, **12**), 2.45 (d, 4H, CH₂, **11**, *J* = 7.5 Hz), 2.52-2.57 (m, 4H, CH₂, **15**), 2.59-2.62 (m, 4H, CH₂, **16**), 3.40-3.44 (m, 4H, CH₂-OH, **1**) 3.57-3.63 (m, 6H, CH, CH₂-OH, **1**, **5**), 3.87 (s, 4H, CH₂-O, **18**), 4.24 (s, 4H, O-CH₂, **3**), 6.29 (s, 2H, NH), 7.12 (d, 4H, Ar, **9**, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (d, 4H, Ar, **8**, *J* = 8.5 Hz).

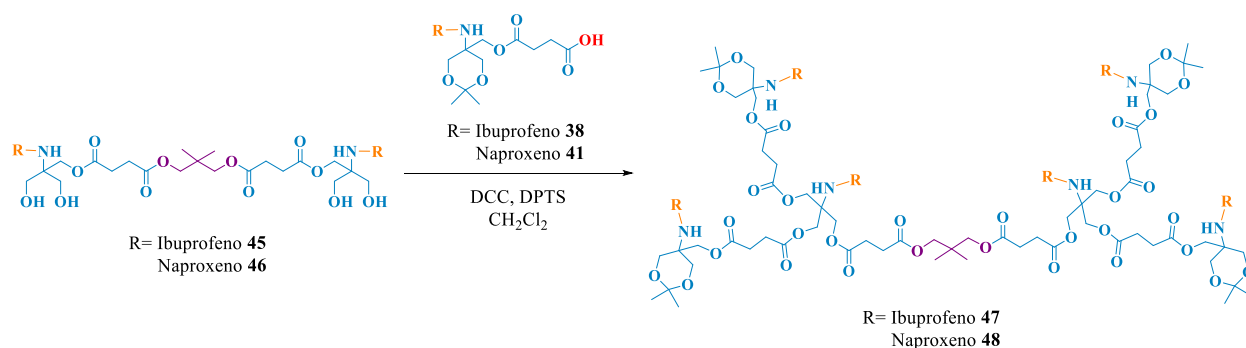
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5 (CH₃, **5**), 21.7 (CH₃, **20**), 22.4 (CH₃, **13**), 28.9 (CH₂, **15**, **16**), 30.2 (CH, **12**), 34.7 (Cuaternario, **19**), 45.0 (CH₂, **11**), 47.0 (CH, **5**), 61.0 (Cuaternario, **2**), 62.2 (O-CH₂, **3**), 62.6 (CH₂-OH), **1**, 62.7 (CH₂-OH, **1**), 69.3 (CH₂-O, **18**), 127.1 (Ar, **8**), 129.7 (Ar, **9**), 138.1 (Ar_{ipso}, **10**), 140.9 (Ar_{ipso}, **7**), 172.5 (C=O, **14**), 172.8 (C=O, **17**), 176.5 (C=O, **4**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 887.635 [M+1]⁺.

F. M. C₄₇H₇₀N₂O₁₄.

EM MALDI-TOF (m/z): 957.770 $[M+Na]^+$.F. M. $C_{49}H_{62}N_2O_{16}$.

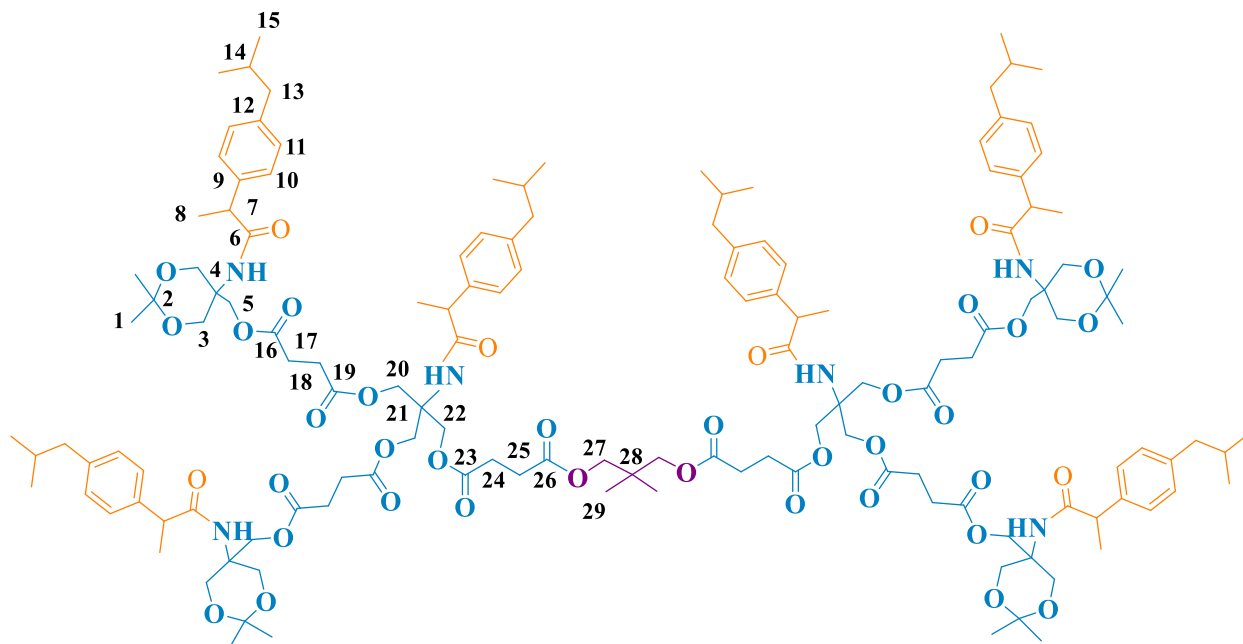
Síntesis de los conjugados dendriméricos protegidos de G 2.0 con ibuprofeno y naproxeno



Esquema 25. Síntesis de los conjugados dendriméricos protegidos de G 2.0 con ibuprofeno **47** y naproxeno **48**.

Síntesis del conjugado dendrimérico protegido de G 2.0 con ibuprofeno

La síntesis del conjugado protegido de G 2.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.268 g (0.077 mmol) del compuesto **45**, 1.0 g (1.81 mmol) del compuesto **38**, 0.655 g (1.81 mmol) de DPTS y 0.560 g (2.72 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) y eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (6:4) (Esquema 25).



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.500 g (0.019 mmol). 63%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 265, 231.

IR (ATR, cm⁻¹): 3326, 2955, 2930, 2869, 1737, 1660, 1512, 1454, 1417, 1374, 1318, 1227, 1200, 1147, 1087, 1011, 937, 883, 830, 801, 731, 545, 523.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.88-0.89(m, 12H, CH₃, **15**), 0.96 (s, 6H, CH₃, **29**), 1.35-1.36 (m, 24H, CH₃, **1**), 1.44-1.47 (m, 18H, CH₃, **8**), 1.84 (m, 6H, CH, **14**), 2.42-2.60 (m, 36H, CH₂, CH₂-CO₂, **13**, **17**, **18**, **24**, **25**), 3.53 (m, 6H, CH, **7**), 3.68-3.73 (m, 8H, CH₂-O, **3**), 3.89 (s, 4H, CH₂-O, **27**), 4.07-4.17 (m, 8H, CH₂-O_{cetal}, **3**), 4.38-4.47 (m, 20H, O-CH₂, **5**, **20**, **22**), 5.75 (sa, 4H, NH), 5.89 (sa, 2H, NH), 7.09-7.12 (m, 12H, Ar, **11**), 7.19-7.20 (m, 12H, Ar, **10**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.3 (CH₃, **8**), 18.5 (CH₃, **8**), 21.7 (CH₃, **29**), 22.4 (CH₃, **15**), 22.9 (CH₃, **1**), 24.1 (CH₃, **1**), 28.7 (CH₂-CO₂, **17**, **18**, **24**, **25**), 30.2 (CH, **14**), 34.7 (Cuaternario, **28**), 45.0 (CH₂, **13**), 46.9 (CH, **7**), 47.0 (CH, **7**), 52.7 (Cuaternario, **4**), 57.8 (Cuaternario, **21**), 62.3 (CH₂-O, **3**), 62.5 (CH₂-O, **3**), 62.7 (O-CH₂, **5**, **20**, **22**), 69.5 (CH₂-O, **27**), 98.6 (Cuaternario, **2**), 127.2 (Ar, **10**), 129.5 (Ar, **11**), 129.6 (Ar, **11**), 138.5

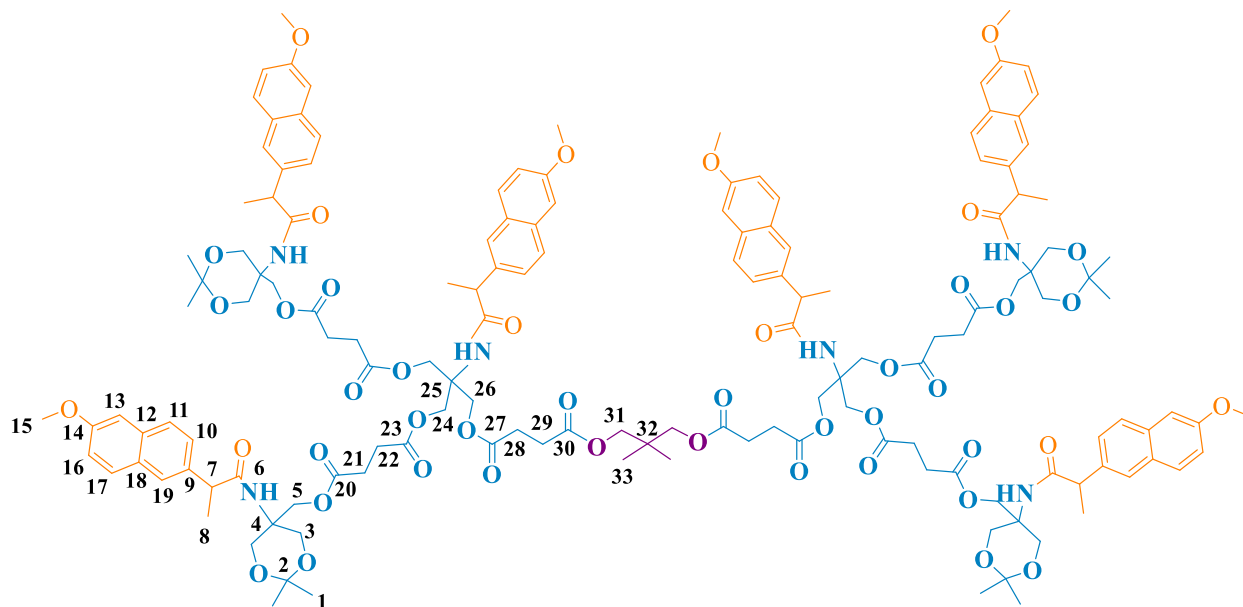
(Ar_{ipso} , **12**), 140.7 (Ar_{ipso} , **9**), 171.7 (C=O, **16**), 171.8 (C=O, **19**, **23**), 172.0 (C=O, **26**),
174.8 (C=O, **6**), 175.1 (C=O, **6**).

EM MALDI-TOF (m/z): 2636.743 [M+Na]⁺.

F. M. C₁₄₃H₂₀₂N₆O₃₈.

Síntesis del conjugado dendrimérico protegido de G 2.0 con naproxeno

La síntesis del conjugado protegido de G 2.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.200 g (0.022 mmol) del compuesto **46**, 0.608 g (1.29 mmol) del compuesto **41**, 0.655 g (1.29 mmol) de DPTS y 0.400 g (1.94 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (1:1) y eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (9:1) (Esquema 25).



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.363 g (0.013 mmol). 62%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 333, 317, 273, 264, 237.

IR (ATR, cm⁻¹): 3357, 2988, 2970, 2939, 2906, 1739, 1679, 1632, 1606, 1535, 1505, 1484, 1454, 1415, 1376, 1325, 1265, 1200, 1154, 1089, 1032, 930, 883, 856, 831, 721, 673, 648, 547, 527, 511, 477, 464, 446, 421.

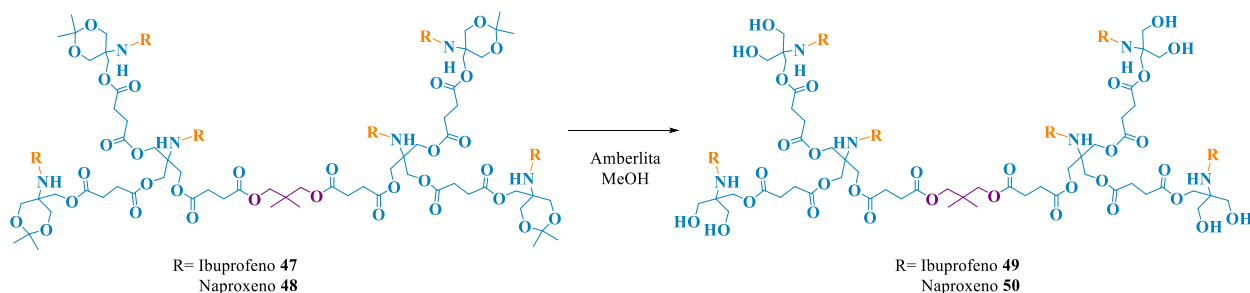
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (s, 6H, CH₃, **33**), 1.52-1.54 (m, 18H, CH₃, **8**), 2.13-2.22 (m, 16H, CH₂, **21**, **22**), 2.37-2.39 (m, 4H, CH₂, **28**), 2.46-2.49 (m, 4H, CH₂, **29**), 3.65-3.69 (m, 12H, CH, CH₂-O, **3**, **7**), 3.86-3.89 (m, 22H, CH₂-O, CH₃-O, **15**, **31**), 4.15-4.19 (m, 10H, CH, CH₂-O, **3**, **7**), 4.31-4.39 (m, 20H, O-CH₂, **5**, **24**, **26**), 5.79 (sa, 4H, NH), 5.92 (sa, 2H, NH), 7.08-7.14 (m, 12H, Ar, **16**, **17**), 7.35-7.14 (m, 6H, Ar, **13**), 7.65-7.71 (m, 18H, Ar, **10**, **11**, **19**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.2 (CH₃, **8**), 18.4 (CH₃, **8**), 21.6 (CH₃, **33**), 28.4 (CH₂, **29**), 28.6 (CH₂, **28**), 28.7 (CH₂, **21**, **22**), 34.7 (Cuaternario, **32**), 47.3 (CH, **7**), 55.3 (CH₃-O, **15**), 57.8 (Cuaternario, **4**, **25**), 62.2 (CH₂-O, **3**), 62.7 (CH₂, **24**), 63.6 (O-CH₂, **26**), 69.5 (O-CH₂, **31**), 99.8 (Cuaternario, **2**), 105.6 (Ar, **16**), 119.1 (Ar, **17**), 126.0 (Ar, **11**), 126.1 (Ar, **10**), 127.5 (Ar, **13**), 128.9 (Ar_{ipso}, **9**), 129.0 (Ar_{ipso}, **9**), 129.3 (Ar, **19**), 133.7 (Ar_{ipso}, **12**), 136.4 (Ar_{ipso}, **18**), 136.5 (Ar_{ipso}, **18**), 157.7 (Ar-O, **14**), 171.6 (C=O, **20**), 171.9 (C=O, **23**, **27**), 172.0 (C=O, **30**), 174.7 (C=O, **6**), 175.0 (C=O, **6**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 2797.244 [M+K]⁺.

F. M. C₁₄₉H₁₇₈N₆O₄₄.

Síntesis de los conjugados desprotegidos de G 2.0 con ibuprofeno y naproxeno



Esquema 26. Síntesis de los conjugados desprotegidos de G 2.0 con ibuprofeno **49** y naproxeno **50**.

Síntesis del conjugado dendrimérico desprotegido de G 2.0 con ibuprofeno

La síntesis del conjugado desprotegido de G 2.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.500 g (0.019 mmol) del compuesto **47** y 1.000 g de amberlita. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/MeOH (9:1) (Esquema 26).

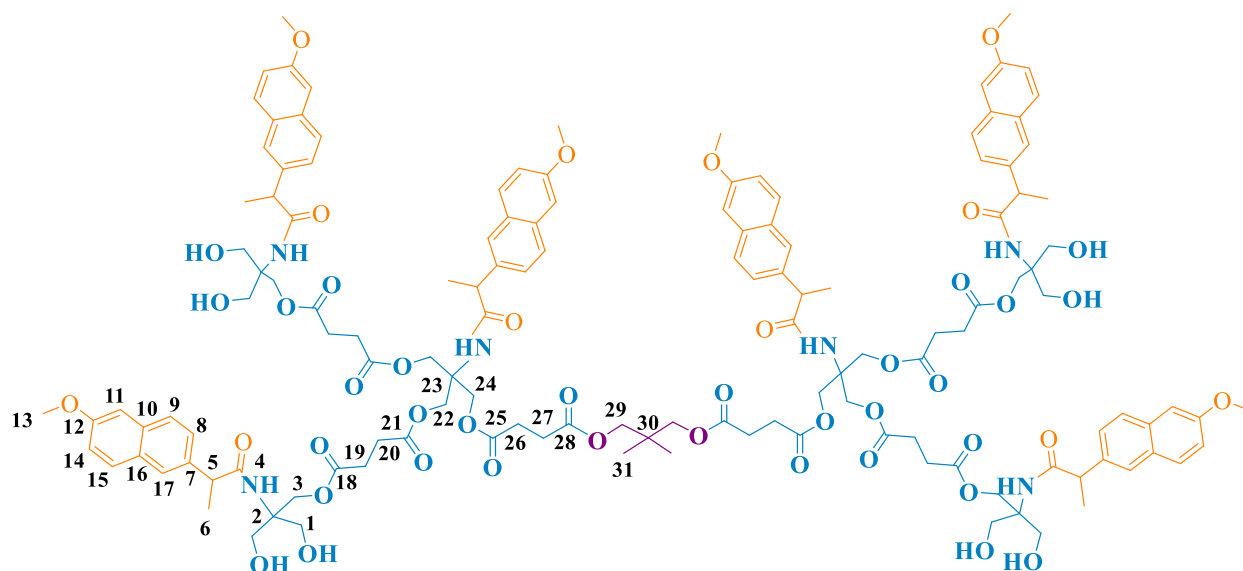
171.7 (C=O, **14**), 171.8 (C=O, **17**, **21**), 172.0 (C=O, **24**), 174.8 (C=O, **6**), 175.1 (C=O, **6**).

EM MALDI-TOF (m/z): 2475.881 [M+Na]⁺.

F. M. C₁₃₁H₁₈₆N₆O₃₈.

Síntesis del conjugado dendrimérico desprotegido de G 2.0 con naproxeno

La síntesis del conjugado desprotegido de G 2.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.400 g (0.014 mmol) del compuesto **48** y 1.000 g de amberlita. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/MeOH (9:1) (Esquema 26).



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.243 g (0.009 mmol). 67%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 332, 318, 274, 264, 241.

IR (ATR, cm^{-1}): 3371, 2952, 2928, 2870, 1732, 1682, 1512, 1462, 1381, 1349, 1242, 1198, 1143, 1028, 937, 850, 801, 732, 552.

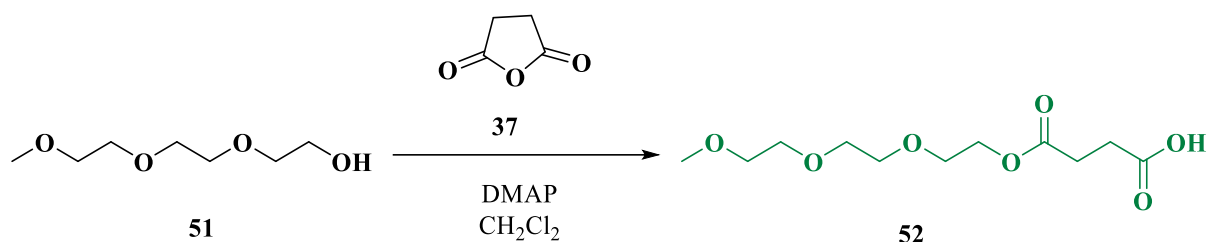
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (s, 6H, CH_3 , **31**), 1.48 (d, 6H, CH_3 , **6**, $J = 7.0$ Hz), 1.56 (d, 6H, CH_3 , **6**, $J = 7.0$ Hz), 2.16-2.21 (m, 16H, CH_2 , **19**, **20**), 2.33-2.45 (m, 8H, CH_2 , **26**, **27**), 3.37-3.40 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **1**), 3.54-3.58 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **1**), 3.659 (q, 2H, CH, **5**, $J = 7.0$ Hz), 3.73 (q, 4H, CH, **5**, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **29**), 3.87-3.88 (m, 18H, $\text{CH}_3\text{-O}$, **13**), 4.137 (sa, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **22**), 4.24-4.32 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **3**, **24**), 6.12 (sa, 2H, NH), 6.34 (sa, 4H, NH), 7.07-7.14 (m, 12H, Ar, **14**, **15**), 7.32-7.36 (m, 6H, Ar, **11**), 7.63-7.69 (m, 18H, Ar, **8**, **9**, **17**).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.2 (CH_3 , **6**), 18.5 (CH_3 , **6**), 21.6 (CH_3 , **31**), 28.5 (CH_2 , **19**, **20**, **26**, **27**), 34.6 (Cuaternario, **23**), 47.3 (CH, **5**), 55.3 ($\text{CH}_3\text{-O}$, **13**), 57.7 (Cuaternario, **2**), 60.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **3**, **24**), 61.9 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **22**), 62.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **1**), 62.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **1**), 69.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **29**), 105.6 (Ar, **14**), 119.1 (Ar, **15**), 119.2 (Ar, **15**), 125.9 (Ar, **9**), 126.0 (Ar, **9**), 126.1 (Ar, **8**), 127.4 (Ar, **11**), 127.6 (Ar, **11**), 128.9 (Ar_{ipso} , **7**), 129.3 (Ar, **17**), 133.7 (Ar_{ipso} , **10**), 133.8 (Ar_{ipso} , **10**), 136.0 (Ar_{ipso} , **16**), 136.3 (Ar_{ipso} , **16**), 157.8 (Ar-O, **12**), 171.7 (C=O, **18**), 171.9 (C=O, **21**, **25**), 172.2 (C=O, **28**), 175.1 (C=O, **6**), 176.3 (C=O, **6**).

EM MALDI-TOF (m/z): 2619.600 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

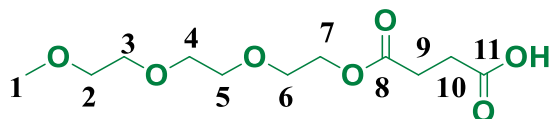
F. M. $\text{C}_{137}\text{H}_{162}\text{N}_6\text{O}_{44}$.

Síntesis del derivado del monometil éter del trietilenglicol



Esquema 27. Síntesis del derivado del ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico **52**.

En un matraz de fondo redondo, 5.000 g (30.4 mmol) del monometil éter del trietilenglicol **51**, 3.66 g (36.6 mmol) de anhídrido succínico **37** y 0.750 g (6.14 mmol) de DMAP fueron disueltos en 30 mL de CH₂Cl₂, la reacción fue agitada a T.A. por una noche. La mezcla fue diluida con 20 mL de CH₂Cl₂ y se realizaron lavados con salmuera (3x15 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente fue evaporado para la obtención del producto.



Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 6.584 g (24.9 mmol). 61%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 233.

IR (ATR, cm⁻¹): 2924, 2879, 1730, 1451, 1379, 1349, 1243, 1199, 1159, 1132, 1025, 987, 943, 849, 623, 556, 418.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.66 (m, 4H, CH₂, **9**, **10**), 3.39 (s, 3H, O-CH₃, **1**), 3.57-3.59 (m, 2H, CH₂-O, **2**), 3.63-3.71 (m, 8H, CH₂-O, **3**, **4**, **5**, **6**), 4.25-4.28 (m, 2H, CH₂-O, **7**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.0 (CH_2 , **9**), 29.2 (CH_2 , **10**), 58.9 (O- CH_3 , **1**), 63.9 (CH_2 -O, **7**), 69.0 (CH_2 -O, **6**), 70.3 (CH_2 -O, **4**), 70.3 (CH_2 -O, **3**), 70.3 (CH_2 -O, **5**), 71.8 (CH_2 -O, **2**), 172.2 (C=O, **8**), 176.0 (C=O, **11**).

EM DART (m/z): 265 $[\text{M}+1]^+$.

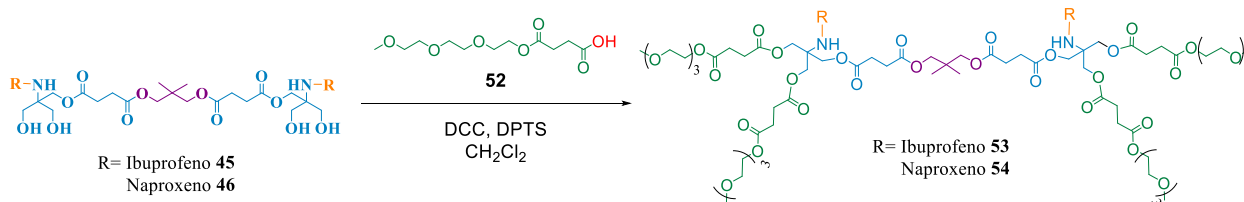
F. M. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_7$.

5.3.3. Síntesis de los conjugados dendriméricos con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico e ibuprofeno o naproxeno

Procedimiento general para la obtención de los conjugados bifuncionales **53**, **54**, **55**, **56**

A una disolución del respectivo dendrímero de G 1.0 o G 2.0, del compuesto **52** y DPTS en 10 mL de CH_2Cl_2 se adicionó DCC y la reacción se agitó a T.A. por una noche. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración. El filtrado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (4X20 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro. El producto fue purificado por columna.

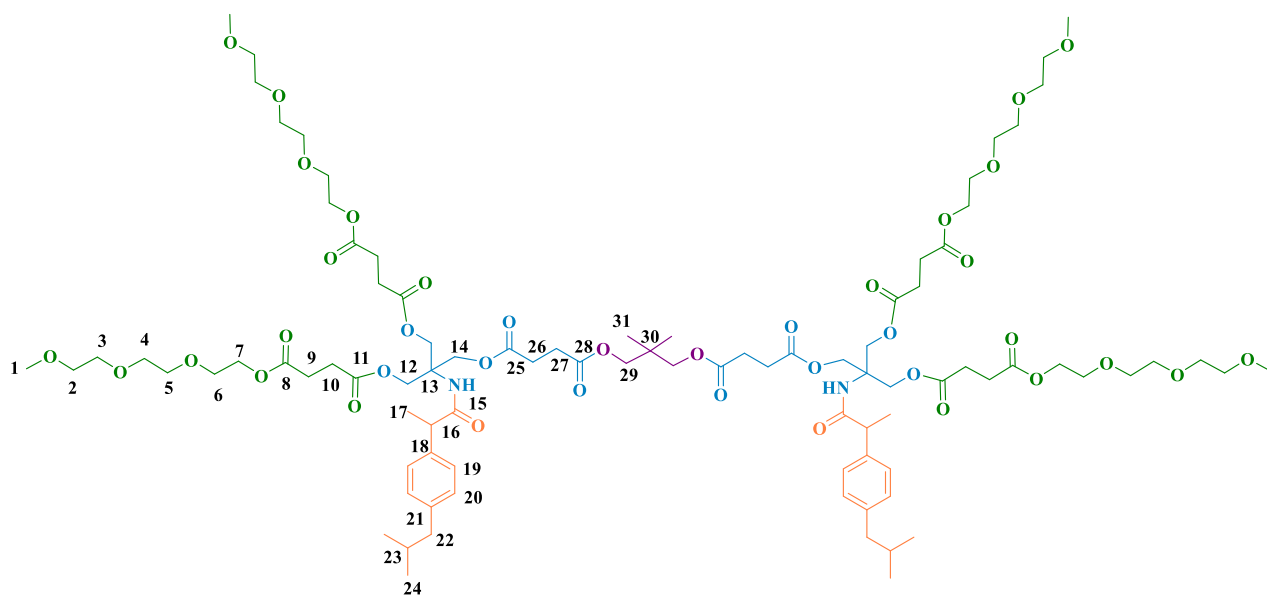
Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 1.0 con ibuprofeno y naproxeno



Esquema 28. Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 1.0 con ibuprofeno **53** y naproxeno **54**.

Síntesis del conjugado bifuncional de G 1.0 con ibuprofeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico

La síntesis del conjugado bifuncional de G 1.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: 0.200 g (0.023 mmol) del compuesto **45**, 0.356 g (1.35 mmol) del compuesto **52**, 0.397 g (1.35 mmol) de DPTS y 0.417 g (2.02 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) y eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (8:2) (Esquema 28).



Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 0.344 g (0.018 mmol). 80%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 265, 233.

IR (ATR, cm⁻¹): 3330, 2954, 2932, 2870, 1735, 1658, 1511, 1453, 1417, 1374, 1351, 1319, 1227, 1199, 1149, 1087, 1044, 1002, 937, 833, 801, 731, 690, 639, 522, 433, 406.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (d, 12H, CH₃, **24**, *J*= 6.5 Hz), 0.96 (s, 6H, CH₃, **31**), 1.44 (d, 6H, CH₃, **17**, *J*= 7.0 Hz), 1.83 (m, 2H, CH, **23**), 2.43 (d, 4H, CH₂, **22**, *J*= 7.0 Hz), 2.51-2.62 (m, 24H, CH₂, **9**, **10**, **26**, **27**), 3.38 (s, 12H, O-CH₃, **1**), 3.52 (q, 2H, CH, **16**), 3.54-3.56 (m, 8H, CH₂-O, **2**) 3.64-3.71 (m, 32H, CH₂-O, **3**, **4**, **5**, **6**), 3.89 (s, 4H, CH₂-O, **29**), 4.23-4.25 (m, 8H, CH₂-O, **7**), 4.35-4.41 (m, 12H, CH₂-O, **12**, **14**), 5.91 (s, 2H, NH), 7.10 (d, 4H, Ar, **20**, *J*= 8.0 Hz), 7.18 (d, 4H, **19**, Ar, *J*= 8.0 Hz).

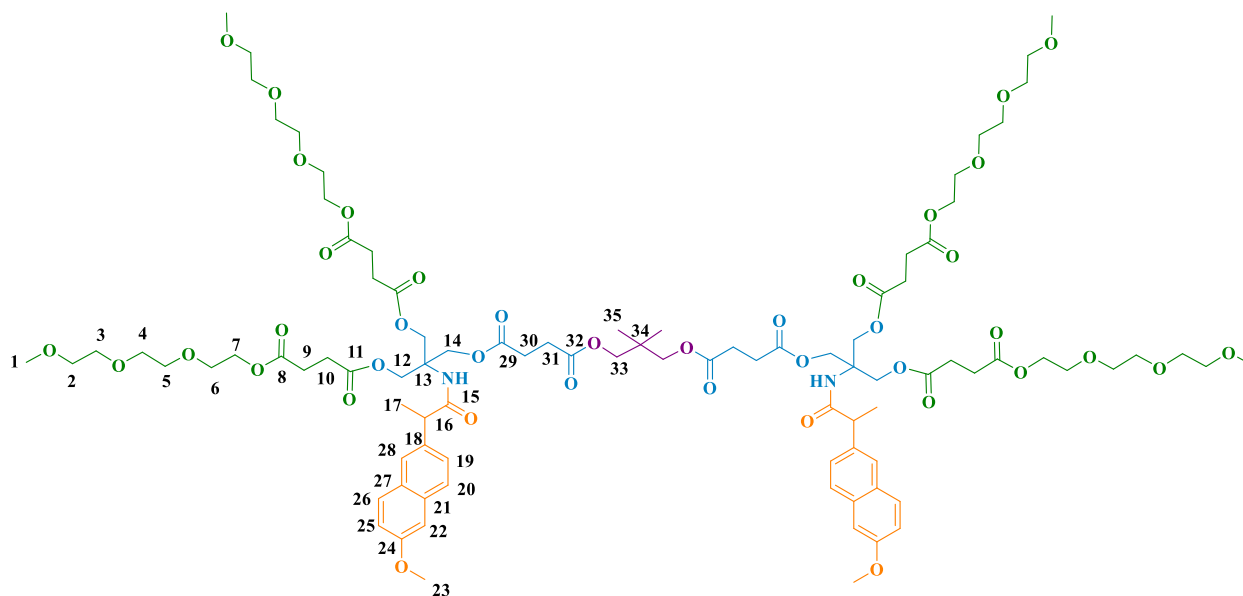
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.3 CH₃, **17**), 21.7 (CH₃, **31**), 22.4 (CH₃, **24**), 28.8 (CH₂-CO₂, **9,10, 26, 27**), 30.2 (CH, **23**), 34.7 (Cuaternario, **30**), 45.0 (CH₂, **22**), 46.9 (CH, **16**), 57.8 (Cuaternario, **13**), 59.1 (O-CH₃, **1**), 62.6 (CH₂-O, **12, 14**), 64.0 (CH₂-O, **7**), 69.0 (CH₂-O, **6**), 69.5 (CH₂-O, **29**), 70.6 (CH₂-O, **3, 4, 5**), 71.9 (CH₂-O, **2**), 127.2 (Ar, **19**), 129.5 (Ar, **20**), 138.5 (Ar_{ipso}, **21**), 140.6 (Ar_{ipso}, **18**), 171.8 (C=O_{éster}, **11, 25**), 172.0 (C=O_{éster}, **28**), 172.0 (C=O_{éster}, **8**), 174.8 (C=O, **15**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 1896.013 [M+Na]⁺.

F. M. C₉₁H₁₄₂N₂O₃₈.

Síntesis del conjugado bifuncional de **G 1.0** con naproxeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico

La síntesis del conjugado bifuncional de **G 1.0** se llevó acabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: de 0.200 g (0.021 mmol) del compuesto **46**, 0.508 g (1.92 mmol) del compuesto **52**, 0.566 g (1.92 mmol) de DPTS y 0.595 g (2.89 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) y eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (8:2) (Esquema 28).



Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 0.330 g (0.017 mmol). 82%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 333, 264, 237.

IR (ATR, cm⁻¹): 3371, 2931, 2876, 1731, 1682, 1632, 1605, 1526, 1505, 1456, 1381, 1349, 1262, 1197, 1143, 1104, 1028, 926, 853, 813, 732, 700, 672, 559, 477.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (s, 6H, CH₃, **35**), 1.53 (d, 6H, CH₃, **17**, *J* = 7.0 Hz), 2.37-2.52 (m, 24H, CH₂, **9**, **10**, **30**, **31**), 3.38 (s, 12H, O-CH₃, **1**), 3.54-3.56 (m, 8H, CH₂-O, **2**), 3.63-3.69 (m, 36H, CH, CH₂-O, **3**, **4**, **5**, **6**, **16**), 3.88 (s, 4H, CH₂-O, **33**), 3.910 (s, 6H, CH₃-O, **23**), 4.214-4.233 (m, 8H, CH₂-O, **7**), 4.331-4.402 (m, 12H, CH₂-O, **12**, **14**), 5.953 (s, 2H, NH), 7.110-7.149 (m, 4H, Ar, **25**, **26**), 7.363-7.384 (m, 2H, Ar, **22**), 7.665-7.721 (m, 6H, Ar, **19**, **20**, **28**).

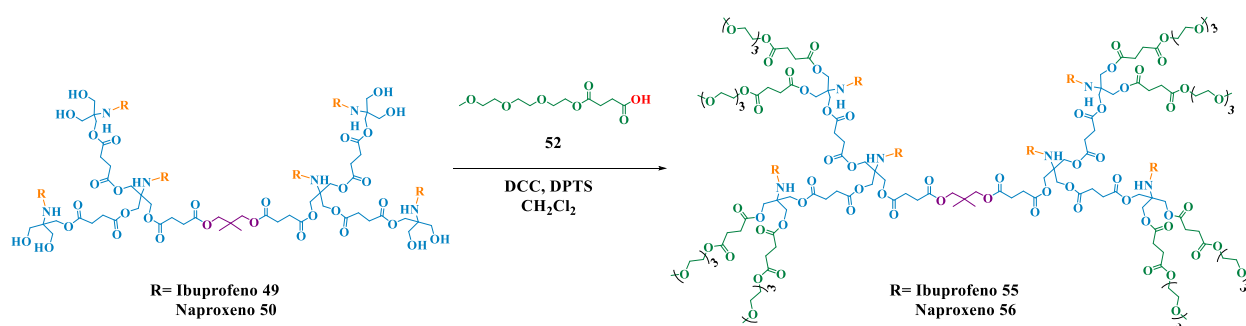
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.1 (CH₃, **17**), 21.6 (CH₃, **35**), 28.7 (CH₂-CO₂, **9**, **10**, **30**, **31**), 34.7 (Cuaternario, **34**), 47.3 (CH, **16**), 55.3 (CH₃-O, **23**), 57.9 (Cuaternario, **13**), 59.1 (O-CH₃, **1**), 62.6 (CH₂, **12**, **14**), 63.9 (CH₂-O, **7**), 69.0 (CH₂-O, **6**), 69.4 (CH₂-O, **33**), 70.6 (CH₂-O, **3**, **4**, **5**), 71.9 (CH₂-O, **2**), 105.9 (Ar, **25**), 119.2 (Ar, **26**), 126.0 (Ar, **20**), 126.1 (Ar, **19**), 127.4 (Ar, **22**), 128.9 (Ar_{ipso}, **18**), 129.2 (Ar, **28**), 133.7 (Ar_{ipso}, **21**), 136.5

(Ar_{ipso}, **27**), 157.7 (Ar-O, **24**), 171.7 (C=O, **11**, **29**), 172.0 (C=O, **32**), 172.1 (C=O, **8**),
174.8 (C=O, **15**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 1944.160 [M+Na]⁺.

F. M. C₉₃H₁₃₄N₂O₄₀.

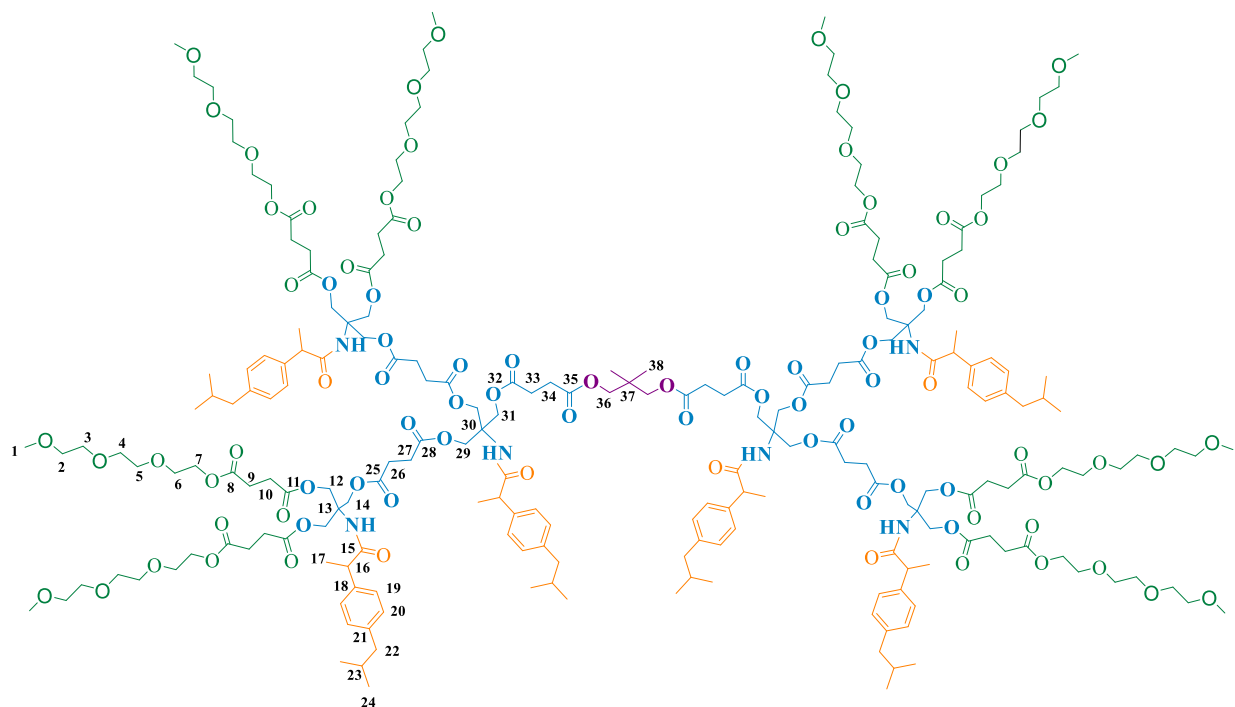
Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 2.0 con ibuprofeno y naproxeno



Esquema 29. Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 2.0 con ibuprofeno y naproxeno.

Síntesis del conjugado bifuncional de G 2.0 con ibuprofeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico

La síntesis del conjugado bifuncional de G 2.0 se llevó acabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: de 0.150 g (0.0061 mmol) del compuesto **49**, 0.194 g (0.073 mmol) del compuesto **52**, 0.216 g (0.073 mmol) de DPTS y 0.227 g (1.1 mmol) de DCC El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla AcOEt/hexano (7:3) y eluyendo el producto con AcOEt (Esquema 29).



Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 0.192 g (0.043 mmol). 71%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 232.

IR (ATR, cm⁻¹): 3343, 2953, 2927, 2869, 1733, 1682, 1512, 1464, 1411, 1381, 1350, 1241, 1142, 1028, 938, 850, 800, 551.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.88-89 (m, 36H, CH₃, **24**), 0.96 (s, 6H, CH₃, **38**), 1.44-144 (m, 18H, CH₃, **17**), 1.83 (m, 6H, CH, **16**), 2.42-2.44 (m, 12H, CH₂, **22**), 2.49-2.61 (m, 56H, CH₂, **9, 10, 26, 27, 33, 34**), 3.38 (s, 24H, O-CH₃, **1**), 3.51-3.56 (m, 22H, CH, CH₂-O, **2, 16**), 3.64-3.71 (m, 64H, CH₂-O, **3, 4, 5, 6**), 3.90 (s, 4H, CH₂-O, **36**), 4.23-4.25 (m, 16H, CH₂-O, **7**), 4.34-4.41 (m, 36H, CH₂-O, **12, 14, 29, 31**), 5.95 (sa, 6H, NH), 7.09-7.11 (m, 12H, Ar, **20**), 7.180-7.196 (m, 12H, Ar, **19**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.3 (CH₃, **17**), 21.6 (CH₃, **38**), 22.4 (CH₃, **24**), 28.8 (CH₂, **9,10, 26, 27, 33, 34**), 30.2 (CH, **23**), 34.7 (Cuaternario, **37**), 45.0 (CH₂, **22**), 46.9 (CH, **16**), 57.7 (Cuaternario, **13, 30**), 59.0 (O-CH₃, **1**), 62.7 (CH₂-O, **12, 14, 29, 31**), 64.0

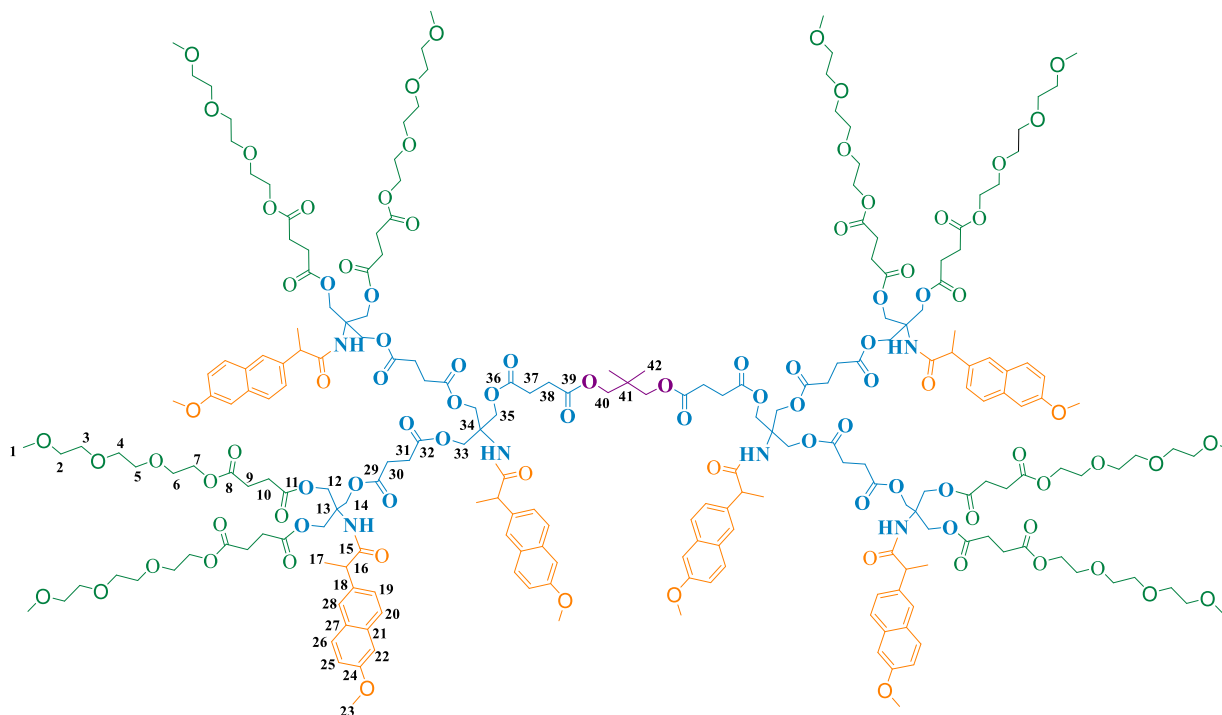
(CH₂-O, **7**), 69.0 (CH₂-O, **6**), 69.5 (CH₂-O, **36**), 70.6 (CH₂-O, **3**, **4**, **5**), 71.9 (CH₂-O, **2**), 127.2 (Ar, **19**), 129.5 (Ar, **20**), 138.5 (Ar_{ipso}, **21**), 140.6 (Ar_{ipso}, **18**), 171.8 (C=O_{éster}), 171.6 (C=O_{éster}), 171.7 (C=O_{éster}), 171.8 (C=O_{éster}), 171.9 (C=O_{éster}), 172.1 (C=O_{éster}), 172.2 (C=O_{éster}), 174.8 (C=O, **15**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 4451.054 [M+Na]⁺.

F. M. C₂₁₉H₃₃₀N₆O₈₆.

Síntesis del conjugado bifuncional de G 2.0 con naproxeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico

La síntesis del conjugado bifuncional de G 2.0 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general, utilizando las siguientes cantidades: de 0.150 g (0.0058 mmol) del compuesto **50**, 0.183 g (0.069 mmol) del compuesto **52**, 0.204 g (0.069 mmol) de DPTS y 0.214 g (1.04 mmol) de DCC. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla AcOEt/hexano (7:3) y eluyendo el producto con AcOEt (Esquema 29).



Aspecto físico: Líquido amarillo.

Rendimiento: 0.190 g (0.0042 mmol). 72%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 333, 264, 239.

IR (ATR, cm⁻¹): 3369, 2931, 2876, 1732, 1681, 1632, 1605, 1528, 1505, 1462, 1410, 1381, 1350, 1262, 1209, 1142, 1027, 926, 853, 813, 747, 672, 559, 476.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (s, 6H, CH₃, **42**), 1.52-1.53 (m, 18H, CH₃, **17**), 2.19-2.51 (m, 56H, CH₂, **9, 10, 30, 31, 37, 38**), 3.37 (s, 24H, O-CH₃, **1**), 3.53-3.56 (m, 16H, CH₂-O, **2**), 3.63-3.69 (m, 72H, CH, CH₂-O, **3, 4, 5, 6, 16**), 3.88-3.89 (m, 22H, CH₂-O, CH₃-O, **23, 40**), 4.21-4.23 (m, 16H, CH₂-O, **7**), 4.31-4.44 (m, 36H, CH₂-O, **12, 14, 33, 35**), 5.98 (sa, 6H, NH), 7.10-7.14 (m, 12H, Ar, **25, 26**), 7.36-7.38 (m, 6H, Ar, **22**), 7.658-7.709 (m, 18H, Ar, **19, 20**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.1 (CH₃, **17**), 21.6 (CH₃, **42**), 28.6(CH₂, **9, 10, 30, 31, 37, 38**), 34.7 (Cuaternario, **41**), 47.2 (CH, **16**), 55.3 (CH₃-O, **23**), 57.9 (Cuaternario, **13, 34**), 59.0 (O-CH₃, **1**), 62.7 (CH₂, **12, 14, 33, 35**), 63.9 (CH₂-O, **7**), 69.0 (CH₂-O, **6**), 69.5 (CH₂-O, **40**), 70.5 (CH₂-O, **3, 4, 5**), 71.9 (CH₂-O, **2**), 105.9 (Ar, **25**), 119.1 (Ar, **26**), 126.0 (Ar, **20**), 126.1 (Ar, **19**), 127.4 (Ar, **22**), 128.9 (Ar_{ipso}, **18**), 129.2 (Ar, **28**), 133.7 (Ar_{ipso}, **21**), 136.5 (Ar_{ipso}, **27**), 157.7 (Ar-O, **24**), 171.6 (C=O_{éster}), 171.8 (C=O_{éster}), 172.1 (C=O_{éster}), 172.2 (C=O_{éster}), 174.7 (C=O, **15**).

EM MALDI-TOF (*m/z*): 4595.077 [M+1]⁺.

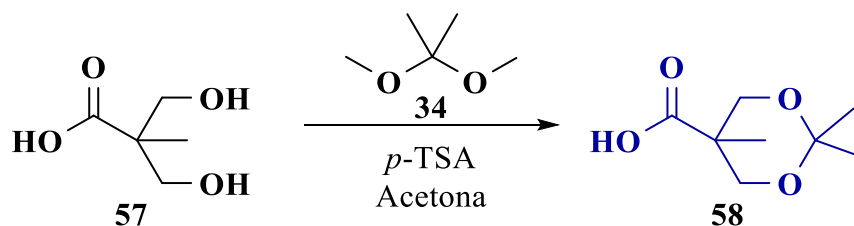
F. M. C₂₂₅H₃₀₆N₆O₉₂.

5.4 Síntesis de dendrímeros Janus con ibuprofeno y clorambucilo

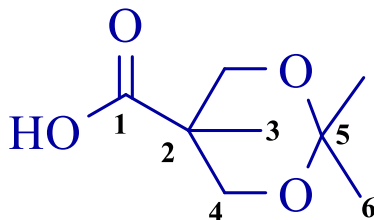
5.4.1. Síntesis de los dendrones con bis-MPA

Síntesis del bis-MPA protegido

En un matraz de fondo redondo, se colocaron 3.000 g (22.3 mmol) de ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA) **57** en 35 mL de acetona seca y se dejó en agitación por 10 minutos. Después se adicionaron 0.300 g (1.74 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico y 4.1 mL (33.3 mmol) de 2,2- dimetoxipropano **34**. La reacción se dejó en agitación a T.A. por una noche. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionaron 2.8 g de NaHCO₃ y se dejó en agitación por 20 minutos más. El disolvente fue evaporado a presión reducida a temperatura ambiente, el remanente se disolvió en AcOEt y se realizaron lavados con agua (3x20 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del producto (Esquema 30).



Esquema 30. Síntesis del Bis-MPA protegido **58**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 230.

IR (ATR, cm⁻¹): 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 ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.22 (s, 3H, CH₃, **3**), 1.42 (s, 3H, CH₃, **6**), 1.45 (s, 3H, CH₃, **6**), 3.67 (d, 2H, CH₂-O, **4**, *J*= 11.6 Hz), 4.18 (d, 2H, CH₂-O, **4**, *J*= 12 Hz).

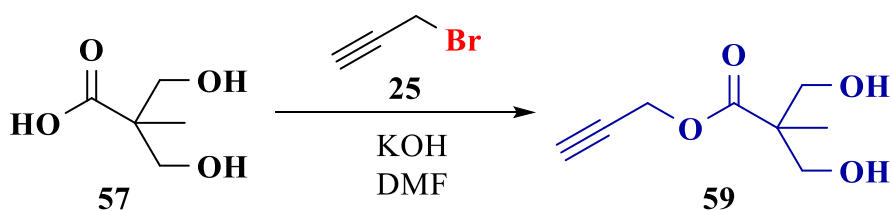
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 18.4 (CH₃, **3**), 21.9 (CH₃, **6**), 25.3 (CH₃, **6**), 41.7 (Cuaternario, **2**), 65.9 (CH₂-O, **4**), 98.4 (Cuaternario, **5**), 180.0 (C=O, **1**).

Masas (DART m/z): 175 [M+H⁺].

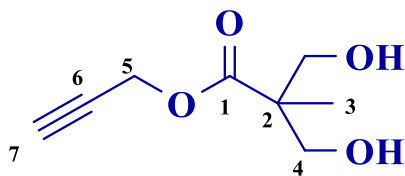
F. M. C₈H₁₄O₄.

Síntesis del éster propargílico del bis-MPA

En un matraz de fondo redondo, 3.000 g (22.3 mmol) del ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA) **57** e 1.380 g (24.6 mmol) de hidróxido de potasio fueron disueltos en 15 mL de DMF. La reacción se agitó durante 1.5 h a 100 °C, posteriormente se adicionaron gota a gota 4.1 mL de bromuro de propargilo **25** 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 (3x30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el diclorometano se eliminó a vacío obteniéndose un líquido marrón (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis del éster propargílico del bis-MPA **59**.



Aspecto físico: Líquido viscoso amarillo.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 236. **IR (ATR, cm⁻¹):** 3388, 3288, 2936, 2880, 2124, 1730, 1655, 1437, 1411, 1387, 1254, 1212, 1120, 1098, 1038, 994, 930, 864, 661, 566.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.11 (s, 3H, CH₃, **3**), 2.51 (t, 1H, CH, **7**, *J*= 2.4 Hz), 3.01 (sa, 2H, OH), 3.73 (d, 2H, CH₂-O, **4**, *J*= 10.8 Hz), 3.92 (d, 2H, CH₂-O, **4**, *J*= 10.8 Hz), 4.76 (d, 2H, O-CH₂, **5**, *J*= 2.4 Hz).

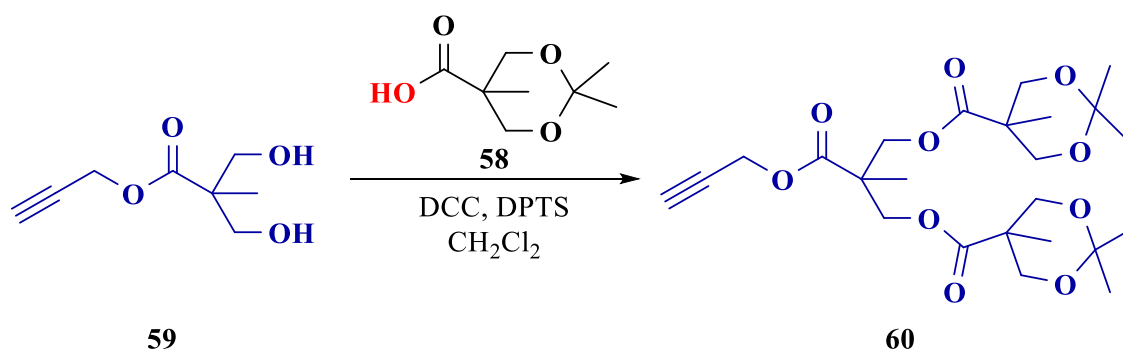
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 17.0 (CH₃, **3**), 49.4 (Cuaternario, **2**), 52.5 (O-CH₂, **5**), 67.7 (CH₂-O, **4**), 75.3 (CH, **7**), 77.4 (C≡CH, **6**), 175.1 (C=O, **1**).

Masas (DART m/z): 173 [M⁺ + H⁺].

F. M. C₈H₁₂O₄.

Síntesis del dendrón protegido de bis-MPA de G 2.0

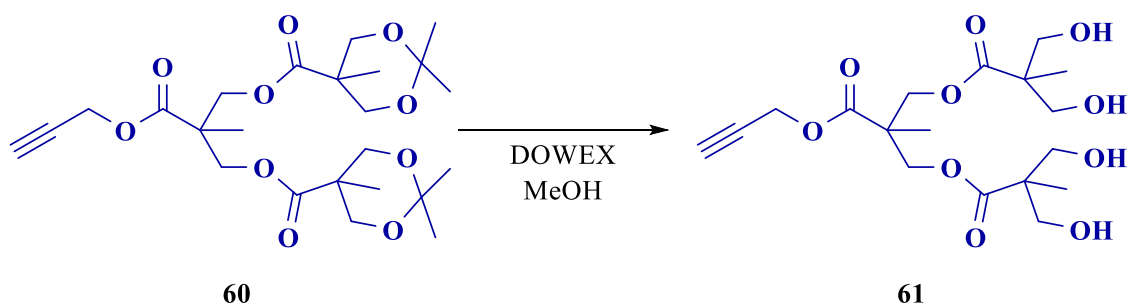
A una disolución de 0.400 g (2.32 mmol) del compuesto **59**, 0.808 g (4.64 mmol) del compuesto **58** y 1.366 g (4.64 mmol) de DPTS en 5 mL de diclorometano se adicionaron 0.438 g (6.96 mmol) de DCC, la mezcla se agitó a T.A. por una noche. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración. El filtrado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x15 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del producto, Esquema 32.



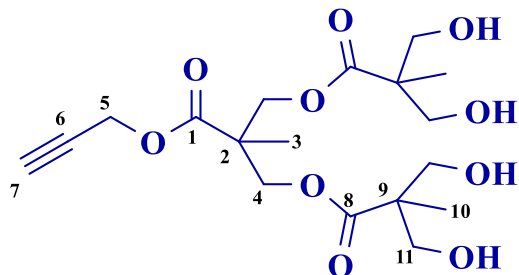
Esquema 32. Síntesis del dendrón protegido de bis-MPA de G 2.0 **60**.

Síntesis del dendrón desprotegido del bis-MPA de G 2.0

En un matraz de fondo redondo, 0.770 g (1.59 mmol) del compuesto **60** se disolvieron en 15 mL de MeOH y se adicionaron 0.510 g de DOWEX[®] 50WX8. La reacción se dejó en agitación a 80 °C por 5h. La mezcla de reacción fue filtrada para retirar la resina y el disolvente del filtrado fue evaporado a presión reducida para dar un líquido ligeramente amarillo. El compuesto fue purificado por columna, empezando la elución con una mezcla AcOEt/Hexano 70:30 y eluyendo el producto con AcOEt (Esquema 33).



Esquema 33. Síntesis del dendrón desprotegido del bis-MPA de G 2.0 **61**.



Aspecto físico: Líquido viscoso amarillo.

Rendimiento: 600 mg (1.48 mmol). 93.0%

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 231.

IR (ATR, cm⁻¹): 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 ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.07 (s, 6H, CH₃, **10**), 1.33 (s, 3H, CH₃, **3**), 2.52 (t, 1H, CH, **7**, *J* = 2.4 Hz), 3.46 (sa, 4H, OH), 3.68-3.72 (m, 4H, CH₂-O, **11**), 3.81-3.85 (m, 4H, CH₂-O, **11**), 4.29 (m, 2H, O-CH₂, **4**, *J* = 10.8 Hz), 4.44 (d, 2H, CH₂-O, **4**, *J* = 11.2 Hz), 4.75 (d, 2H, O-CH₂, **5**, *J* = 2.4 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 17.1 (CH₃, **10**), 18.0 (CH₃, **3**), 46.4 (Cuaternario, **3**), 49.8 (Cuaternario, **9**), 52.8 (O-CH₂, **5**), 64.7 (CH₂-O, **11**), 67.4 (CH₂, **4**), 75.5 (CH, **7**), 77.4 (C≡CH, **6**), 172.3 (C=O, **1**), 175.1 (C=O, **8**).

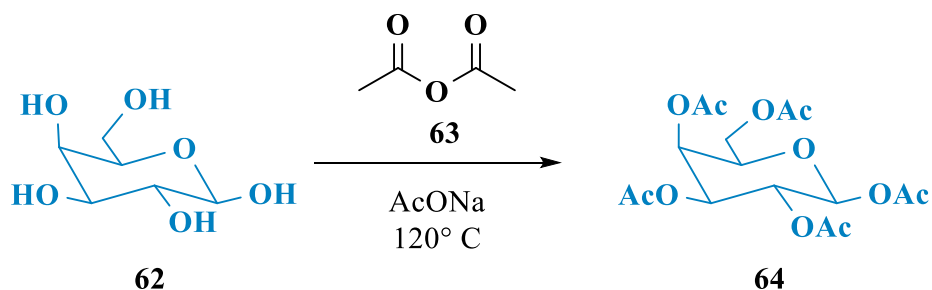
Masas (DART m/z): 405 [M+H⁺].

F. M. C₁₈H₂₈O₁₀.

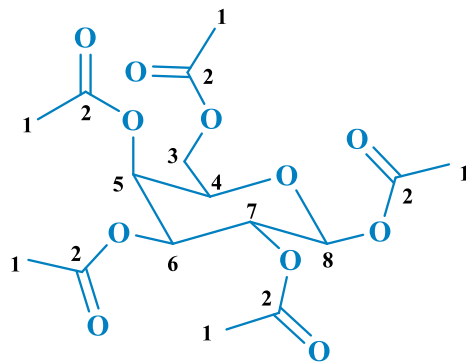
5.4.2. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa

Síntesis del derivado acetilado de la galactosa

En matraz de fondo redondo se colocaron 50 mL de anhídrido acético y se adicionaron 2.5 g (30 mmol) de acetato de sodio, la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min, posteriormente, 5.000 g (28 mmol) de D-galactosa fueron adicionados y se calentó a 120° C por una hora. La mezcla se dejó enfriar a T.A. y se agregó NaHCO₃ pH = 7. El producto fue extraído con CH₂Cl₂, el disolvente fue evaporado a presión reducida, el remanente fue colocado en una mezcla de éter dietílico, hexano y etanol y se dejó reposar por una noche. El sólido formado fue separado por filtración a vacío y se recrystalizó en EtOH para la obtención del producto puro (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis del derivado acetilado de la galactosa 64.



Aspecto físico: Sólido blanco.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 230.

IR (ATR, cm⁻¹): 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 ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.99 (s, 3H, CH₃, **1**), 2.05 (s, 6H, CH₃, **1**), 2.13 (s, 3H, CH₃, **1**), 2.17 (s, 3H, CH₃, **1**), 4.04-4.08 (m, 1H, CH, **4**), 4.10-4.19 (m, 2H, CH₂, **11**), 5.07-5.10 (dd, 1H, CH, **6**, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz), 5.32-5.36 (dd, 1H, CH, **7**, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 5.43-5.43 (m, 1H, CH, **5**), 5.69-5.71 (d, 1H, CH, **8**, $J = 8.4$ Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 20.5-20.8 (CH₃), 61.0 (CH₂, **3**), 66.8 (CH, **5**), 67.9 (CH, **7**), 70.8 (CH, **6**), 71.8 (CH, **4**), 92.2 (CH, **8**), 169.0 (C=O, **2**), 169.4 (C=O, **2**), 170.0 (C=O, **2**), 170.1 (C=O, **2**), 170.4 (C=O, **2**).

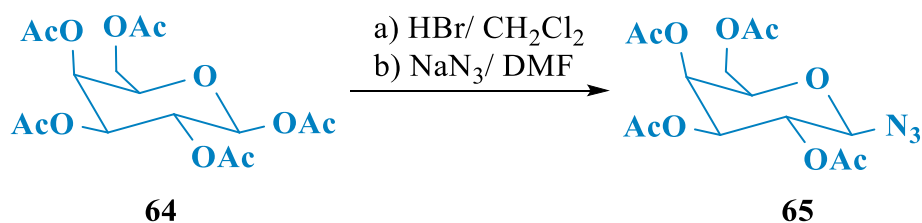
Masas (DART m/z): 408 [M+H₂O].

F. M. C₁₆H₂₂O₁₁.

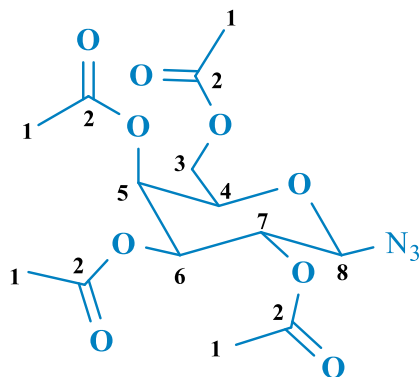
Síntesis del derivado acetilado con azida de la galactosa

A una disolución a 0° C de 2.000 g (5.12 mmol) de la galactosa acetilada **64** en 15 mL de diclorometano anhidro se adicionaron gota a gota 3.4 mL de HBr en ácido acético en un lapso de 5 minutos, la reacción se agitó a la misma temperatura por 30 minutos más y después a T. A. por 3 h. Posteriormente, se adicionaron 40 mL de una solución de NaHCO₃ saturada y se dejó reposar por 10 minutos. La fase orgánica fue recolectada y se realizaron lavados con lavó una solución saturada de NaHCO₃ (2x30 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con NaSO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado, obteniéndose el compuesto halogenado.

En matraz de fondo redondo, 2.061 g (5.01 mmol) del compuesto halogenado se disolvieron en 10 mL de DMF) y se adicionaron 0.423 g (6.51 mmol) de azida de sodio y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. El disolvente fue evaporado a presión reducida y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con agua (3x15mL) y salmuera (3 x 10 mL). Finalmente, la fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del producto (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis del derivado acetilado con azida de la galactosa **65**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 272, 230.

IR (ATR, cm⁻¹): 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 ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.99 (s, 3H, CH₃, **1**), 2.07 (s, 3H, CH₃, **1**), 2.09 (s, 3H, CH₃, **1**), 2.17 (s, 3H, CH₃, **1**), 3.99-4.03 (m, 1H, CH, **4**), 4.13-5.21 (m, 2H, CH₂, **3**), 4.59-4.61 (d, 1H, CH, **16**, *J* = 8.8 Hz), 5.04 (dd, 1H, CH, **6**, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 3.6 Hz), 5.14-5.19 (m, 1H, CH, **7**), 5.42-5.43 (m, 1H, CH, **5**).

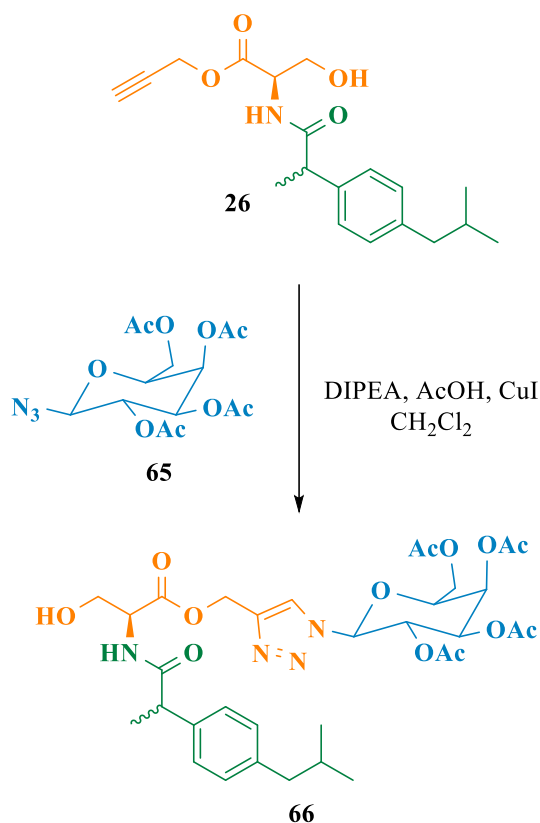
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 20.7 (CH₃, **1**), 61.2 (CH₂, **3**), 66.9 (CH, **5**), 68.1 (CH, **7**), 70.7 (CH, **6**), 72.9 (CH, **4**), 88.3 (CH, **8**), 169.4 (C=O, **2**), 170.0 (C=O, **2**), 170.1 (C=O, **2**), 170.4 (C=O, **2**).

Masas (DART m/z): 391 [M+H₂O].

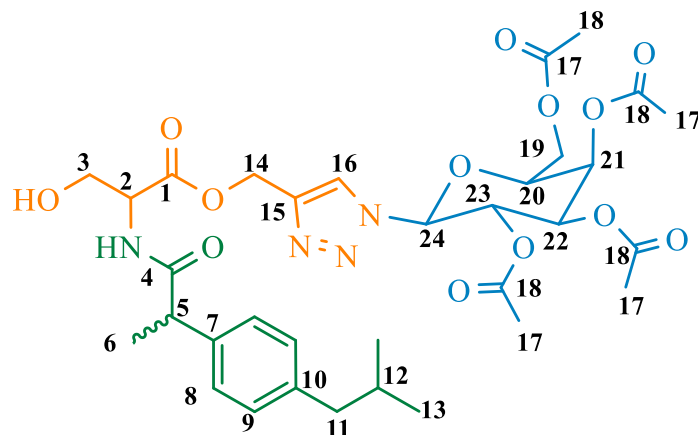
F. M. C₁₄H₁₉N₃O₉.

Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa

A una disolución de 0.080 (0.42 mmol) g de CuI, 0.15 mL (0.86 mmol) de DIPEA y 0.05 mL (0.86 mmol) de AcOH glacial en 10 mL de CH₂Cl₂ se adicionaron 1.400 g (4.22 mmol) del compuesto **26** y 1.570 g (4.2 mmol) del compuesto **65**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de amoníaco acuoso (4 x 5mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto se purificó por columna, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/ hexano (60:40) (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa **66**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 2.44 g (3.46 mmol). 82.3%

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 264, 231.

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

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.87-0.89 (m, 6H, CH₃, **13**), 1.46-1.54 (m, 3H, CH₃, **6**), 1.79-1.87 (m, 4H, CH, CH₃, **12**, **17**), 2.00 (s, 3H, CH₃, **17**), 2.05 (s, 3H, CH₃, **17**), 2.25 (s, 3H, CH₃, **17**), 2.43-2.46 (m, H, CH₂, **11**), 3.58-3.78 (m, 2H, CH, CH₂, **5**, **3**), 3.92-3.95 (m, 1H, CH₂, **3**), 4.13-4.24 (m, 3H, CH₂, CH, **19**, **20**), 4.61-4.67 (m, 1H, CH, **2**), 5.104 (dd, 1H, *J*₁= 12.8 Hz, *J*₂= 9.2 Hz, CH₂-O, **14**), 5.24 (m, 1H, CH, **22**), 5.34-5.39 (m, 1H, CH, **23**), 5.49-5.58 (m, 2H, CH, CH₂-O, **14**, **21**), 5.78-5.80 (m, 1H, CH, **24**), 6.40-6.45 (m, 1H, NH), 7.09-7.14 (m, 2H, Ar, **9**), 7.21-7.25 (m, 2H, Ar, **8**), 7.88-7.95 (m, 1H, Ar, **16**).

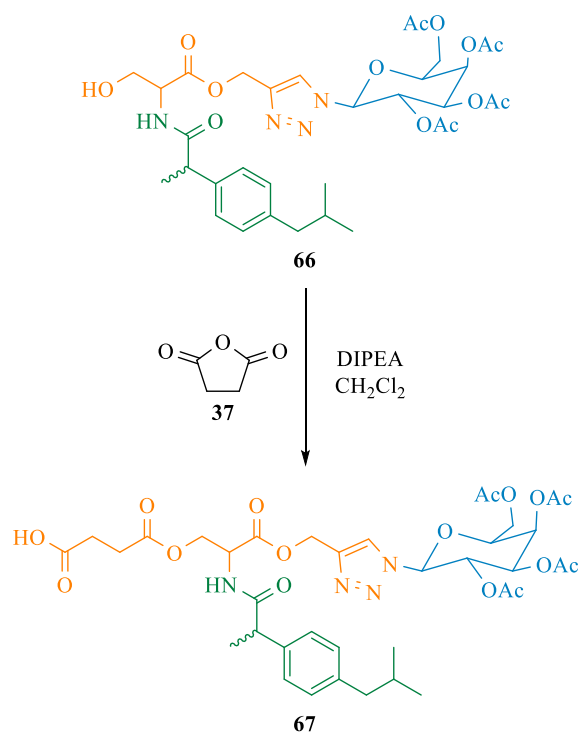
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 18.7 (CH₃, **6**), 20.2 (CH₃, **17**), 20.5 (CH₃, **17**), 20.6 (CH₃, **17**), 20.7 (CH₃, **17**), 22.4 (CH₃, **13**), 30.2 (CH, **12**), 45.0 (CH₂, **11**), 46.6 (CH, **5**), 54.5 (CH, **2**), 57.8 (O-CH₂, **14**), 61.2 (CH₂, **19**), 62.5 (CH₂-O, **3**), 66.7 (CH, **21**), 68.7 (CH, **23**), 70.2 (CH, **22**), 74.3 (CH, **20**), 86.4 (CH, **24**), 122.7 (Ar, **16**), 127.2 (Ar, **8**), 129.6 (Ar, **9**), 138.3 (Ar_{ipso}, **10**), 140.7 (Ar_{ipso}, **7**), 143.3 (Ar_{ipso}, **15**), 169.7 (C=O, **18**), 170.0 (C=O, **18**), 170.2 (C=O, **18**), 170.4 (C=O, **18**), 170.7 (C=O, **1**), 174.7 (C=O, **4**).

Masas (DART m/z): 705 [M+H].

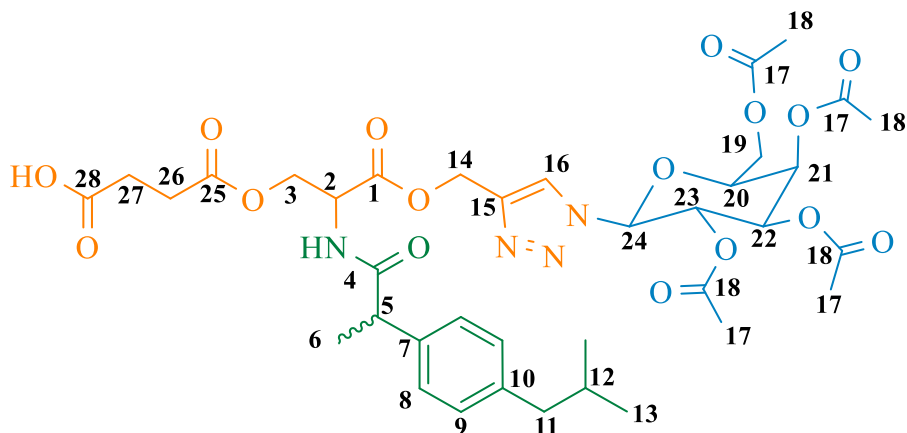
F. M. C₃₃H₄₄N₄O₁₃.

Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno, galactosa y anhídrido succínico

En un matraz de fondo redondo, 2.400 g (3.40 mmol) del compuesto **66** en 10 mL diclorometano y se adicionaron 0.681 g mg (6.80 mmol) de anhídrido succínico, 1.2 mL (6.80 mmol) de DIPEA y la reacción se dejó en agitación por una noche. El disolvente fue evaporado a vacío y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con salmuera (4x10 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto fue purificado por columna, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (60:40) (Esquema 37).



Esquema 37. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno, galactosa y anhídrido succínico **67**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 2.08 g (2.58 mmol). 75.8%

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 232.

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

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.88-0.91 (m, 6H, CH₃, **13**), 1.45-1.50 (m, 3H, CH₃, **6**), 1.81-1.89 (m, 4H, CH, CH₃, **12**, **17**), 2.02 (s, 3H, CH₃, **17**), 2.05 (sa, 3H, CH₃, **17**), 2.23 (s, 3H, CH₃, **17**), 2.40-2.61 (m, 6H, CH₂, **11**, **26**, **27**), 3.66-3.64 (m, 1H, CH, **5**), 4.14-4.33 (m, 4H, CH₂, CH, **3**, **19**, **20**), 4.39-4.43 (m, 1H, CH₂, **3**), 4.85-4.92 (m, 1H, CH, **2**), 5.21-5.32 (m, 2H, CH₂, CH, **14**, **22**), 5.50-5.56 (m, 2H, CH, **21**, **23**), 5.84-5.87 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, CH, **24**), 6.43-6.47 (m, 1H, NH), 7.08-7.12 (m, 2H, Ar, **9**), 7.18-7.22 (m, 2H, Ar, **7**), 7.91-7.95 (d, 1H, Ar, **16**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 18.3 (CH₃, **6**), 20.2 (CH₃, **17**), 20.5 (CH₃, **17**), 20.7 (CH₃, **17**), 22.4 (CH₃, **13**), 29.0 (CH₂, **26**), 29.3 (CH₂, **27**), 30.2 (CH, **12**), 45.0 (CH₂, **11**), 46.3 (CH, **5**), 51.7 (CH, **2**), 58.3 (CH₂, **14**), 61.2 (CH₂, **19**), 64.0 (CH₂, **3**), 66.8 (CH, **21**), 68.0 (CH, **23**), 70.6 (CH, **22**), 74.2 (CH, **20**), 86.4 (CH, **24**), 122.6 (Ar, **16**), 127.3 (Ar, **8**), 129.5 (Ar, **9**), 138.2 (Ar_{ipso}, **11**), 140.7 (Ar_{ipso}, **7**), 142.3 (Ar_{ipso}, **15**), 169.1 (C=O, **1**),

169.3 (C=O, **18**), 170.0 (C=O, **18**), 170.5 (C=O, **18**), 171.1 (C=O, **18**), 174.5 (C=O, **4**),
174.6 (C=O, **24**), 174.8 (C=O, **27**).

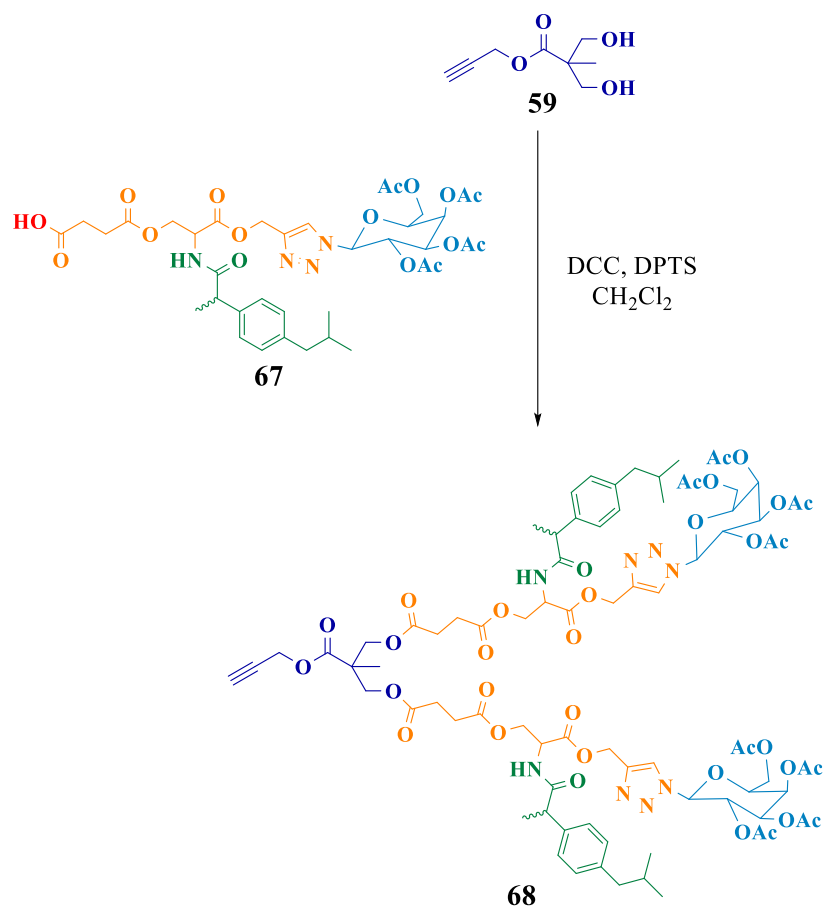
Masas (DART m/z): 805 [M⁺].

F. M. C₃₇H₄₈N₄O₁₆.

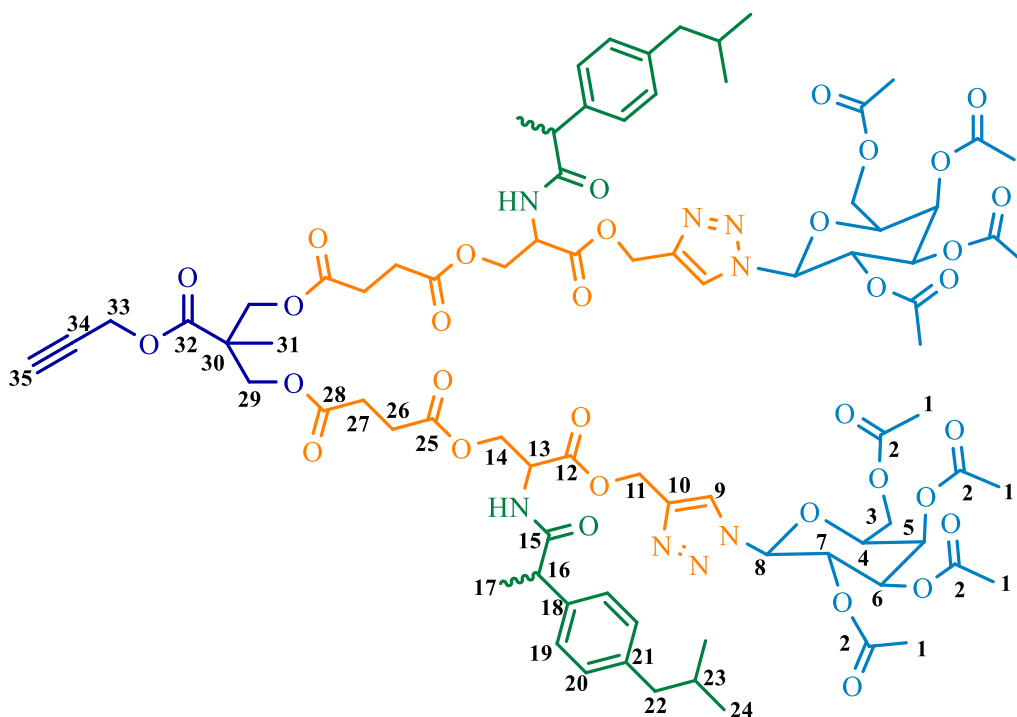
5.4.3. Síntesis de los dendrones bifuncionales con bis-MPA

Síntesis del dendrón bifuncional con bis-MPA de G 1.0

A una disolución de 0.053 g (0.31 mmol) del compuesto **59**, 0.500 g (0.62 mmol) del compuesto **67** y 0.183 g (0.62 mmol) de DPTS en 10 mL de diclorometano se adicionaron 0.192 g (0.93 mmol) de DCC, la mezcla se agitó a T.A. por una noche. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración. El filtrado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x15 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del producto (Esquema 38).



Esquema 38. Síntesis del dendrón bifuncional con Bis-MPA de G 1.0 68.



Aspecto físico: Sólido blanco.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 264, 230.

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

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.88-0.89 (m, 12H, CH₃, **24**), 1.251-1.27 (m, 3H, CH₃, **31**), 1.45-1.51 (m, 6H, CH₃, **17**), 1.81-1.87 (m, 8H, CH, CH₃, **1**, **23**), 2.01-2.06 (m, 12H, CH₃, **1**), 2.24 (s, 6H, CH₃, **1**), 2.407-2.569 (m, 13H, CH₂, CH, **22**, **26**, **27**, **35**), 3.58-3.64 (m, 2H, CH, **16**), 4.13-4.43 (m, 14H, CH₂, CH, **3**, **4**, **14**, **29**), 4.72-4.72 (m, 2H, CH₂, **33**), 4.82-4.86 (m, 2H, CH, **13**), 5.20-5.34 (m, 4H, CH₂, CH, **11**, **6**), 5.51-5.56 (m, 4H, CH, **5**, **7**), 5.84-5.87 (m, 2H, CH, **8**), 6.38-6.49 (m, 2H, NH), 7.09-7.13 (m, 4H, Ar, **20**), 7.19-7.24 (m, 4H, Ar, **19**), 7.87-7.93 (m, 2H, Ar, **9**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 17.6 (CH₃, **31**), 18.5 (CH₃, **17**), 20.2 (CH₃, **1**), 20.5 (CH₃, **1**), 20.7 (CH₃, **1**), 22.4 (CH₃, **24**), 28.6 (CH₂, **26**), 28.7 (CH₂, **27**), 30.2 (CH, **23**), 45.0 (CH₂, **22**), 46.3 (CH, **16**), 46.3 (Cuaternario, **30**), 51.7 (CH, **13**), 52.7 (CH₂, **33**),

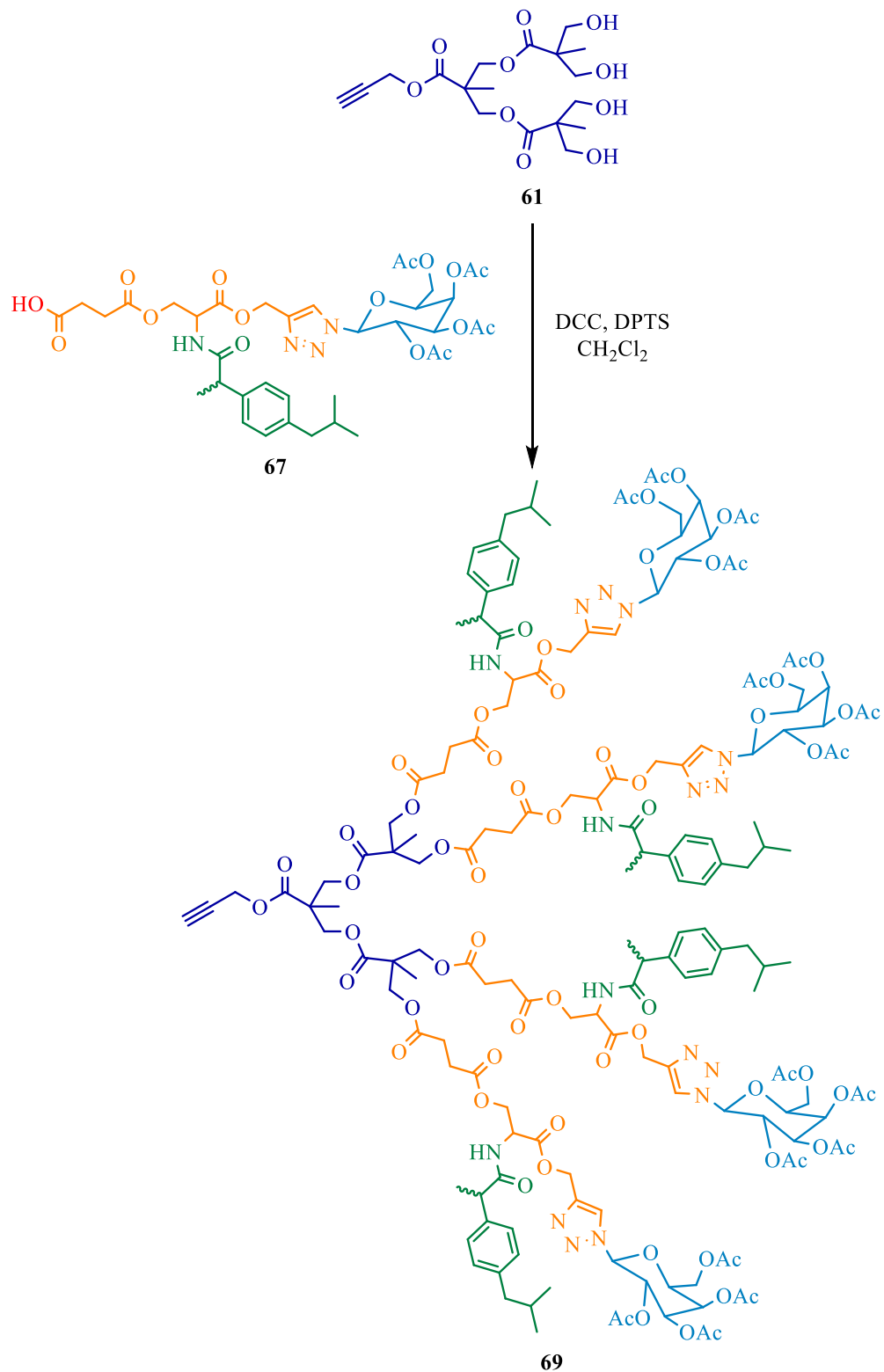
58.6 (CH₂, **11**), 61.2 (CH₂, **3**), 63.6 (CH₂, **14**), 65.6 (CH₂, **29**), 66.8 (CH, **5**), 67.9 (CH, **7**), 70.7 (CH, **6**), 74.1 (CH, **4**), 75.5 (CH, **35**), 77.2 (C≡CH, **34**), 86.3 (CH, **8**), 122.6 (Ar, **9**), 127.4 (Ar, **19**), 129.5 (Ar, **20**), 138.0 (Ar_{ipso}, **21**), 140.7 (Ar_{ipso}, **18**), 142.7 (Ar_{ipso}, **10**), 169.2 (C=O, **1**), 169.8 (C=O, **1**), 170.0 (C=O, **1**), 170.4 (C=O, **1**), 171.6 (C=O, **28**), 171.7 (C=O, **12**), 171.9 (C=O, **32**), 174.3 (C=O, **25**), 174.5 (C=O, **15**).

Masas (MALDI-TOF): 1747 [M⁺].

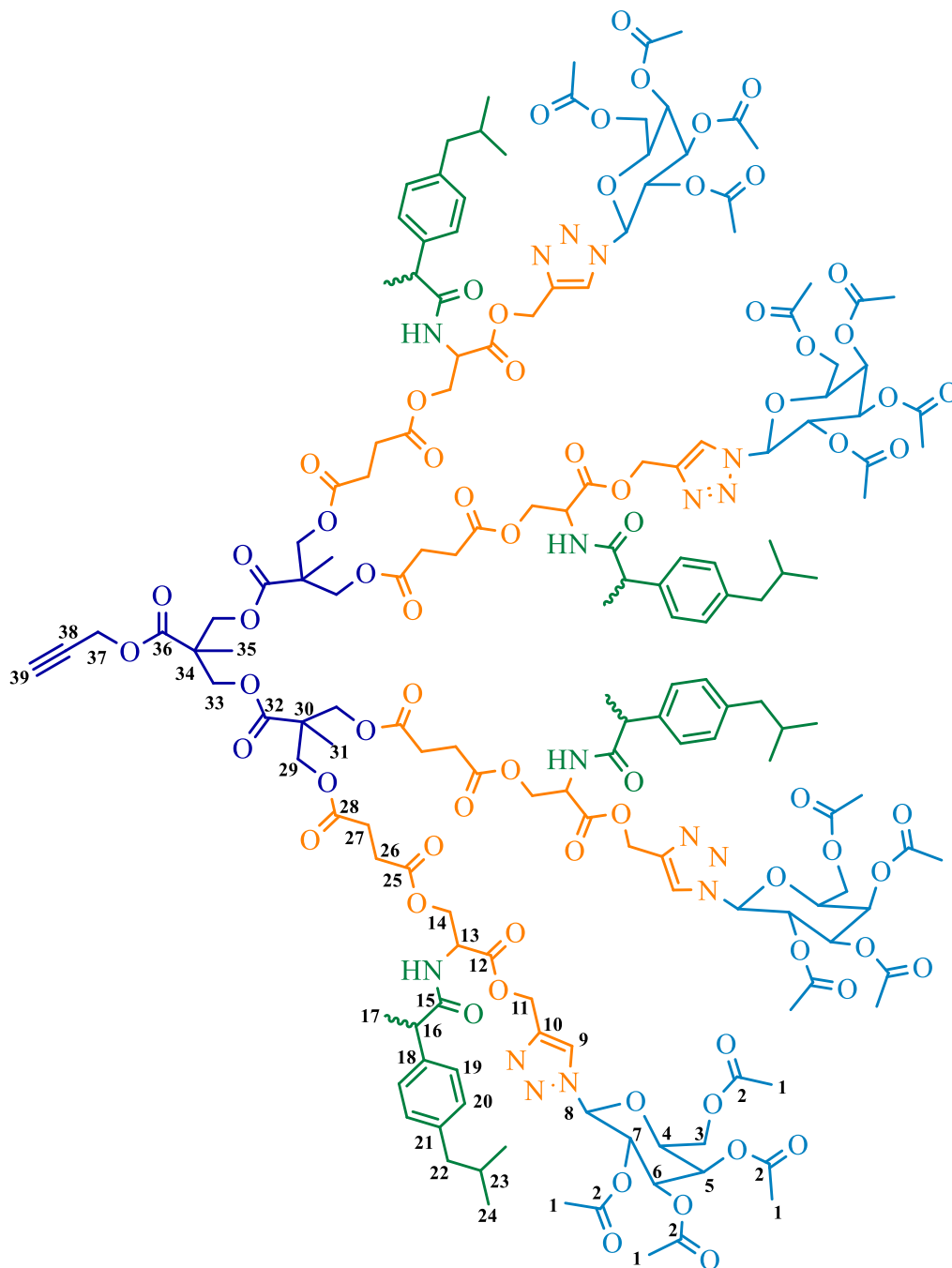
F. M. C₈₂H₁₀₄N₈O₃₄.

Síntesis del dendrón bifuncional con bis-MPA de G 2.0

A una disolución de 0.050 g (0.123 mmol) del compuesto **61**, 0.600 g (0.745 mmol) del compuesto **67** y 0.219 g (0.745 mmol) de DPTS en 10 mL de diclorometano se adicionaron 0.230 g (1.11 mmol) de DCC, la mezcla se agitó a T.A. por una noche. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado a presión reducida, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración a vacío. El filtrado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x15 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del producto (Esquema 39).



Esquema 39. Síntesis del dendrón bifuncional con Bis-MPA de G 2.0 69.



Aspecto físico: Sólido blanco.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 232.

IR (ATR, cm^{-1}): 3329, 2957, 1738, 1675, 1512, 1461, 1367, 1211, 1147, 1044, 953, 923, 848, 651, 589, 550, 496.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 0.88-0.91 (m, 24H, CH_3 , **24**), 1.24-1.29 (m, 9H, CH_3 , **31**, **35**), 1.45-1.49 (m, 12H, CH_3 , **17**), 1.79-1.89 (m, 16H, CH, CH_3 , **1**, **23**), 2.02-2.05 (m, 24H, CH_3 , **1**), 2.23 (s, 12H, CH_3 , **1**), 2.44-2.61 (m, 25H, CH_2 , CH, **24**, **26**, **27**, **39**), 3.57-3.64 (m, 4H, CH, **16**), 4.13-4.46 (m, 32H, CH_2 , CH, **3**, **4**, **14**, **33**, **29**), 4.72-4.72 (m, 2H, CH_2 , **37**), 4.81-4.92 (m, 4H, CH, **13**), 5.19-5.34 (m, 12H, CH_2 , CH, **6**, **11**), 5.50-5.87 (m, 8H, CH, **5**, **7**), 5.85-5.87 (m, 4H, CH, **8**), 6.37-6.48 (m, 4H, NH), 7.09-7.13 (m, 8H, Ar, **20**), 7.18-7.24 (m, 8H, Ar, **19**), 7.87-7.96 (m, 4H, CH, **9**).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 17.8 (CH_3 , **31**, **35**), 18.3 (CH_3 , **17**), 20.2 (CH_3 , **1**), 20.5 (CH_3 , **1**), 20.7 (CH_3 , **1**), 22.4 (CH_3 , **24**), 28.7 (CH_2 , **26**), 29.0 (CH_2 , **26**), 29.3 (CH_2 , **27**), 30.2 (CH, **23**), 45.0 (CH_2 , **22**), 46.3 (CH, **16**), 46.4 (Cuaternario, **34**), 46.7 (Cuaternario, **30**), 51.6 (CH, **13**), 52.8 (CH_2 , **38**), 58.3 (CH_2 , **11**), 61.2 (CH_2 , **3**), 63.6 (CH_2 , **14**), 64.0 (CH_2 , **29**), 65.5 (CH_2 , **33**), 66.8 (CH, **5**), 68.0 (CH, **7**), 70.6 (CH, **6**), 74.2 (CH, **4**), 75.7 (CH, **39**), 77.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **38**), 86.4 (CH, **8**), 122.6 (Ar, **9**), 127.3 (Ar, **19**), 129.5 (**20**), 138.2 (Ar_{ipso} , **21**), 140.7 (Ar_{ipso} , **18**), 142.7 (Ar_{ipso} , **10**), 169.1 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 169.8 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 170.0 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 170.4 ($\text{C}=\text{O}$, **1**), 171.4 ($\text{C}=\text{O}$, **28**), 171.8 ($\text{C}=\text{O}$, **12**), 172.0 ($\text{C}=\text{O}$, **32**, **36**), 174.5 ($\text{C}=\text{O}$, **25**), 174.7 ($\text{C}=\text{O}$, **16**).

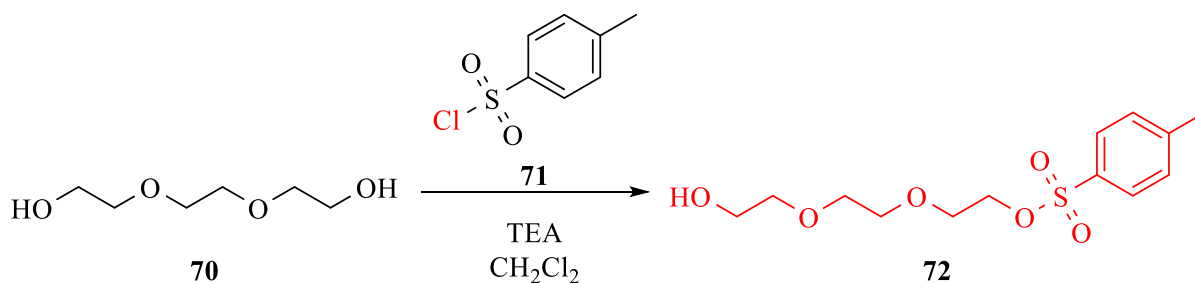
Masas (MALDI-TOF): 3578 [$\text{M}^+ + \text{Na}^+$].

F. M. $\text{C}_{166}\text{H}_{212}\text{N}_{16}\text{O}_{70}$.

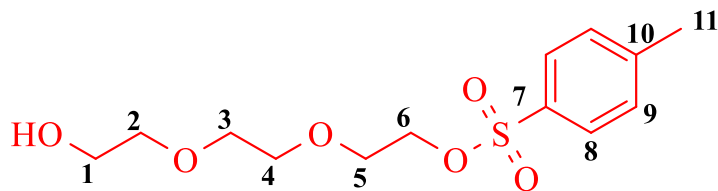
5.4.4. Síntesis del derivado de clorambucilo con trietilenglicol 72

Síntesis del derivado del trietilenglicol con el grupo tosilo

A una disolución a 0° C de 11.8 g (78.7 mmol) y 1.2 mL de TEA g (11.8 mmol) en 10 mL de diclorometano, se adicionaron 1.500 g (7.8 mmol) de cloruro de *p*-toulensulfonilo **71** en pequeñas porciones en un lapso de tres minutos, la reacción se mantuvo en agitación bajo atmósfera de N₂ a T.A. por una noche. La mezcla de reacción fue lavada con agua (3x10 mL) y se realizaron más extracciones de la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas fueron juntadas y secadas con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto fue purificado por columna y eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/MeOH (80:20) (Esquema 40).



Esquema 40. Síntesis del derivado del trietilenglicol 72.



Aspecto físico: Líquido amarillo pálido.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 262, 234.

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

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 2.45 (s, 3H, CH₃, **11**), 3.56-3.58 (m, 2H, CH₂, **1**), 3.61 (sa, 4H, CH₂, **2, 3**), 3.69-3.72 (m, 4H, CH₂, **4, 5**), 4.16-4.18 (m, 2H, CH₂, **6**), 7.35 (d, 2H, Ar, **8**, *J* = 8.0 Hz), 7.99 (d, 2H, Ar, **9**, *J* = 8.4 Hz).

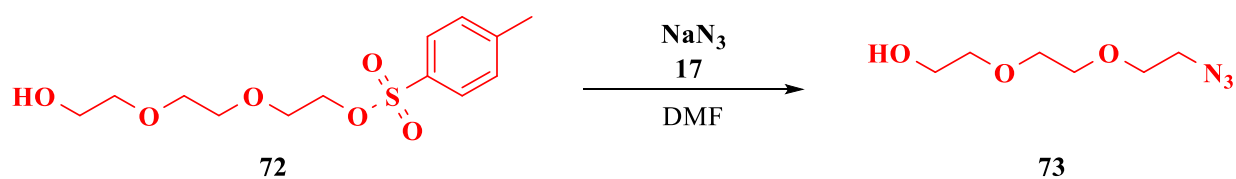
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 21.6 (CH₃, **11**), 61.8 (CH₂, **4**), 68.7 (CH₂, **5**), 69.2 (CH₂, **6**), 70.3 (CH₂, **2**), 70.8 (CH₂, **3**), 72.5 (CH₂, **1**), 128.0 (Ar, **8**), 129.9 (Ar, **9**), 132.9 (Ar_{ipso}, **10**), 144.9 (Ar_{ipso}, **7**).

Masas (DART m/z): 305 [M+H].

F. M. C₁₃H₂₀O₆S.

Síntesis del derivado del trietilenglicol con azida 73

En un matraz de fondo redondo, 1.800 g (5.91mmol) del compuesto **72** fueron disueltos en 6 mL de DMF y se adicionaron 0.500 g (7.68 mmol) de azida de sodio, la reacción se dejó en agitación a T.A. por 24 horas. El disolvente fue evaporado a presión reducida, el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con agua (2x15mL) y salmuera (2x15 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro para la obtención del producto (Esquema 41).



Esquema 41. Síntesis del derivado del trietilenglicol con azida **73**.



Aspecto físico: Líquido amarillo pálido.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 283, 235.

IR (ATR, cm⁻¹): 3428, 2868, 2095, 1737, 1665, 1443, 1346, 1283, 1116, 1063, 931, 885, 850, 826, 643, 555, 503.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 2.38 (sa, 1H, OH), 3.39-3.42 (m, 2H, CH₂, **6**), 3.61-3.63 (m, 2H, CH₂, **5**), 3.678-3.703 (m, 6H, CH₂, **2, 3, 4**), 3.732-3.755 (m, 2H, CH₂, **1**).

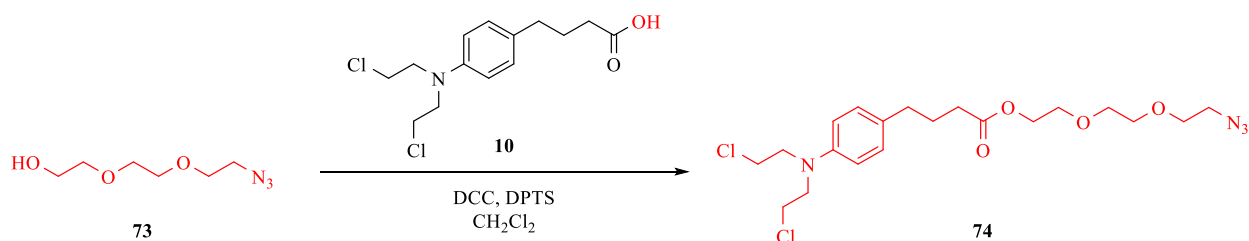
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 50.7 (CH₂, **6**), 61.8 (CH₂, **1**), 70.1 (CH₂, **4**), 70.4 (CH₂, **3**), 70.7 (CH₂, **2**), 72.6 (CH₂, **5**).

Masas (DART m/z): 176 [M+ H].

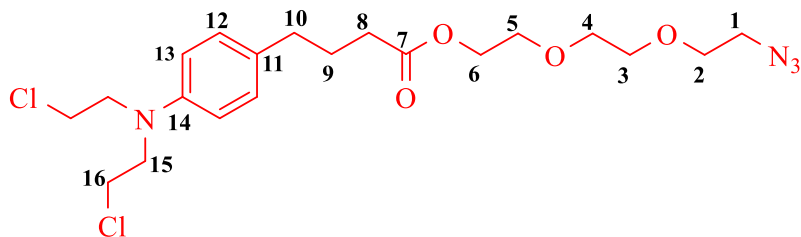
F. M. C₆H₁₃N₃O₃.

Síntesis del derivado del trietilenglicol con clorambucilo

A una disolución de 0.316 g (1.80 mmol) del compuesto **73**, 0.500 g (1.64 mmol) del compuesto **10** y 0.483 g (1.64 mmol) de DPTS en 10 mL de diclorometano se adicionaron 0.508 g (2.46 mmol) de DCC, la mezcla se agitó a T.A. por una noche. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado a presión reducida, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración a vacío. El filtrado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x15 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del producto. El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (90:10) y eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (80:20) (Esquema 42).



Esquema 42. Síntesis del derivado del trietilenglicol con clorambucilo **74**.



Aspecto físico: Líquido amarillo.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 303, 260. 1245, 1179, 1119, 1054, 962, 920, 852, 802, 741, 658, 605, 555, 510, 432.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.91 (quin, 2H, CH₂, **9**, *J* = 7.6 Hz), 2.35 (t, 2H, CH₂, **8**, *J* = 7.6 Hz), 2.56 (t, 2H, CH₂, **10**, *J* = 7.6 Hz), 3.36-3.39 (m, 2H, CH₂, **1**), 3.59-3.73 (m, 16H, CH₂, CH₂, **2, 3, 4, 5, 15, 16**), 4.22-4.245 (m, 2H, CH₂, **6**), 6.63 (d, 2H, , Ar, **13**, *J* = 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, Ar, **12**, *J* = 8.8 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 26.7 (CH₂, **9**), 33.5 (CH₂, **8**), 34.0 (CH₂, **10**), 40.5 (CH₂, **16**), 50.7 (CH₂, **1**), 53.7 (CH₂, **15**), 63.4 (CH₂, **6**), 69.3-70.7 (CH₂, **2, 3, 4, 5**), 112.3 (Ar, **13**), 129.7 (Ar, **12**), 130.8 (Ar_{ipso}, **14**), 144.3 (Ar_{ipso}, **11**), 173.6 (C=O, **7**).

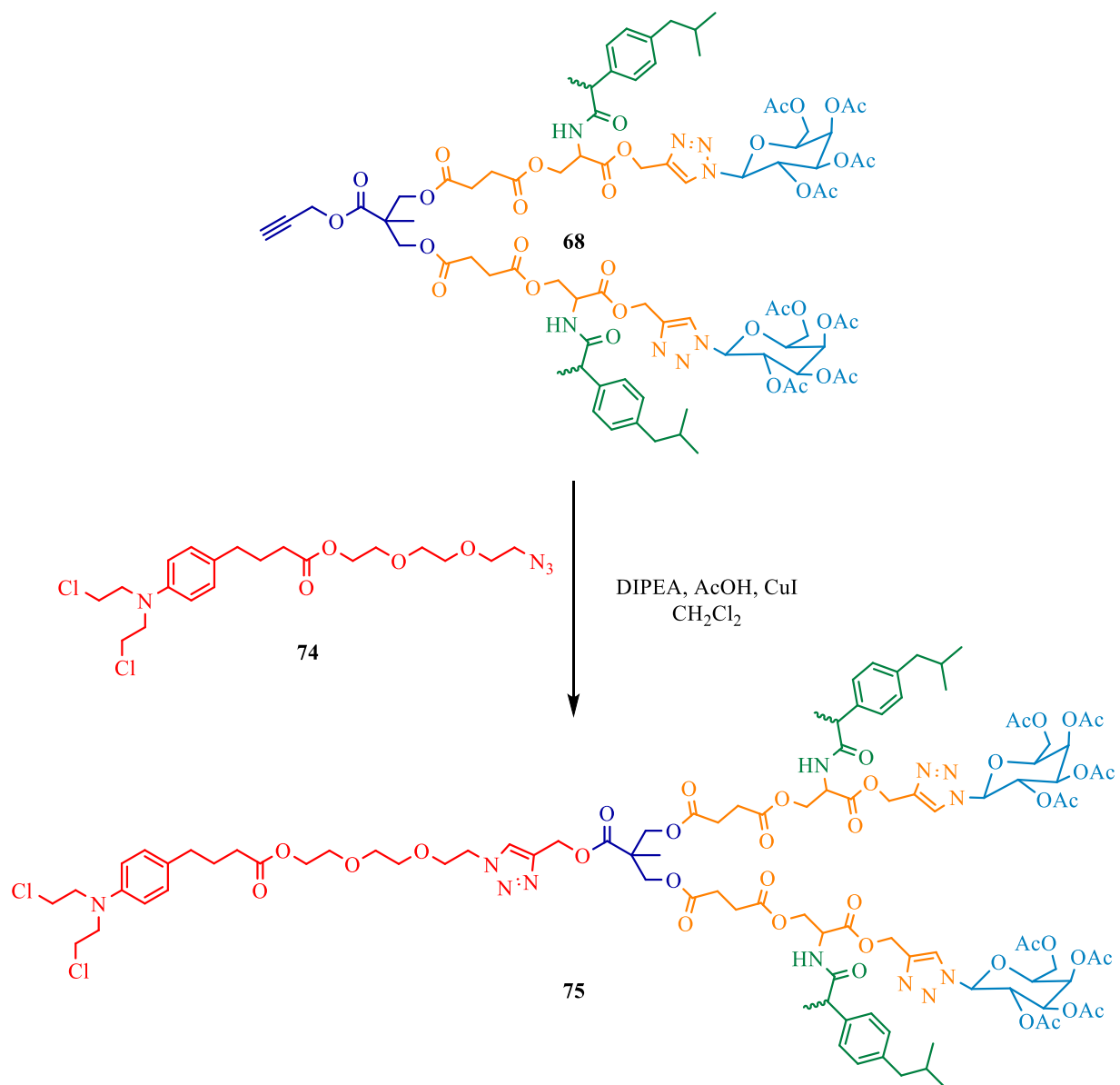
Masas (DART m/z): 461 [M⁺].

F. M. C₂₀H₃₀Cl₂N₄O₄.

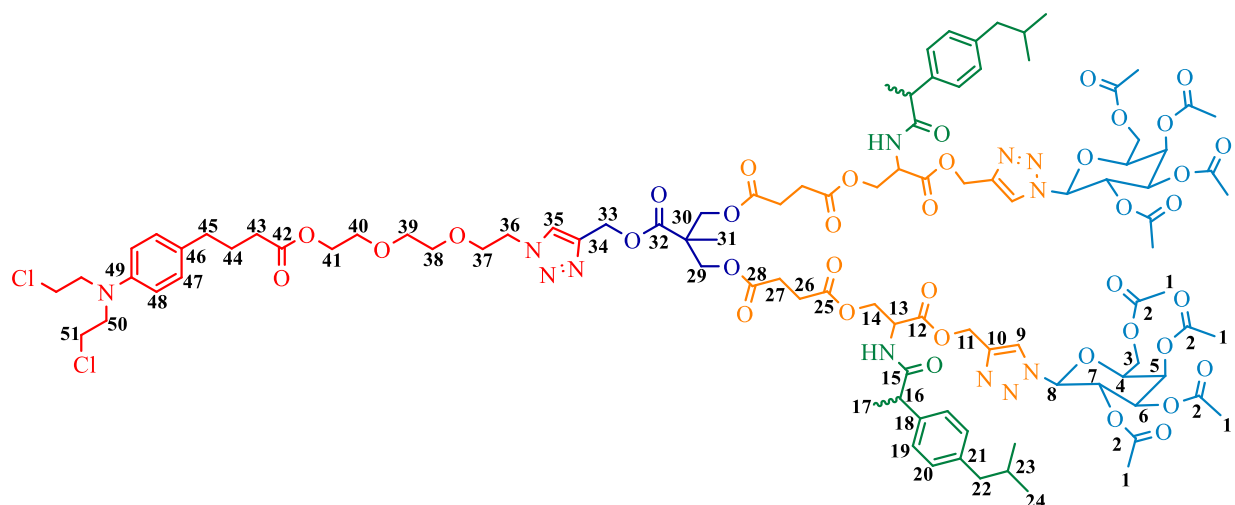
5.4.5. Síntesis de los dendrímeros Janus trifuncionales

Síntesis del dendrímero Janus trifuncional de G 1.0

A una disolución de 0.005 (0.026 mmol) g de CuI, 0.01 mL (0.057 mmol) de DIPEA y 0.03 mL (0.057 mmol) de AcOH glacial en 10 mL de CH₂Cl₂ se adicionaron 0.500 g (0.286 mmol) del compuesto **68** y 0.132 g (0.286 mmol) del compuesto **74**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de amoníaco acuoso (4x5mL) y salmuera (2x10 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto se purificó por columna, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/ hexano (80:20) (Esquema 43).



Esquema 43. Síntesis del dendrímero Janus trifuncional de G 1.0 **75**.



Aspecto físico: Sólido blanco.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 303, 260.

IR (ATR, cm⁻¹): 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 ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.88-0.89 (m, 12H, CH₃, **24**), 1.23-1.25 (m, 3H, CH₃, **31**), 1.48-1.49 (m, 6H, CH₃, **17**), 1.83-1.91 (m, 10H, CH, CH₃, CH₂, **1**, **23**, **44**), 2.01-2.04 (m, 12H, CH₃, **1**), 2.23 (s, 6H, CH₃, **1**), 2.32-2.57 (m, 16H, CH₂, **22**, **26**, **27**, **43**, **45**), 3.60-3.71 (m, 14H, CH₂, **38**, **39**, **40**, **50**, **51**), 3.84-3.87 (m, 2H, CH₂, **37**), 4.12-4.43 (m, 16H, CH₂, CH, **3**, **4**, **14**, **29**, **41**), 4.49-4.55 (m, 2H, CH₂, **36**), 4.82-4.85 (m, 2H, CH, **13**), 5.19-5.34 (m, 8H, CH, CH₂, **6**, **11**, **33**), 5.51-5.56 (m, 4H, CH, **5**, **7**), 5.85-5.87 (m, 2H, CH, **8**), 6.45-6.56 (m, 2H, NH), 6.62-6.63 (m, 2H, Ar, **48**), 7.05-7.12 (m, 6H, Ar, **21**, **47**), 7.18-7.22 (m, 4H, Ar, **19**), 7.79-7.81 (m, 1H, Ar, **35**), 7.87-7.93 (m, 2H, Ar, **9**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 17.7 (CH₃, **31**), 18.6 (CH₃, **17**), 20.2 (CH₃, **1**), 20.5 (CH₃, **1**), 20.7 (CH₃, **1**), 22.4 (CH₃, **1**, **24**), 26.7 (CH₂, **44**), 28.5 (CH₂, **26**), 28.7 (CH₂, **27**), 30.2 (CH, **23**), 33.5 (CH₂, **43**), 33.9 (CH₂, **45**), 40.5 (CH₂, **51**), 45.0 (CH₂, **22**), 46.3 (CH, **16**), 46.3 (Cuaternario, **30**), 51.7 (CH, **13**), 53.6 (CH₂, **50**), 58.3 (CH₂, **58**), 58.5

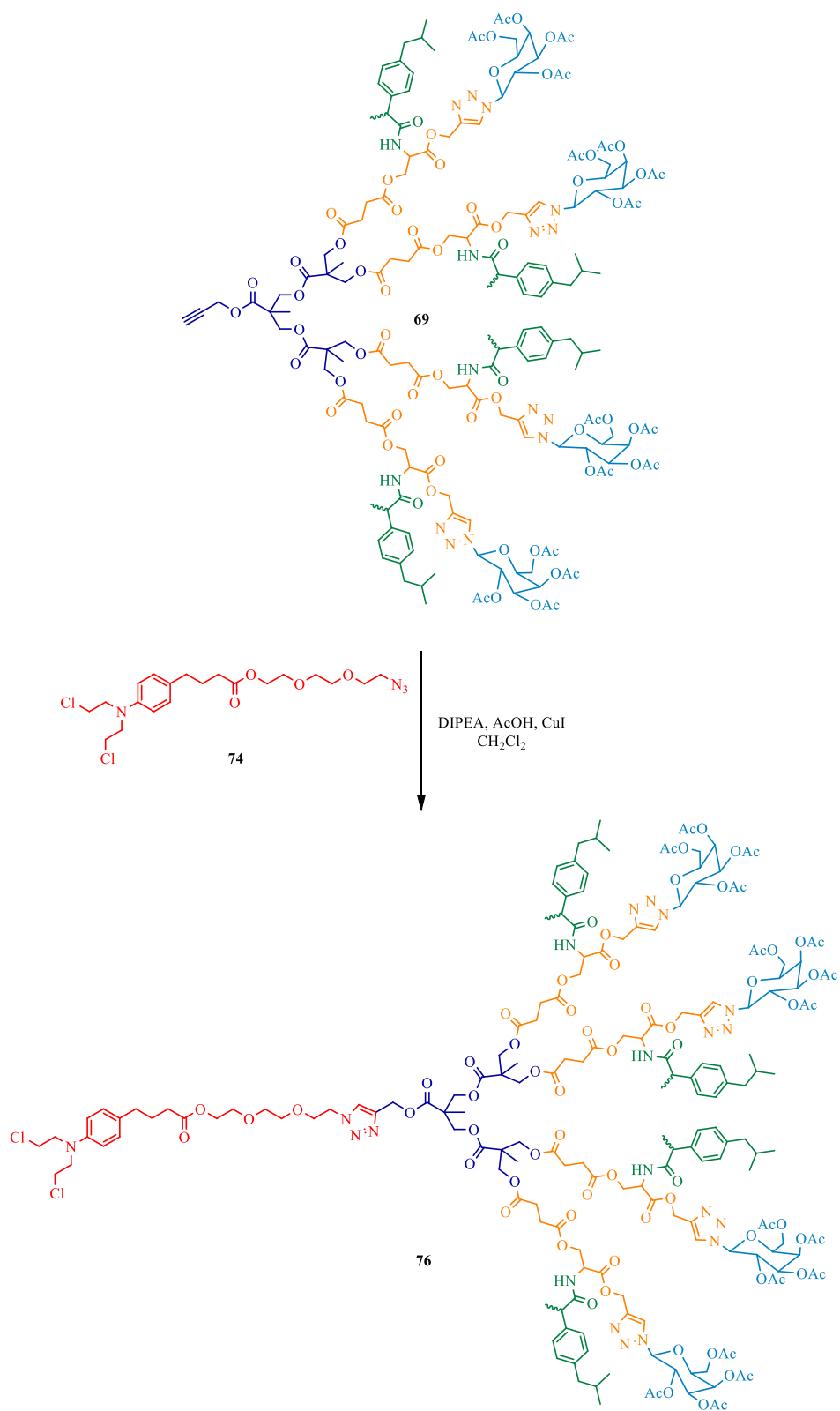
(CH₂, **11**), 61.2 (CH₂, **3**), 63.6 (CH₂, **14**), 65.6 (CH₂, **29**), 66.8 (CH, **5**), 67.9 (CH, **7**), 69.2-69.4 (CH₂, **36**, **37**, **38**), 70.4-70.5 (CH₂, **39**, **40**), 70.7 (CH, **6**), 74.1 (CH, **4**), 86.3 (CH, **8**), 112.2 (Ar, **48**), 122.6 (Ar, **9**), 125.2 (Ar, **35**), 127.3 (Ar, **19**), 129.5 (Ar, **20**), 129.7 (Ar, **47**), 138.2 (Ar_{ipso}, **20**), 140.7 (Ar_{ipso}, **23**), 142.0 (Ar_{ipso}, **34**), 142.7 (Ar_{ipso}, **10**), 144.3 (Ar_{ipso}, **49**), 169.1 (Ar_{ipso}, **46**), 169.2 (C=O, **1**), 169.8 (C=O, **1**), 170.0 (C=O, **1**), 170.3 (C=O, **1**), 171.0 (C=O, **12**), 171.7 (C=O, **28**), 172.5 (C=O, **32**), 173.5 (C=O, **42**), 174.4 (C=O, **25**), 174.5 (C=O, **15**).

Masas (MALDI-TOF): 2231 [M+ Na].

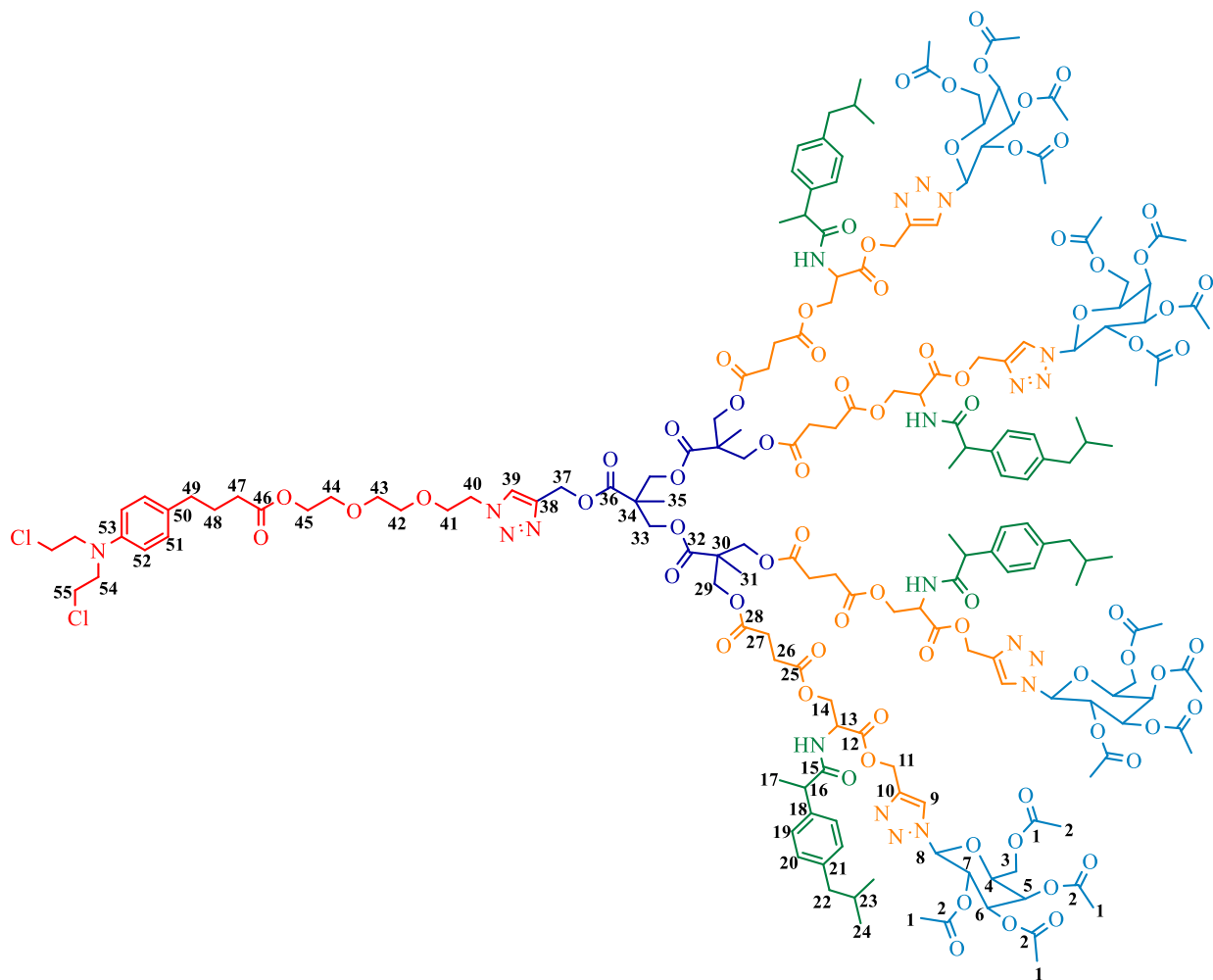
F. M. C₁₀₂H₁₃₄Cl₂N₁₂O₃₈.

Síntesis del dendrímero Janus trifuncional de G 2.0

A una disolución de 0.004 g (0.022 mmol) g de CuI, 0.08 mL (0.045 mmol) de DIPEA y 0.02 mL (0.045 mmol) de AcOH glacial en 10 mL de CH₂Cl₂ se adicionaron 0.800 g (0.225 mmol) del compuesto **69** y 0.104 g (0.225 mmol) del compuesto **74**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de amoníaco acuoso (4x5mL) y salmuera (2x10 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto se purificó por columna, eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/ hexano (80:20) (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis del dendrímtero Janus trifuncional de G 2.0 76.



Aspecto físico: Líquido amarillo pálido.

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

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 304, 260, 231.

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

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.88-0.89 (m, 24H, CH₃, **24**), 1.24-1.25 (m, 9H, CH₃, **31**, **35**), 1.46-1.50 (m, 12H, CH₃, **17**), 1.84-1.86 (m, 18H, CH, CH₃, CH₂, **1**, **23**, **48**), 2.01-2.04 (m, 24H, CH₃, **1**), 2.23 (s, 12H, CH₃, **1**), 2.41-2.57 (m, 28H, CH₂, **22**, **26**, **27**, **47**, **49**), 3.45-3.87 (m, 16H, CH₂, **41**, **42**, **43**, **44**, **54**, **55**), 4.13-4.41 (m, 34H, CH₂, CH, **3**,

4, 14, 29, 33, 45), 4.82-4.84 (m, 4H, CH₂,), 5.175-5.336 (m, 14H, CH, CH₂, **2, 11, 37**), 5.51-5.56 (m, 8H, CH, **5, 7**), 5.86-5.88 (m, 4H, CH, **8**), 6.43-6.74 (m, 6H, NH, Ar, **52**), 7.056-7.124 (m, 10H, Ar, **20, 51**), 7.19-7.23 (m, 8H, Ar, **22**), 7.80-7.93 (m, 3H, Ar, **9, 31**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 17.4 (CH₃, **35**), 17.7 (CH₃, **31**), 18.5 (CH₃, **17**), 20.2 (CH₃, **1**), 20.5 (CH₃, **1**), 20.7 (CH₃, **1**), 22.4 (CH₃, **1, 24**), 26.7 (CH₂, **48**), 28.5 (CH₂, **26**), 28.6 (CH₂, **27**), 30.2 (CH, **23**), 33.5 (CH₂, **47**), 33.9 (CH₂, **49**), 40.5 (CH₂, **55**), 45.0 (CH₂, **22**), 46.3 (CH, **16**), 46.7 (Cuaternario, **30, 34**), 51.7 (CH, **13**), 53.6 (CH₂, **54**), 58.5 (CH₂, **11, 37**), 61.1 (CH₂, **3**), 63.7 (CH₂, **14**), 65.4 (CH₂, **33**), 65.8 (CH₂, **29**), 66.8 (CH, **5**), 68.0 (CH, **7**), 69.2 (CH₂, **40, 41, 42**), 70.4-70.7 (CH₂, **43, 44**), 70.7 (CH, **6**), 74.0 (CH, **4**), 86.2 (CH, **8**), 112.3 (Ar, **52**), 122.6 (Ar, **9**), 125.2 (Ar, **39**), 127.3 (Ar, **19**), 129.5 (Ar, **20**), 129.7 (Ar, **51**), 138.2 (Ar_{ipso}, **21**), 140.7 (Ar_{ipso}, **18**), 142.7 (Ar_{ipso}, **10, 38**), 145.7 (Ar_{ipso}, **53**), 169.1 (Ar_{ipso}, **50**), 169.3 (C=O, **1**), 169.8 (C=O, **1**), 170.0 (C=O, **1**), 170.3 (C=O, **1**), 171.6 (C=O, **12**), 171.8 (C=O, **28**), 171.8 (C=O, **32, 36, 46**), 174.5 (C=O, **15, 25**).

Masas (MALDI-TOF): 4013 [M⁺].

F. M. C₁₈₆H₂₄₂Cl₂N₂₀O₇₄.



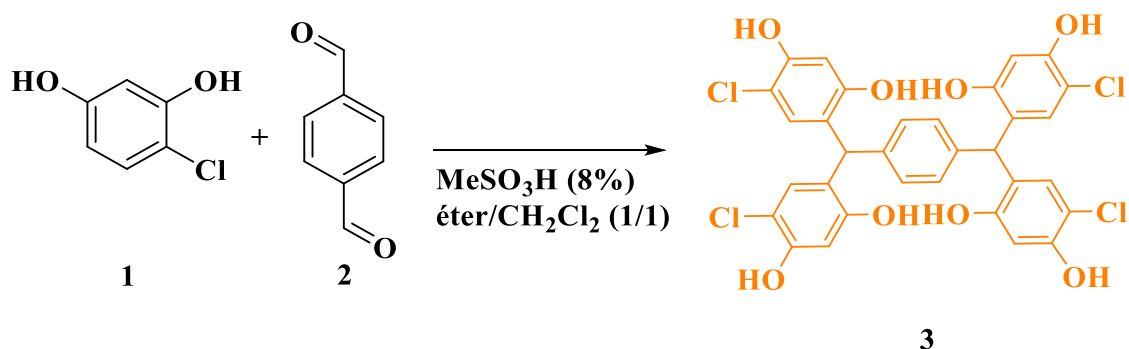
CAPÍTULO 6
RESULTADOS Y
DISCUSIÓN

6.1 Síntesis de los conjugados lineales con un resorcinareno abierto

El interés en la síntesis de compuestos que presenten una gran versatilidad para ser modificados ha ido incrementando en diferentes áreas de la ciencia. Los dendrímeros son macromoléculas que cuentan con dicha característica, dado que la capacidad para tener diferentes grupos en la periferia les permite cambiar sus propiedades fisicoquímicas. Otras ventajas que presentan los dendrímeros son la baja polidispersidad y su síntesis controlada, lo cual los hace aptos para el desarrollo de nanoacarreadores de fármacos en el área de la nanomedicina. En el presente trabajo, se diseñaron y sintetizaron diferentes dendrímeros con núcleos, brazos dendríticos y diferentes fármacos en la periferia: ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo.

6.1.1. Síntesis del resorcinareno abierto

Primeramente, se realizó a síntesis del resorcinareno abierto **3** como centro dendrítico. Para ello, se hicieron reaccionar el 4-clororesorcinol y tereftaldehído en presencia de ácido metansulfónico.



Esquema 1. Síntesis del resorcinareno abierto **3**.

Inicialmente, el compuesto **3** fue caracterizado por RMN ^1H . En la Figura 1 se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto **3**, en el que se observa un singulete a 5.85 ppm correspondiente a los hidrógenos de los metinos puente y otro tres singuletes a 6.44, 6.51 y 6.92 ppm asignados a los hidrógenos de los anillos aromáticos **2**, **5** y **9**, respectivamente.

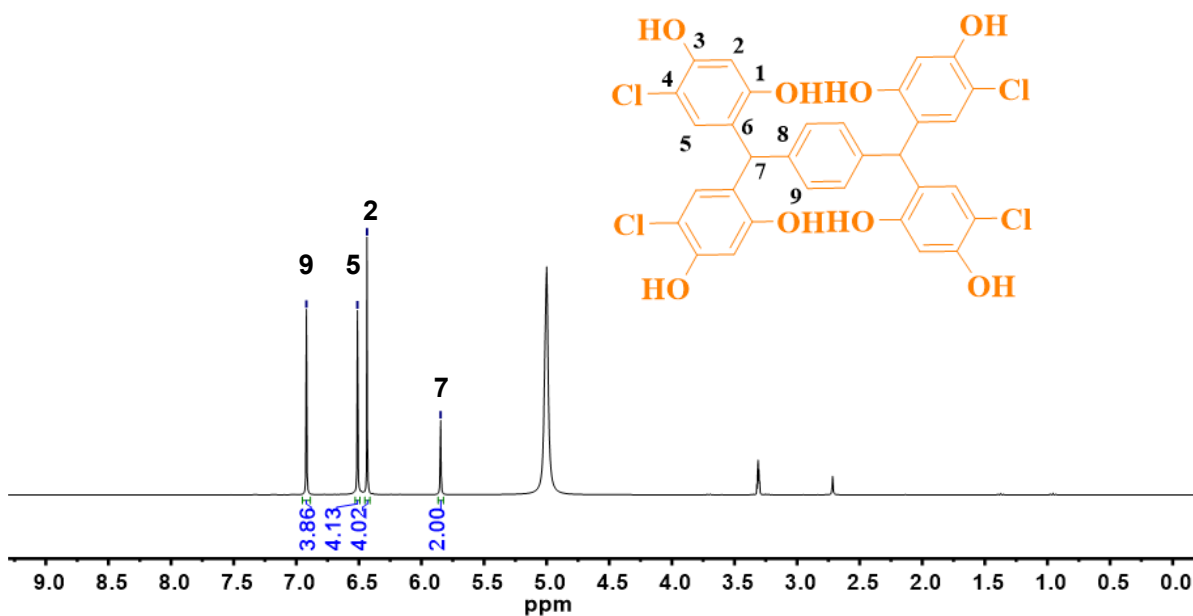
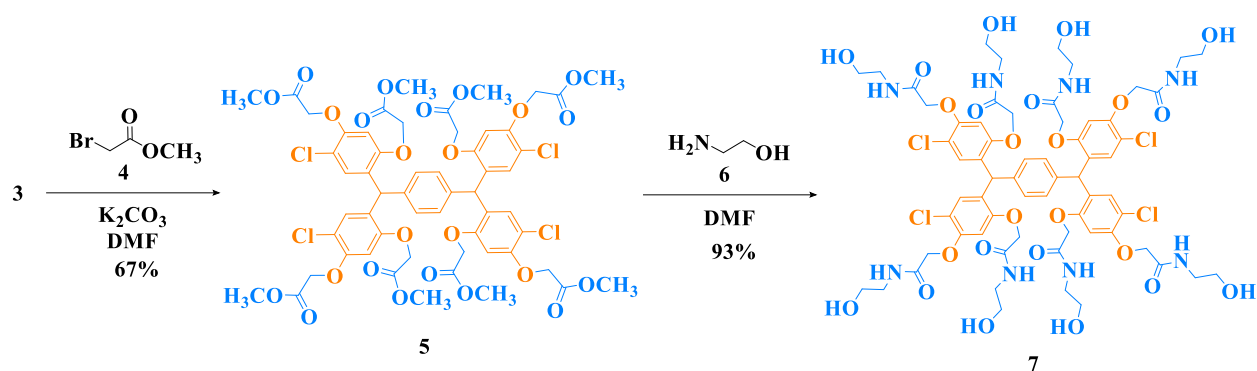


Figura 1. Espectro de RMN ^1H del resorcinareno abierto **3** (MeOD, 300 MHz, 25 °C).

Una vez confirmada la obtención del centro dendrítico, se continuó con la síntesis de los dendrímeros de G 0.5 y G 1.0.

6.1.2. Síntesis del dendrímero lineal de G 1.0

Para la obtención del dendrímero lineal de G 1.0, el compuesto **3** se hizo reaccionar con bromoacetato de metilo en presencia de K_2CO_3 para la obtención del dendrímero de G 0.5 **5**, seguido de una reacción de aminólisis de los grupos éster con la etanolamina, obteniéndose el dendrímero de G 1.0 **7** con 8 grupos OH en la periferia.



Esquema 2. Síntesis del dendrímero lineal de G 1.0 7.

Los compuestos **5** y **7** fueron inicialmente caracterizados por RMN ^{13}C . En la Figura 2 se presentan los espectros de RMN ^{13}C de ambos compuestos, en los que se observan las señales de los carbonos de los metinos puente a 41.7 ppm en el caso del dendrímero de G 0.5 y 41.9 ppm para el dendrímero de G 1.0. No obstante, en el espectro del dendrímero de G 1.0 se observa la desaparición de las señales de los grupos OCH_3 a 51.7 y 51.8 ppm así como la aparición de dos señales a 59.5 y 59.6 ppm asignadas a los grupos CH_2OH , confirmando con esto la sustitución completa de los ocho grupos ésteres. Finalmente, en la región comprendida de 100 a 155 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos para ambos compuestos junto con las señales de los grupos carbonilo a 168.7 y 167.0 ppm, respectivamente.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción para la formación del dendrímero de G 0.5 comienza con la reacción ácido-base entre el anión carbonato y uno de los hidrógenos ácidos de los grupos OH del resorcinareno abierto, una vez formado el anión, éste realiza un ataque sobre el carbono que soporta al bromo del bromoacetato de metilo mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (Figura 3). Por otro lado, el mecanismo de reacción de la aminólisis con la etanolamina inicia con el ataque del par de electrones libre de la amina al grupo carbonilo del dendrímero de G 0.5, una vez formado

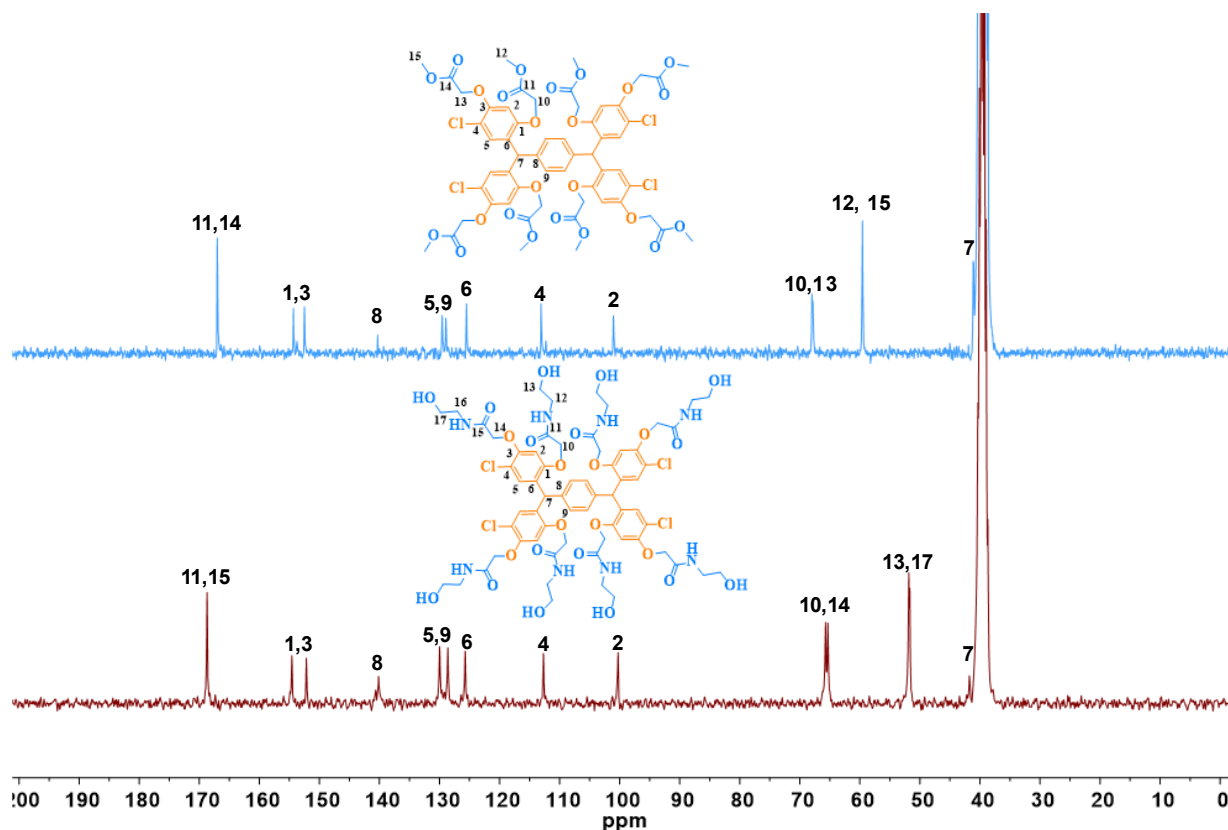


Figura 2. Espectros de RMN ^{13}C del dendrímtero lineal de G 0.5 **5** (arriba en azul) y del dendrímtero lineal de G 1.0 **7** (abajo en rojo) (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C).

el intermediario tetraédrico, otra molécula de amina abstrae un hidrógeno de la amina cuaternaria formada en el paso anteriormente para eliminar el carácter de buen grupo saliente de la etanolamina; después, uno de los pares de electrones del oxígeno con carga negativa regresa para regenerar el doble enlace carbono-oxígeno y eliminar el grupo CH_3O^- , la sucesión consecutiva de sustituciones nucleofílicas al grupo acilo da lugar a la formación del dendrímtero de G 1.0 (Figura 4).

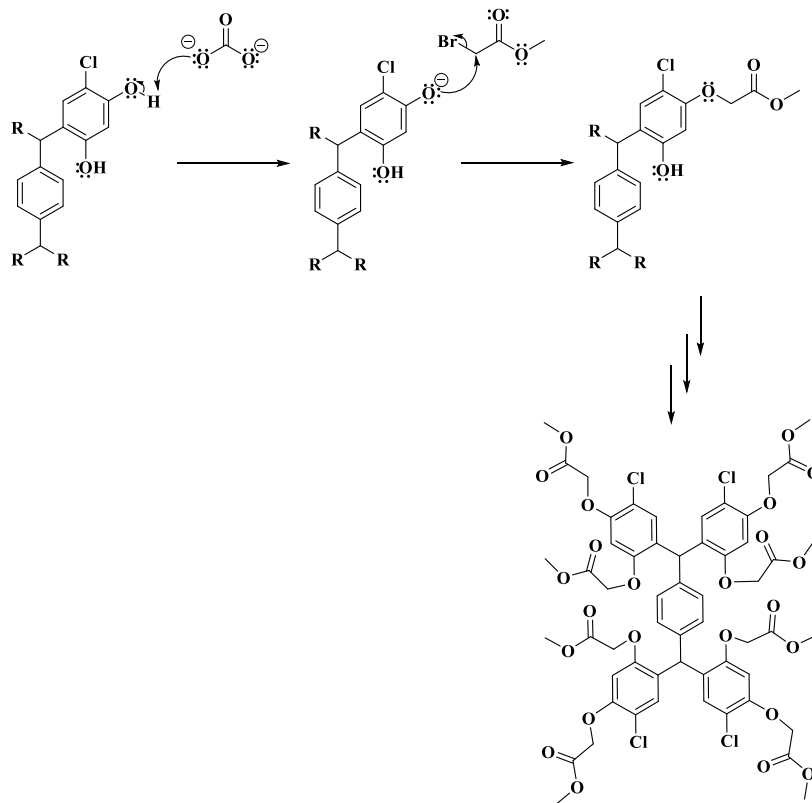


Figura 3. Mecanismo de reacción para la formación del dendrímero lineal de G 0.5.

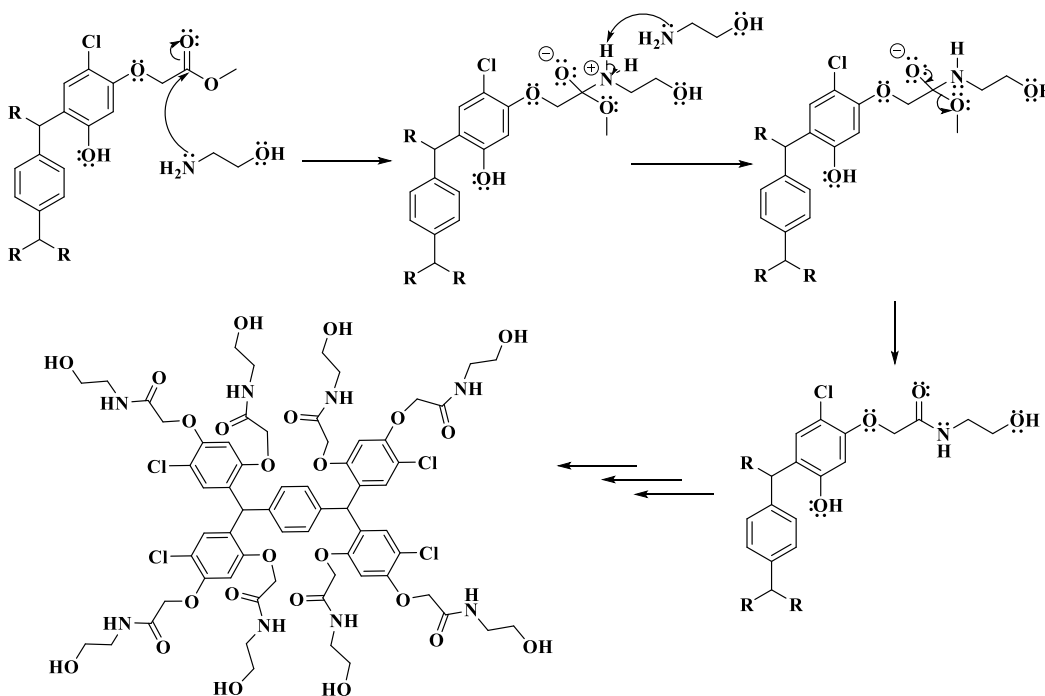
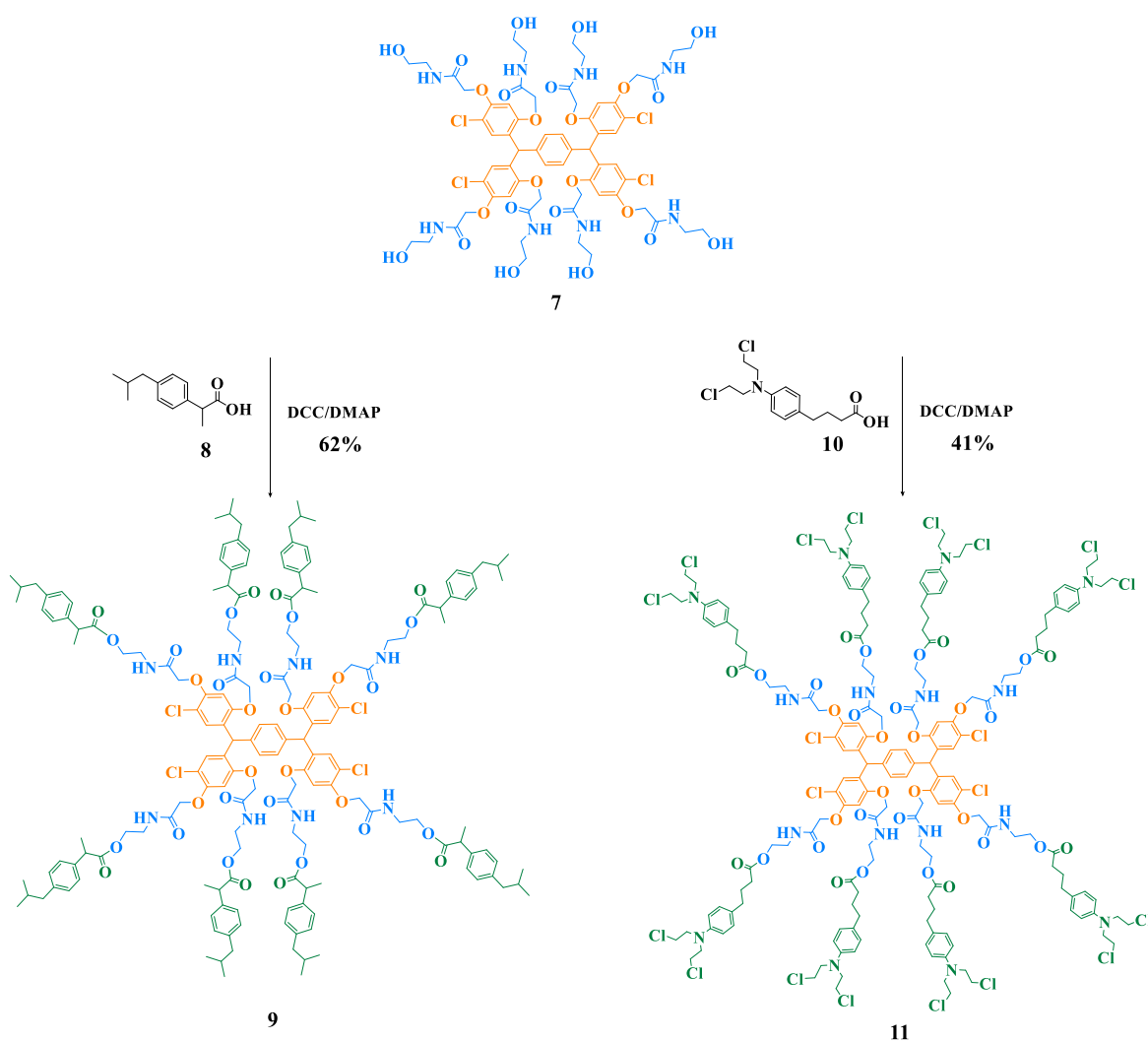


Figura 4. Mecanismo de reacción para la formación del dendrímero lineal de G 0.5.

Una vez confirmada la obtención del dendrímero G 1.0, se continuó con la síntesis de los conjugados dendriméricos

6.1.3. Síntesis de los conjugados dendriméricos lineales de G 1.0 con ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo

Inicialmente para la obtención de los conjugados dendriméricos lineales, se hizo reaccionar el dendrímero lineal de G 1.0 **7** con el cloruro de acilo de cuatro diferentes fármacos; ibuprofeno, naproxeno, indometacina y clorambucilo, sin embargo, en ningún caso se logró la obtención del compuesto deseado, por lo que se optó por el uso de DCC y DMAP.



Esquema 3. Síntesis de los conjugados lineales de G 1.0 con ibuprofeno **9** y clorambucilo **11**.

La obtención de los conjugados dendriméricos con ibuprofeno **9** y clorambucilo **11** fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 5 se muestran los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos compuestos. En el espectro del compuesto **9** se observa un pico con una m/z de 3017.396 correspondiente al peso molecular del compuesto más una molécula de metanol. Mientras que en el caso del compuesto **11**, se observa un pico con una m/z de 3772.132, correspondiente al peso molecular del compuesto.

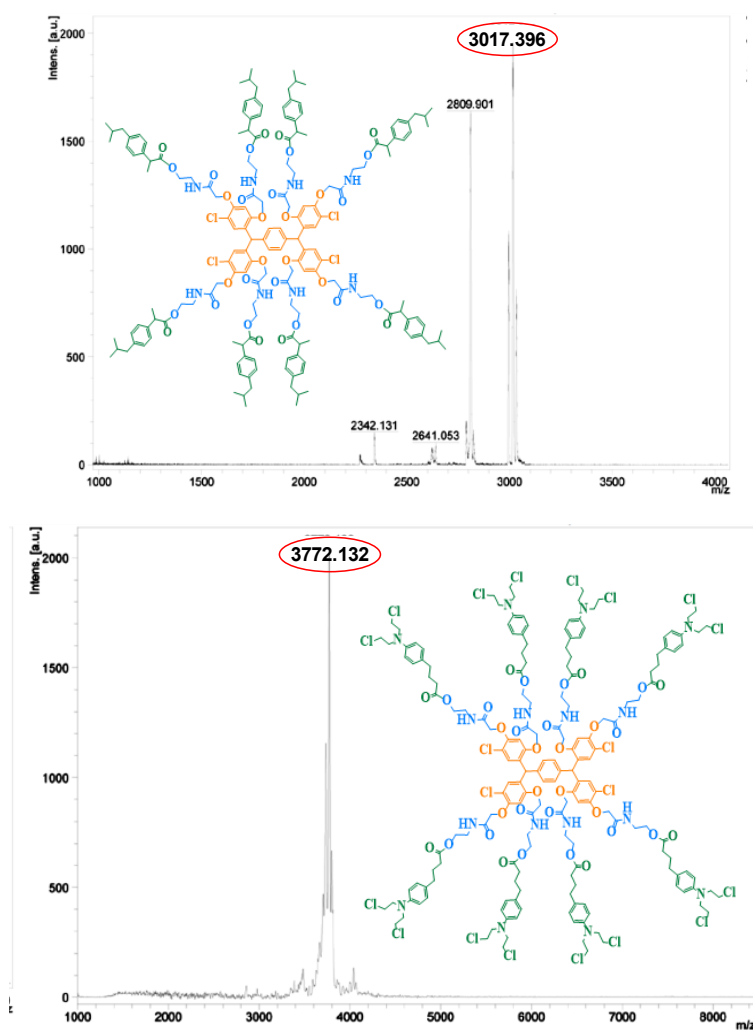
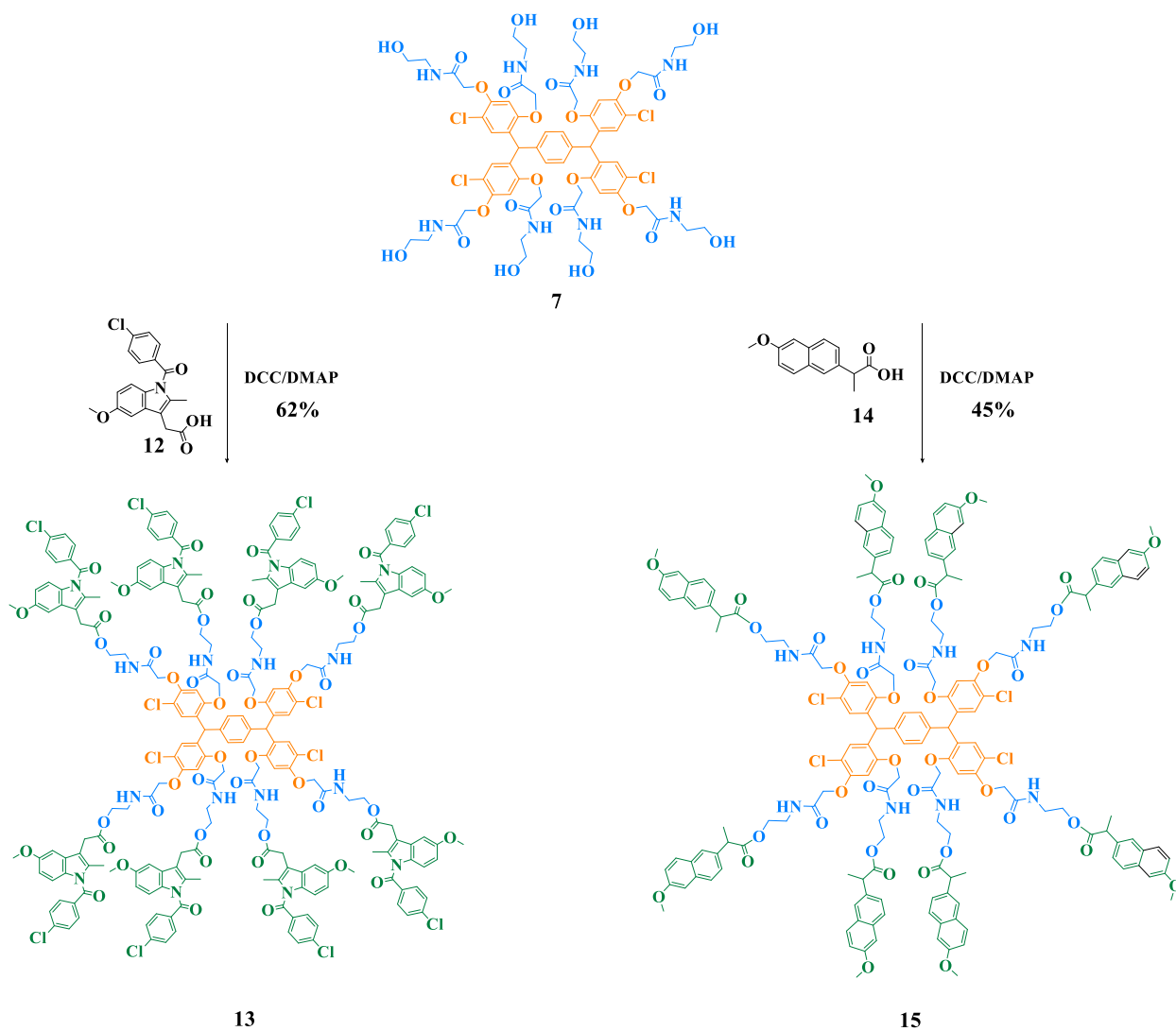


Figura 5. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno **9** (arriba) y clorambucilo **10** (abajo).



Esquema 4. Síntesis de los conjugados lineales de G 1.0 con indometacina **13** y naproxeno **15**.

De igual forma, la obtención de los conjugados dendriméricos con indometacina y naproxeno también fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 6 se presentan los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos compuestos. En el espectro del compuesto **13** se observa un pico con una m/z en 4195.206 correspondiente al peso molecular del compuesto más una unidad de masa, mientras que en el caso del compuesto **15** se observa un pico con una m/z 3176.960 correspondiente al peso molecular del compuesto.

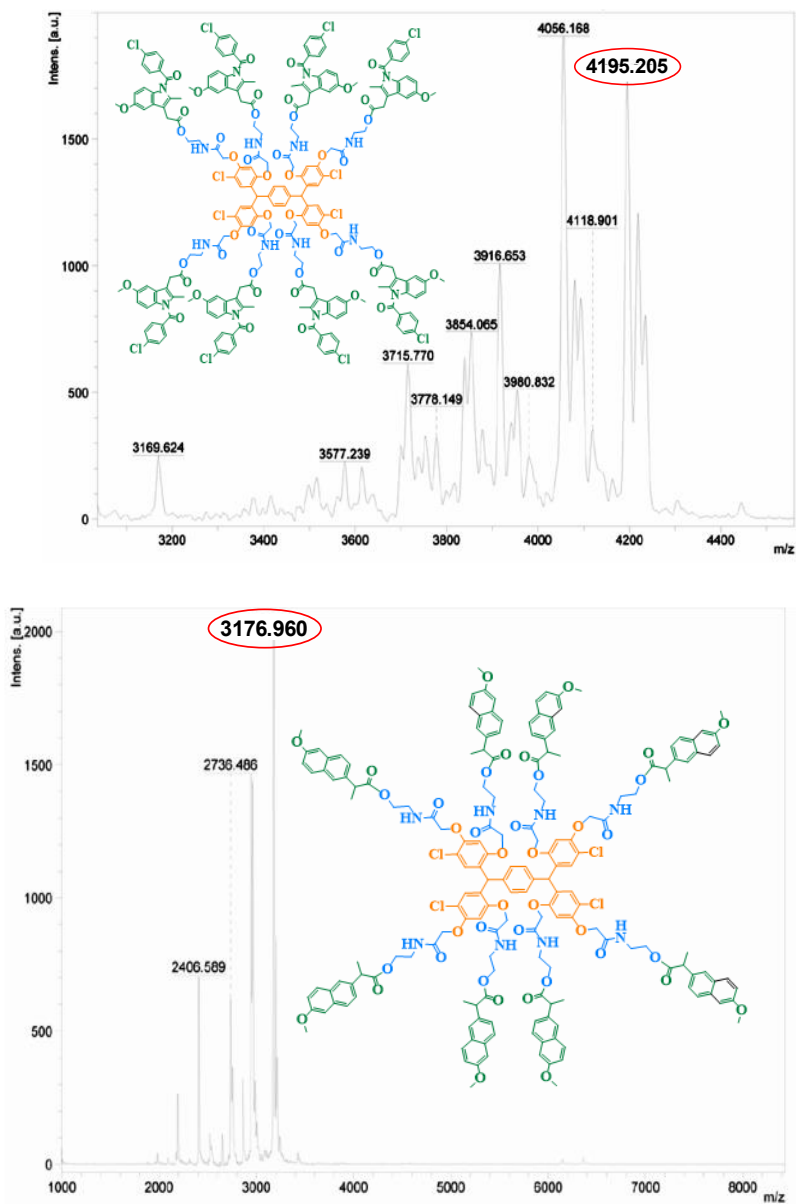


Figura 6. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con indometacina **13** (arriba) y naproxeno **15** (abajo).

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción comienza con la reacción ácido-base entre la DMAP y el ácido carboxílico, y posteriormente el carboxilato reacciona con la DCC, lo cual conlleva a la formación de la *O*-acilsourea correspondiente. Posteriormente, la 4-(dimetilamino)piridina ataca al carbono del grupo carbonilo del clorambugilo para liberar el anión de la dicitclohexilurea y dejar un éster activado, el cual reacciona rápidamente con los grupos alcohol del dendrímero de primera generación produciendo un intermediario tetraédrico.

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

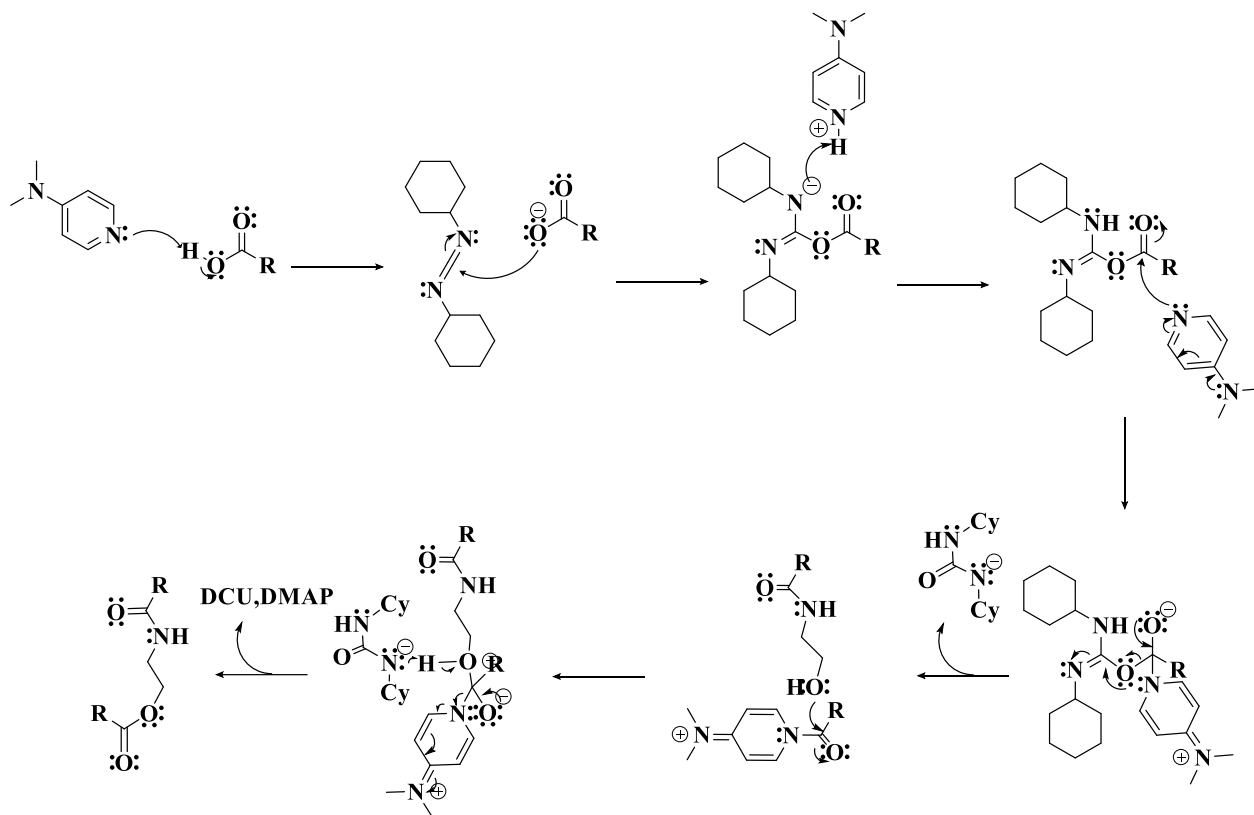


Figura 7. Propuesta de mecanismo de reacción para la reacción de esterificación de Steglich.

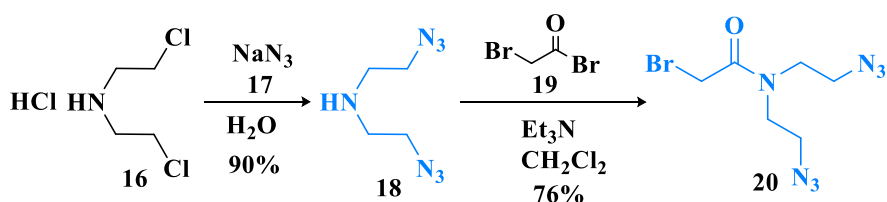
Una vez confirmada la obtención de los conjugados dendriméricos se puede concluir que: el diseño de los conjugados dendriméricos y su posterior síntesis conducen a la formación de los compuestos deseados y que esta metodología permite la síntesis de macromoléculas de alto peso molecular con ocho fármacos en su estructura

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por las diferentes técnicas espectroscópicas tales como IR, UV-vis, RMN ^1H y ^{13}C , y por espectrometrías de masas.

6.2 Síntesis de los conjugados dendriméricos con los derivados de L-serina e ibuprofeno

6.2.1. Síntesis de la unidad de ramificación

Para la obtención de la unidad de ramificación **20** se hicieron reaccionar el clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina con azida de sodio seguida de la formación de la amida secundaria con el bromuro de bromoacetilo.



Esquema 5. Síntesis de la *N,N'*-bis(2-azidoetil)-2-bromoacetamida **20**.

La *N,N'*-bis(2-azidoetil)-2-bromoacetamida fue inicialmente caracterizada por RMN ^{13}C . En la Figura 8 se presenta el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **20**, en el espectro se observa una señal a 26.3 ppm correspondiente al carbono unido a bromo, a 46.8 y 49.3 ppm se observan las señales asignadas a los carbonos unidos al nitrógeno de la amida y a 49.3 y 49.9 ppm los carbonos unidos al grupo azida.

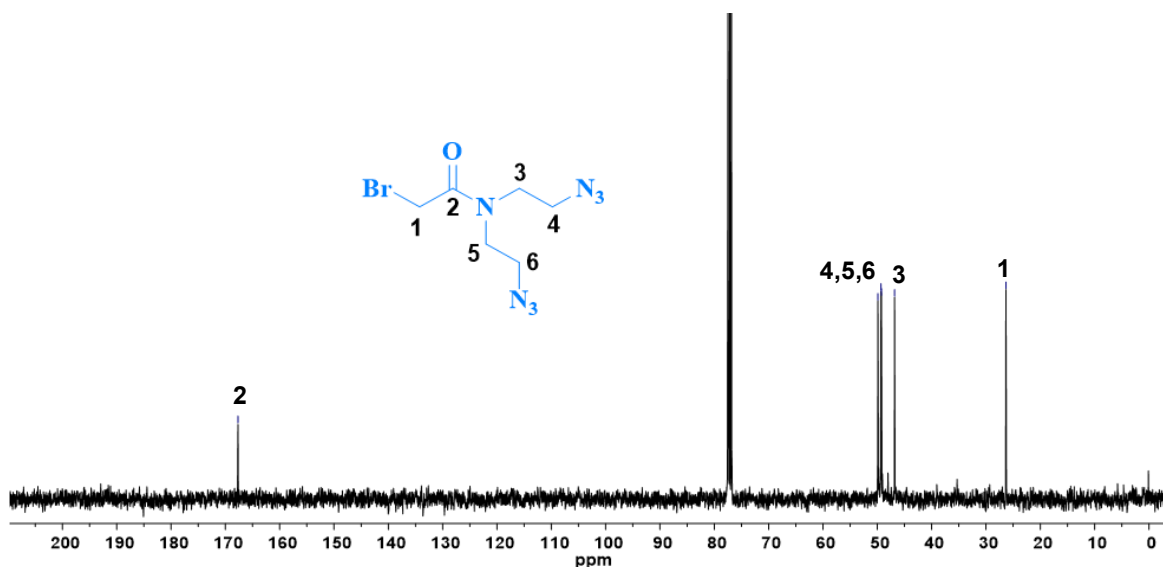
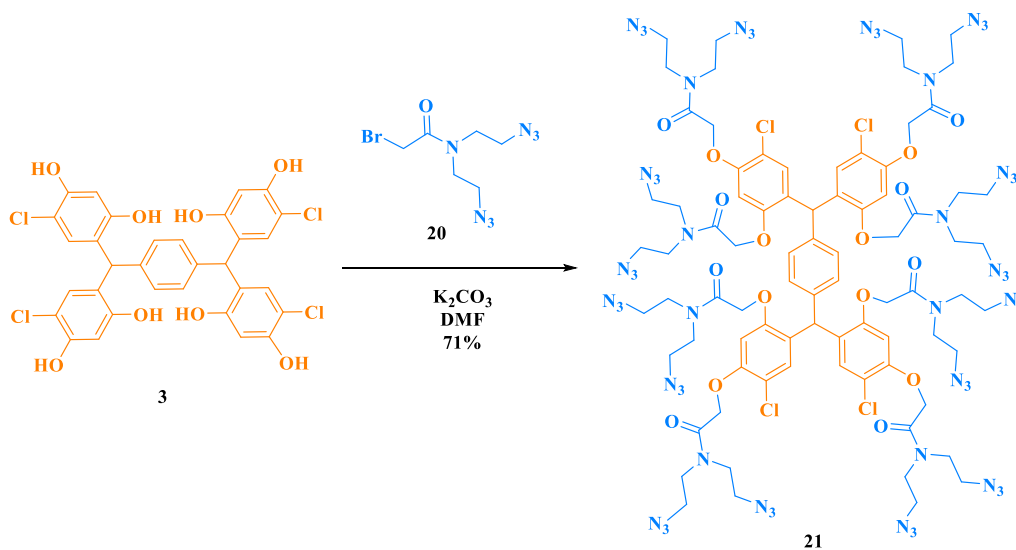


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **20** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

6.2.2. Síntesis del dendrímero de G 1.0

Una vez caracterizada la unidad de ramificación, se procedió con la obtención del dendrímero de G 1.0 **21**. Para ello se hicieron reaccionar el resorcinareno abierto con el compuesto **20** en presencia de K_2CO_3 a través de una reacción de Williamson.



Esquema 6. Síntesis del dendrímero de G 1.0 **21** con grupos azidas como unidades terminales.

El dendrímero de G 1.0 **21** fue inicialmente caracterizado RMN ^1H , en la Figura 9 se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto **21**, en donde se observa un multiplete de 3.28 a 3.76 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilenos unidos a nitrógeno tanto de los grupos amida como de los grupos azida, a 4.67 ppm y 4.85 ppm dos singuletes correspondientes a los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno, un singulete a 5.97 ppm para los hidrógenos de los metinos puente y por último tres singuletes a 6.69, 6.73 y 7.00 ppm para los hidrógenos de los anillos aromáticos.

En la Figura 10 se muestra el espectro de masas de MALDI-TOF del compuesto **21**, en el cual se observa un pico con una m/z de 2262.202 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo sodio, confirmando la obtención del producto.

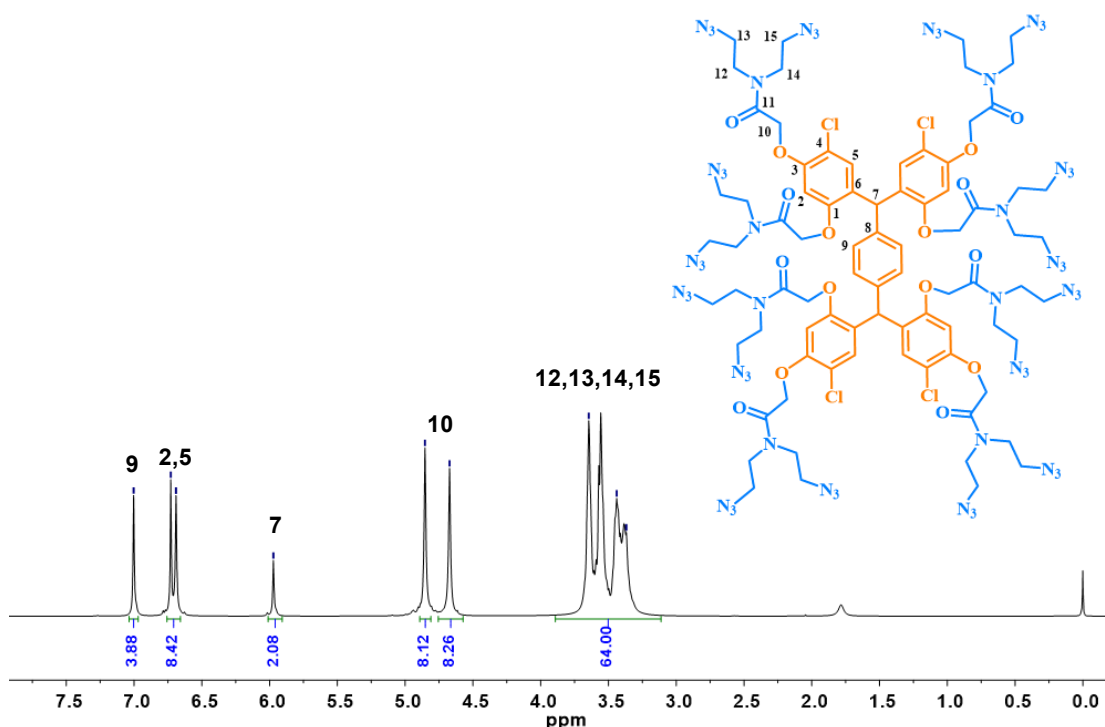


Figura 9. Espectro de RMN ^1H del dendrímero de G 1.0 **21** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

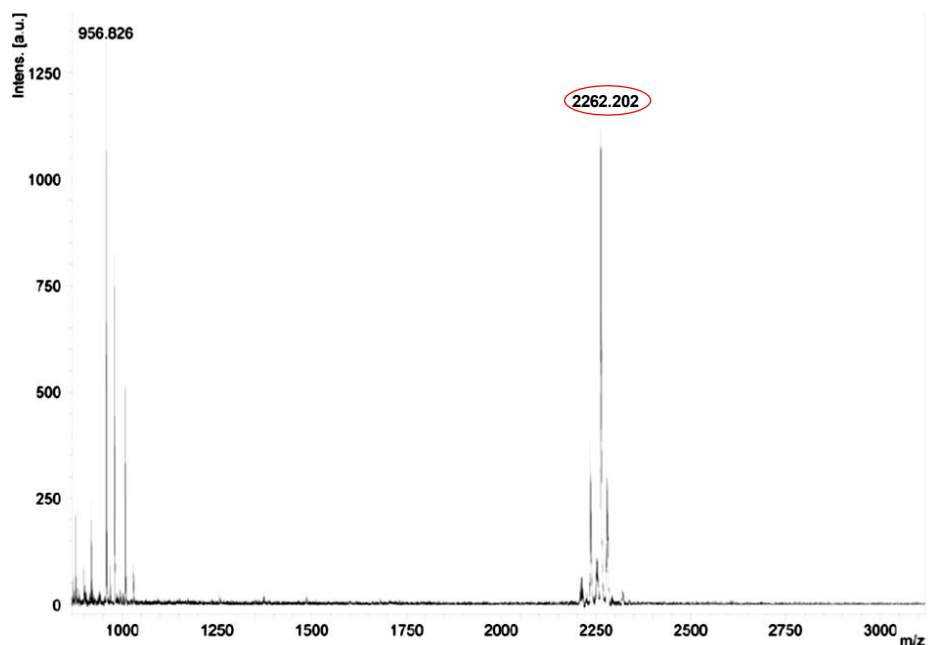
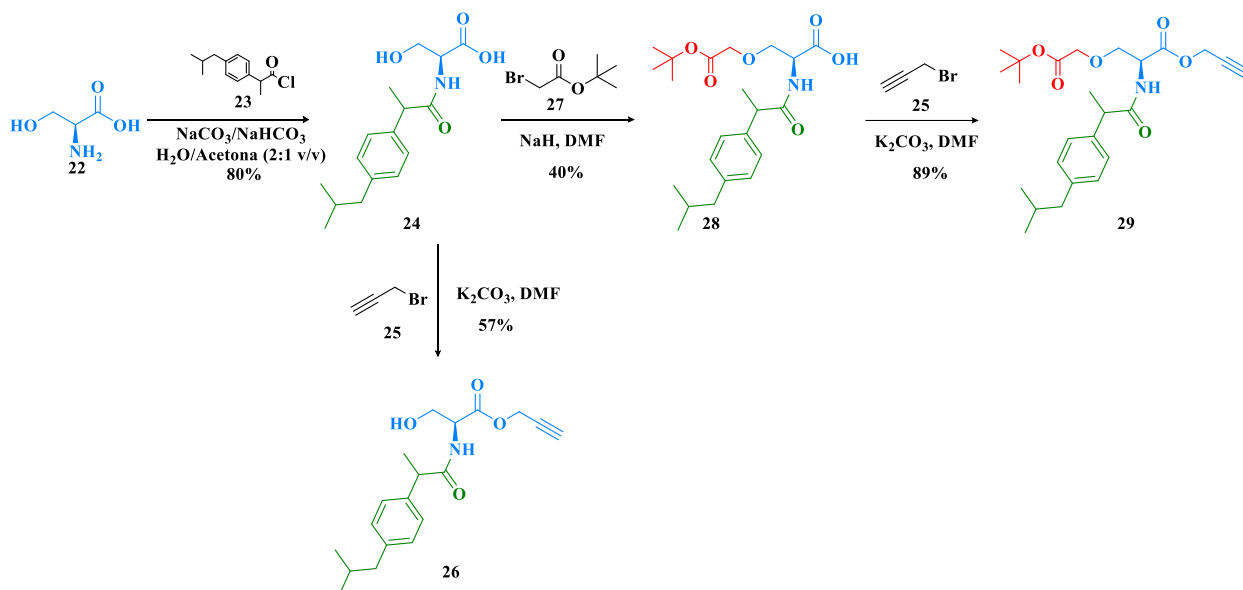


Figura 10. Espectro de masas MALDI-TOF del dendrímero de G 1.0 **21**.

6.2.3. Síntesis de los derivados de la L-serina con ibuprofeno

Para la síntesis de los derivados **26** y **29**, se hizo reaccionar la L-serina con el cloruro de acilo del ibuprofeno, obteniéndose el compuesto **24**, el cual se hizo reaccionar con el bromuro de propargilo en presencia de K_2CO_3 para la obtención del compuesto **26**. Posteriormente, el compuesto **24** se hizo reaccionar con el bromoacetato de *ter*-butilo para obtener el compuesto **28** y después éste se hizo reaccionar con el bromuro de propargilo para la obtención del compuesto **29**. Para los compuestos **24**, **26**, **28** y **29** se obtuvieron los dos diastereoisómeros. Sin embargo, no fue posible separarlos por lo cual se tomó la decisión de trabajar con la mezcla de ambos compuestos.



Esquema 7. Síntesis de los derivados de la L-serina con ibuprofeno **26** y **29**.

Los derivados **26** y **29** fueron inicialmente caracterizados por RMN ^1H . En la Figura 11 se presentan los espectros apilados de RMN ^1H de ambos compuestos. En el espectro del compuesto **26** se observa un doblete a 0.89 ppm correspondiente a los hidrógenos de los metilos del grupo isobutilo con una $J = 6.6$ Hz, a 1.52 ppm un multiplete para los hidrógenos del metilo unido al metino quiral del ibuprofeno, un multiplete a 1.84 ppm asignado al hidrógeno del metino del grupo isobutilo, a 2.46 y 2.64 ppm las señales que corresponde a los hidrógenos del metileno del grupo isobutilo y al metino del alquino terminal, a 3.63 ppm un cuadruplete con una $J = 7.2$ Hz para el hidrógeno del metino quiral del ibuprofeno, de 3.74 a 4.01 ppm un multiplete que corresponden a los hidrógenos del metileno unido a oxígeno de la L-serina, de 4.60 a 4.76 ppm otro multiplete para los hidrógenos del metino de la L-serina y del metileno del éster propargílico, un doblete con una $J = 7.0$ Hz para el hidrógeno del grupo amida y por último dos dobletes a 7.11 y 7.21 ppm con $J = 6.6$ y 8.8 Hz correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático.

Por otro lado, en el espectro del compuesto **29** se observan las mismas señales que el compuesto anterior, pero con la aparición de un singulete a 1.46 ppm para los

hidrógenos de los grupo metilo del grupo *ter*-butilo y de 3.77 a 3.96 ppm un multiplete para los hidrógenos del metilo unido a oxígeno proveniente del bromoacetato de *ter*-butilo.

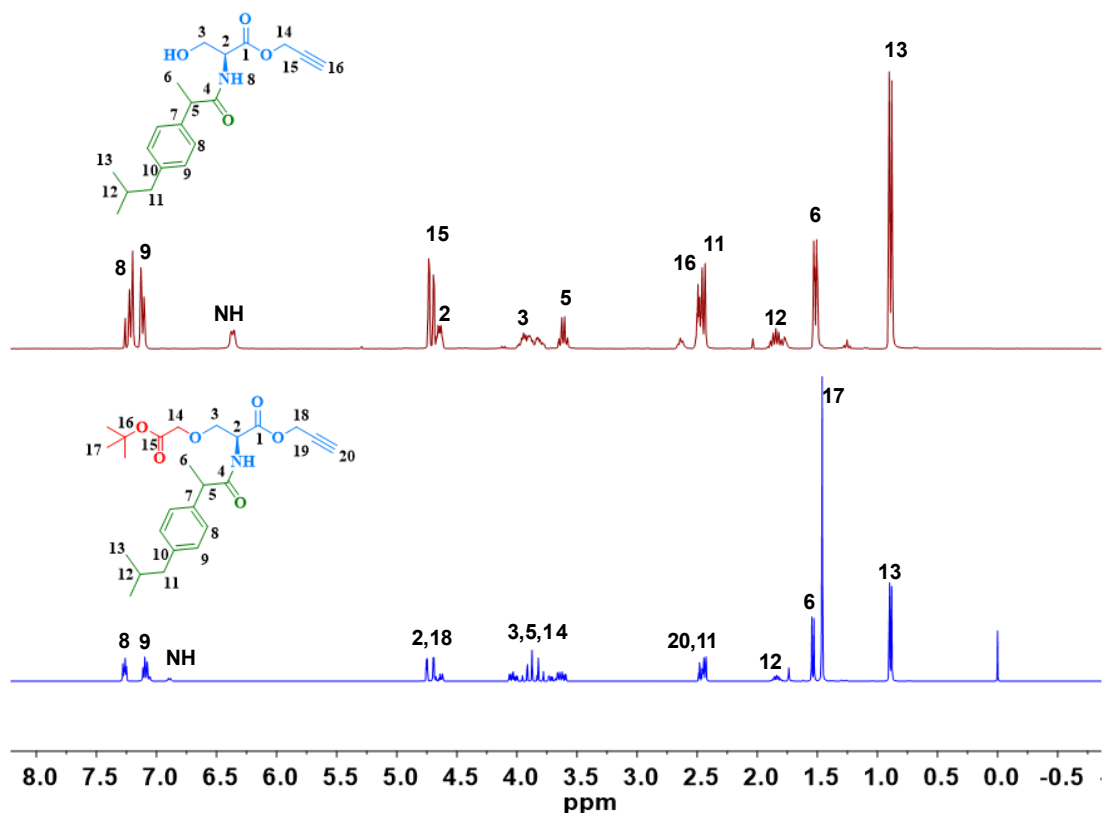


Figura 11. Espectros de RMN ^1H de los derivados de la L-serina con ibuprofeno **26** (arriba en rojo) y **29** (abajo en azul) (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

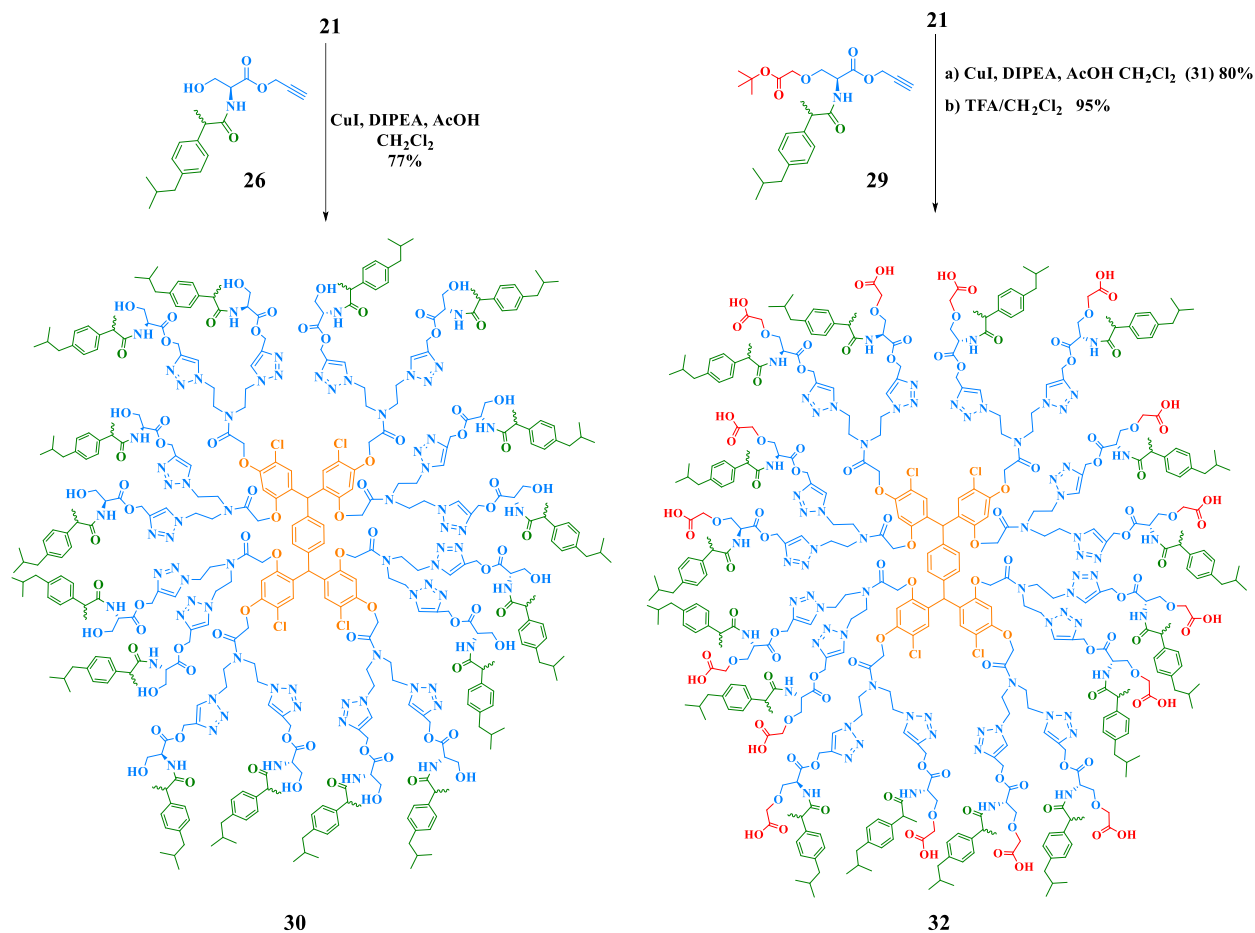
6.2.4. Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 1.0

La obtención de los conjugados dendriméricos bifuncionales se llevó a cabo mediante una reacción de cicloadición azida-alquino, por lo cual se probaron diferentes condiciones de reacción utilizando CuSO_4 y ascorbato de sodio (Tabla 1), sin embargo en ninguno de los intentos se logró obtener el producto deseado, esto podría deberse a

que durante el proceso el Cu no lograba liberarse por completo del producto, lo cual se veía reflejado en el espectro de RMN ^1H en el cual las señales eran demasiado anchas y no lograban definirse correctamente. Por lo tanto, se optó por usar directamente una sal de Cu(I) en presencia de DIPEA y AcOH, éste último para ayudar en la protólisis del complejo Cu-triazol, obteniéndose los conjugados **30** y **31**, respectivamente. En el caso del compuesto **31** se realizó la desprotección de los grupos *ter*-butilo con TFA para la obtención del conjugado **32**.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la cicloadición azida-alquino para la obtención de los conjugados **30** y **31**.

	DISOLVENTE	%CUSO ₄	% ASCORBATO DE SODIO	RENDIMIENTO (%)
1	H ₂ O/THF	10	20	x
2	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH	10	20	x
3	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH (MW)	10	20	x



Esquema 8. Síntesis de los conjugados bifuncionales de G 1.0 con derivados de la L-serina e ibuprofeno **30** y **31**.

La obtención de los conjugados fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 12 se presentan los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos compuestos, en el espectro del compuesto **30** se observa un pico con una m/z de 7561.824 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio. En el caso del compuesto **32**, se observa un pico con una m/z de 8548.990 correspondiente al peso molecular del compuesto más dos átomos de sodio.

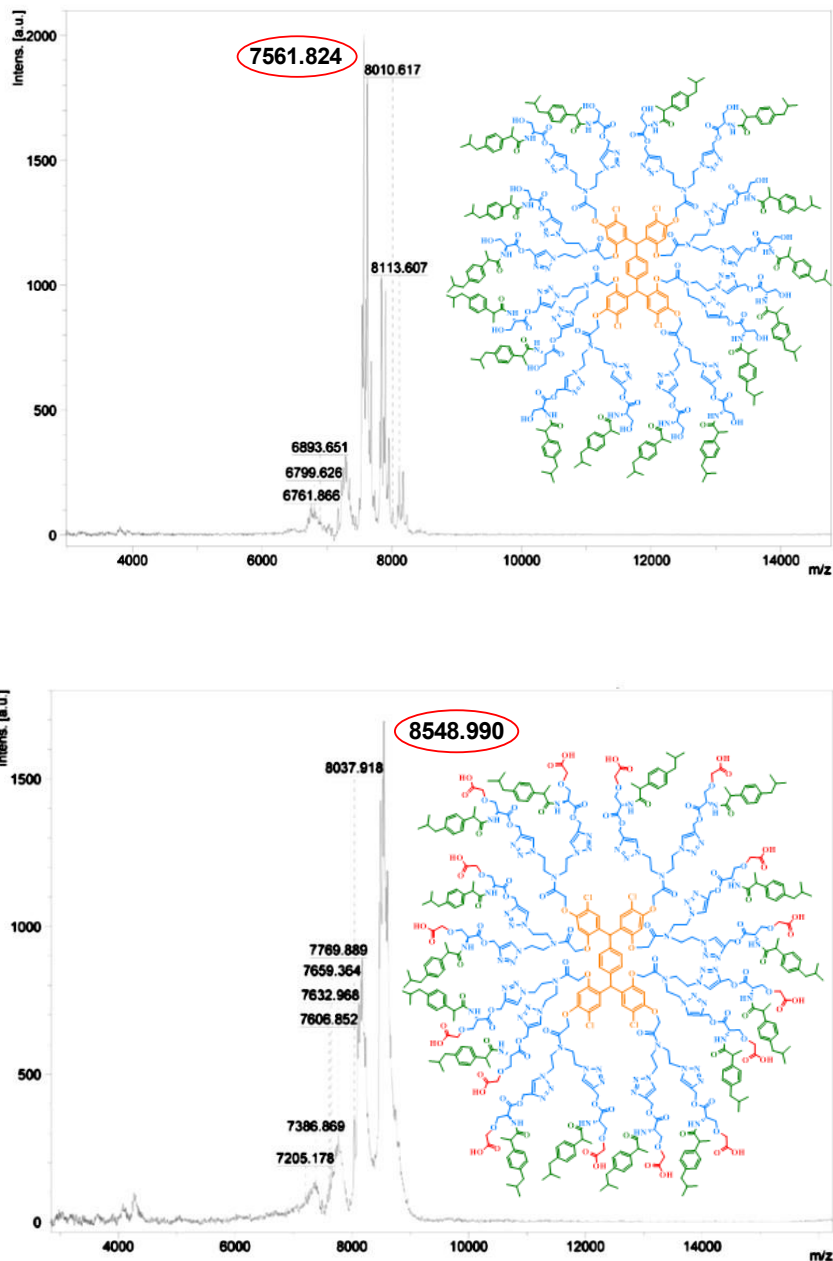


Figura 12. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendríméricos de G 1.0 con los derivados de la L-serina e ibuprofeno **30** (arriba) y **32** (abajo).

Se realizó por primera vez la síntesis de dendrímeros conjugados con derivados de la L-serina con ibuprofeno empleando como núcleo al resorcinareno abierto, mediante una reacción de acoplamiento azida-alquino con buenos rendimientos.

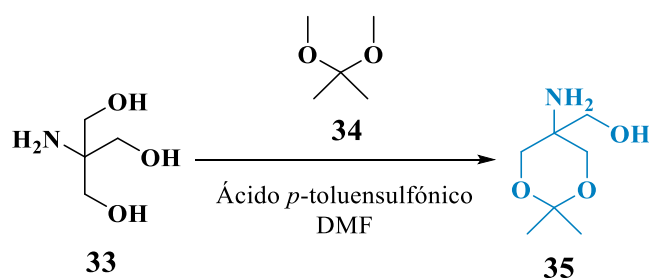
El empleo del resorcinareno abierto como núcleo permite la síntesis de dendrímeros conjugados de alto peso molecular sin impedimentos estéricos, empleando dos secuencias diferentes de síntesis para los grupos terminales.

6.3 Síntesis de los conjugados a base de tris con ibuprofeno y naproxeno

Con el objetivo de contar con la presencia de fármacos no solo en la periferia, sino también en el interior de los brazos dendríticos se diseñó la síntesis de los dendrímeros conjugados a partir del clorhidrato de la tris(hidroximetil)amina (Tris) el cual permite la síntesis de dendrímeros tipos AB₂C, en donde A=ibuprofeno o naproxeno, B = ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico y C= COOR.

6.3.1. Síntesis del derivado del Tris

Inicialmente, se realizó la síntesis del derivado de la Tris, haciendo reaccionar el clorhidrato de la tris(hidroximetil)amina con 2,2-dimetoxipropano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico.



Esquema 9. Síntesis del compuesto 35.

El compuesto 35 fue caracterizado por RMN ¹H. En la Figura 13 se presenta el espectro de RMN ¹H de este derivado, en el cual se observan dos singuletes a 1.42 y

1.44 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilos de la molécula, a 3.50 ppm un singulete asignado a los hidrógenos del metileno unido al alcohol y a 3.54 y 3.78 ppm dos dobletes con $J= 12$ Hz para los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del anillo de seis miembros.

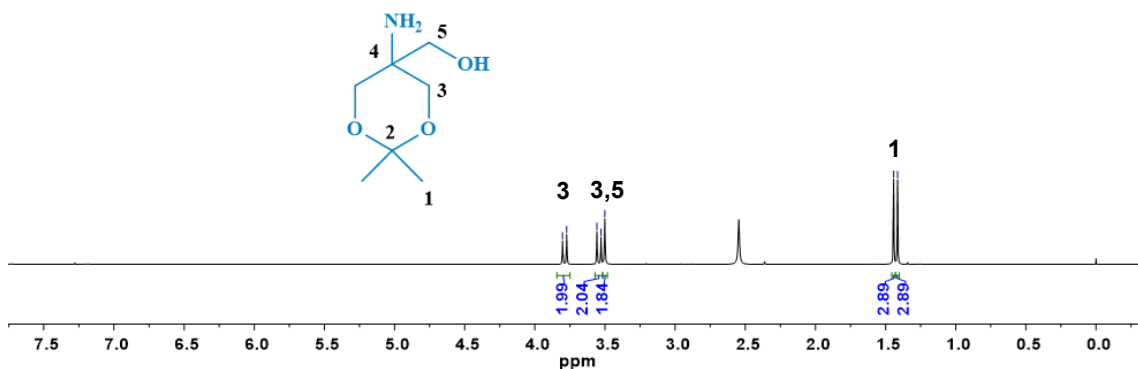


Figura 13. Espectro de RMN ^1H del derivado de la tris **35** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo comienza con la protonación de uno de los oxígenos del 2,2-dimetoxipropano, haciendo al carbono que soporta a los dos oxígenos más electrofílico, después se propone la formación de un carbocatión terciario mediante la salida de una molécula de metanol, seguido del ataque por parte de uno de los pares de electrones libres de uno de los oxígenos del clorhidrato de la tris. La especie resultante sufre una reacción ácido base intramolecular dejando al otro oxígeno del 2,2-dimetoxipropano con carga positiva, provocando la formación de otro carbocatión terciario y el ataque del par de electrones del grupo hidroxilo para formar el ciclo de seis miembros y dando como resultado el producto de la reacción.

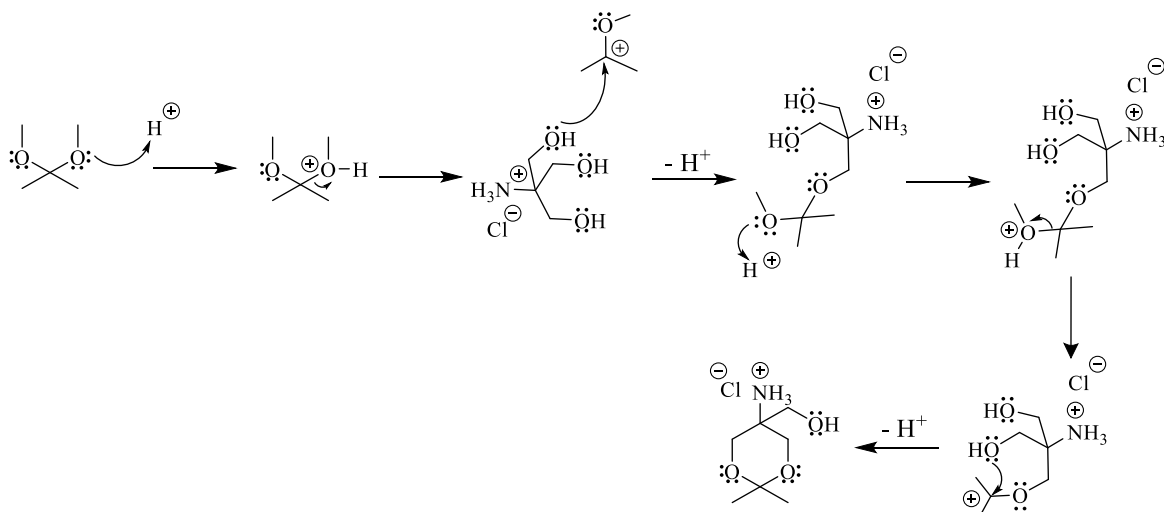
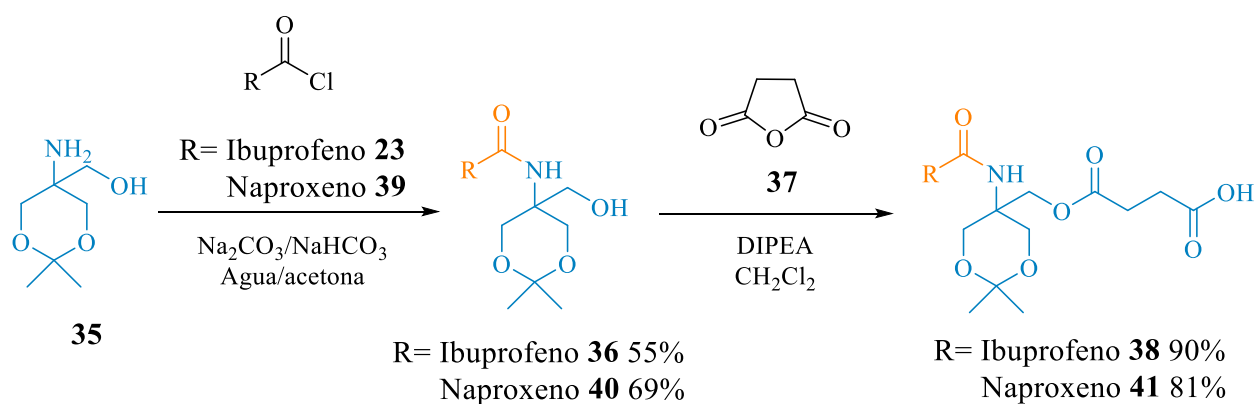


Figura 14. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación del derivado de la tris **35**.

6.3.2. Síntesis de los monómeros con ibuprofeno y naproxeno

Para la obtención de cada uno de los monómeros con ibuprofeno y naproxeno, el compuesto **35** se hizo reaccionar con el cloruro de acilo del ibuprofeno o naproxeno en presencia de un sistema de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$, dando como resultado la formación de la respectiva amida. Posteriormente, el derivado con ibuprofeno o naproxeno se hizo reaccionar con el anhídrido succínico en presencia de DIPEA para la obtención del monómero con ibuprofeno y el monómero con naproxeno, respectivamente.



Esquema 10. Síntesis de los monómeros con ibuprofeno **38** y naproxeno **41**.

Los monómeros con ibuprofeno y naproxeno fueron caracterizados por RMN ^1H . En la Figura 15 se presentan los espectros apilados de RMN ^1H de ambos compuestos, en el espectro del compuesto **38** se observa un doblete a 0.89 ppm con una $J= 6.8$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los metilos del grupo isbutilo, de 2.51 a 2.58 ppm un multiplete asignado a los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos carbonilo, a 3.69 ppm un doblete con una $J= 12$ Hz para los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del anillo de seis miembros y a 4.44 ppm un singulete para los hidrógenos del metileno unido al oxígeno del grupo éster. Por otra parte, en el espectro del compuesto **41** se observa un doblete con una $J= 7.2$ Hz para los hidrógenos del metilo unido al carbono quiral, dos multipletes de 2.31 a 2.35 y de 2.42 a 2.46 ppm para los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos carbonilo, un singulete a 3.89 ppm para los hidrógenos del metilo unido al oxígeno del anillo aromático, un doblete a 4.18 ppm con una $J= 11.6$ Hz para los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del anillo de seis miembros, y por último, en la región comprendida de 7.09 a 7.72 ppm los hidrógenos de los anillos aromáticos del naproxeno.

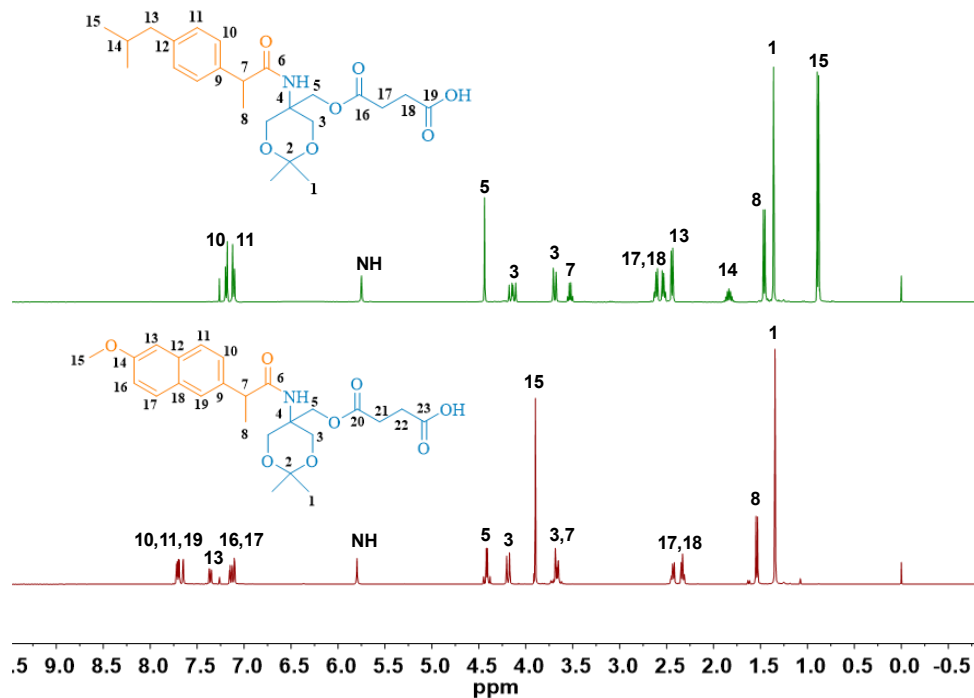


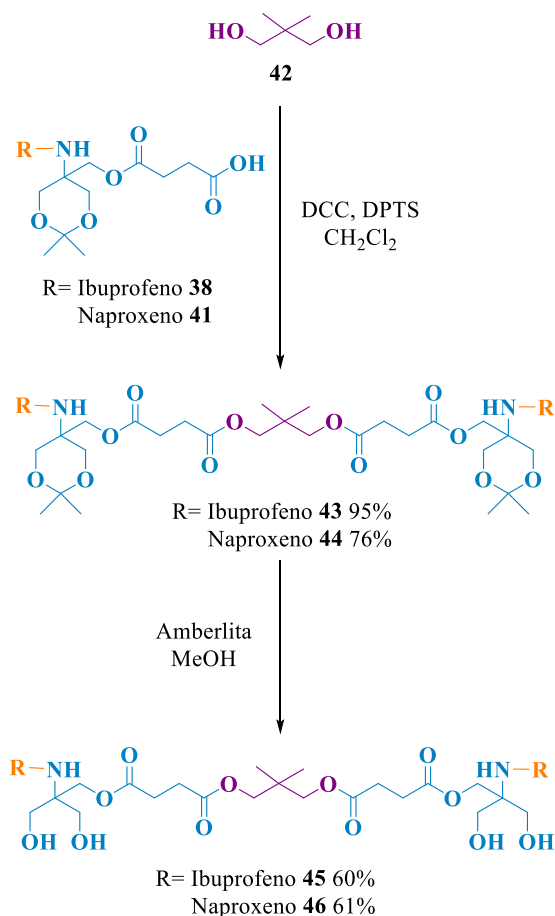
Figura 14. Espectros de RMN ^1H de los monómeros con ibuprofeno **38** (arriba en verde) y **41** (abajo en rojo) (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

6.3.3. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno y naproxeno

Una vez caracterizadas las unidades monoméricas, se procedió a realizar la síntesis de los conjugados dendriméricos de G 1.0, para lo cual se hizo reaccionar el monómero **38** o el monómero **41** con el neopentilglicol en presencia de CsF e imidazol en AcOEt, sin embargo sólo era posible obtener el compuesto monosustituido sin importar que se aumentara la carga de CsF, por lo que se decidió utilizar DCC y DMAP, pero el resultado fue exactamente el mismo (Tabla 2), así que se optó por el uso de DPTS y DCC para la obtención de los conjugados dendriméricos protegidos. Posteriormente, dichos conjugados se hicieron reaccionar con amberlita en MeOH para la obtención de los conjugados dendriméricos de G 1.0 desprotegidos **45** y **46**.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la cicloadición azida-alquino para la obtención de los conjugados **30** y **31**.

	Disolvente	Catalizador (equivalentes/OH)	Activador (equivalentes)	Obtención del producto
1	AcOEt	0.1 (CsF)	1 (Imidazol)	No
2	AcOEt	0.5 (CsF)	1 (Imidazol)	No
3	AcOEt	1 (CsF)	2 (Imidazol)	No
4	CH ₂ Cl ₂	0.1 (DMAP)	1 (DCC)	No
5	CH ₂ Cl ₂	0.5 (DMAP)	1 (DCC)	No
6	CH ₂ Cl ₂	1 (DMAP)	1.5 (DCC)	No
7	CH ₂ Cl ₂	0.5 (DPTS)	1 (DCC)	No
8	CH ₂ Cl ₂	1 (DPTS)	1.5 (DCC)	Sí



Esquema 11. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno **45** y naproxeno **46**.

Los conjugados dendriméricos desprotegidos fueron caracterizados por RMN ^1H . En la Figura 15 se presentan los espectros de RMN ^1H . En el espectro del compuesto **45** se observan las señales características del monómero con ibuprofeno, tales como el doblete de los hidrógenos de los metilos del grupo isobutilo a 0.89 ppm con una $J = 7.0$ Hz, los múltiples de 2.52 a 2.57 ppm y de 2.59 a 2.62 ppm para los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos carbonilo y los multipletes de 3.40 a 3.44 ppm y de 3.57 a 3.63 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos hidroxilo, y de igual forma se observan las señales del centro dendrítico, es decir, un singulete a 0.96 ppm asignado a los hidrógenos de los metilos del neopentilglicol y otro singulete a 3.87 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del mismo neopentilglicol.

Por otro lado, en el espectro del compuesto **46** se observan también las señales características del monómero con naproxeno, tales como el doblete de los hidrógenos del metilo unido al carbono quiral a 1.57 ppm con una $J= 7.0$ Hz, los múltiples de 2.29 a 2.33 y de 2.44 a 2.45 para los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos carbonilo y los multipletes de 3.39 a 3.43 y de 3.60 a 3.63 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos hidroxilo, asimismo se observan las señales del centro dendrítico, es decir, un singulete a 0.92 ppm asignado a los hidrógenos de los metilos del neopentilglicol y otro singulete a 3.82 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del mismo neopentilglicol.

La obtención de los conjugados también fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 16 se presentan los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos compuestos. En el espectro de masas del compuesto **45** se observa un pico con una m/z de 887.635 correspondiente al peso molecular del compuesto más una unidad de masa. En el caso del espectro de masas del compuesto **46** se observa un pico con una m/z de 957.770 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio.

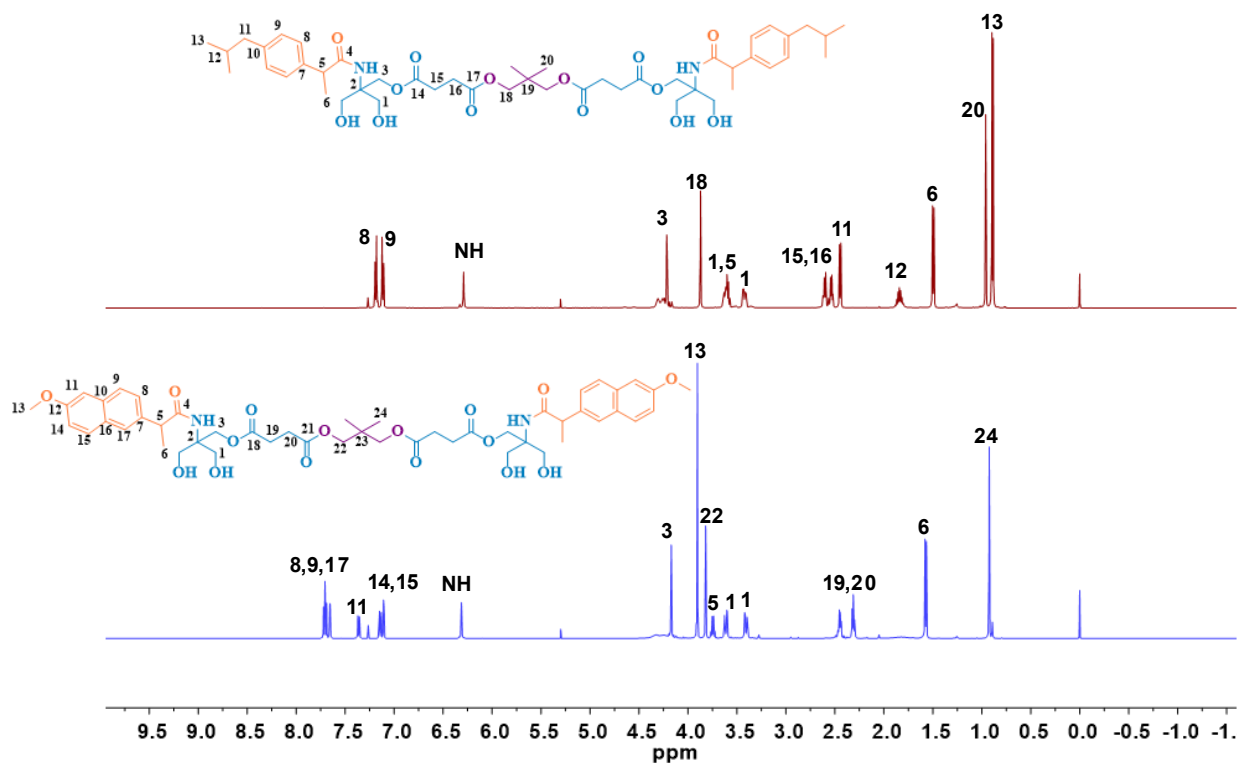
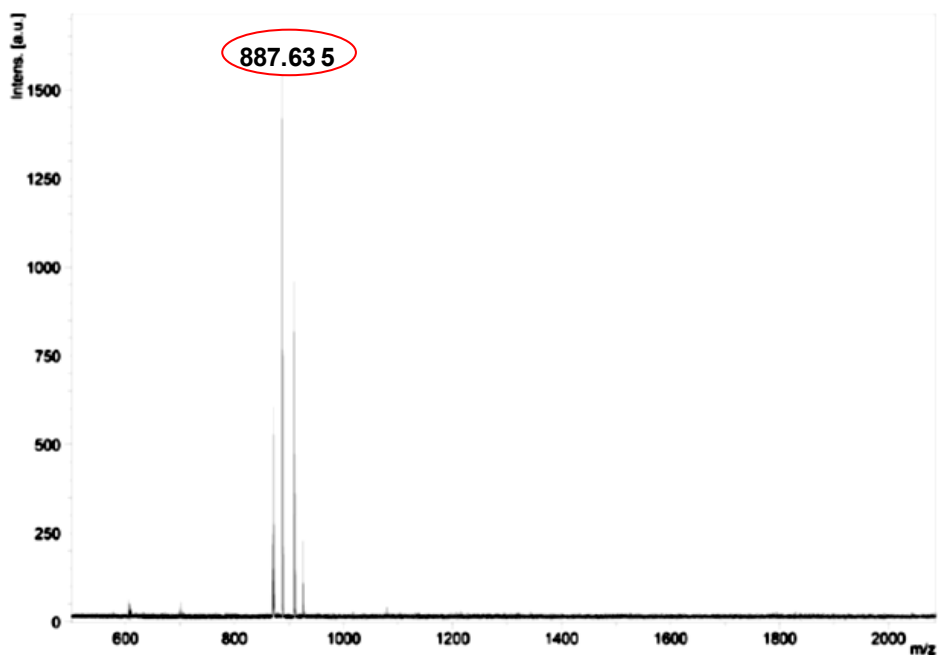


Figura 15. Espectros de RMN ^1H de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno **45** (arriba en rojo) y naproxeno **46** (abajo en azul) (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C).



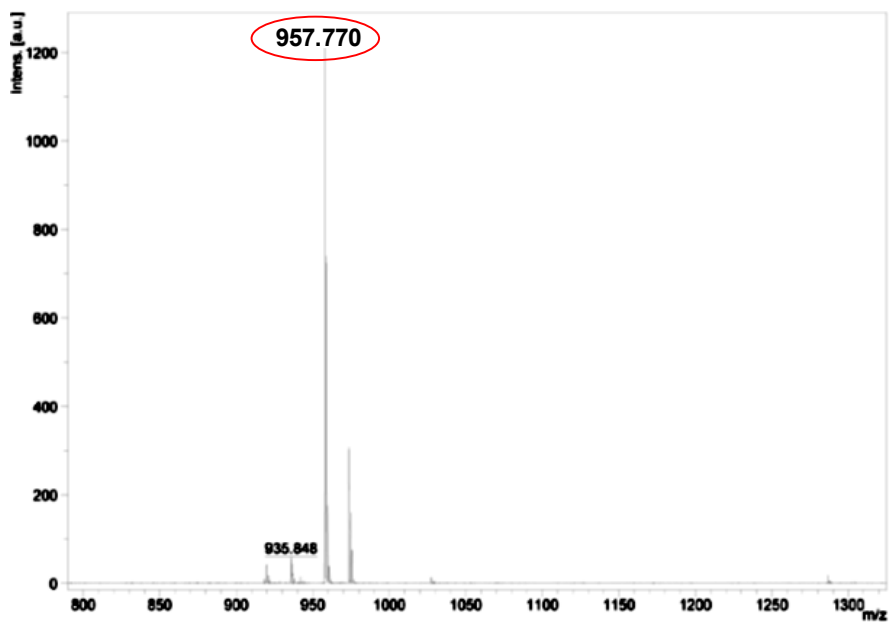


Figura 16. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno **45** (arriba) y naproxeno **46** (abajo).

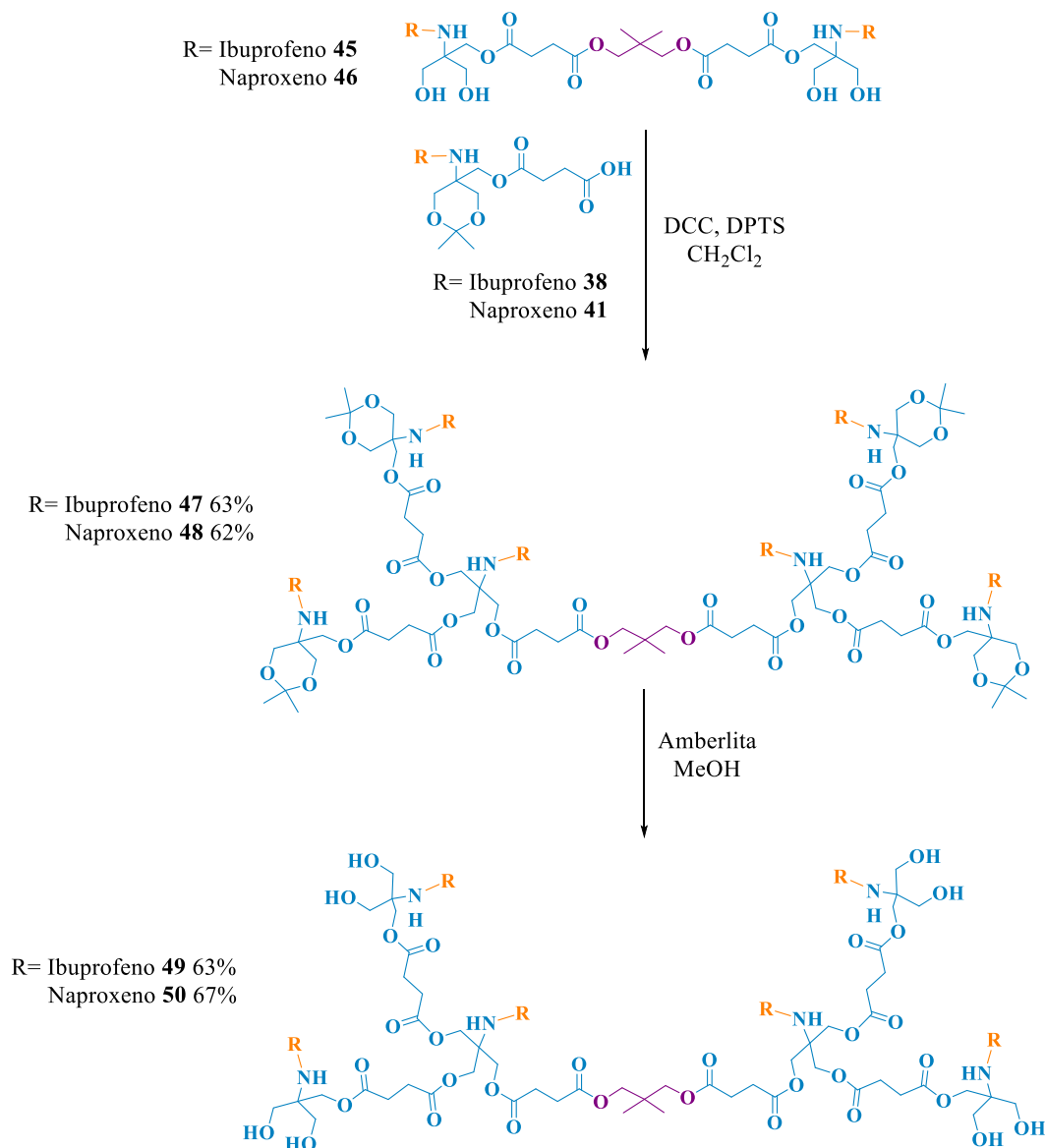
Una vez caracterizados los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno **45** y naproxeno **46** por las técnicas espectroscópicas RMN de 1D, 2D, IR, UV-Vis y masas, se procedió a la síntesis de los conjugados dendriméricos de G2.0

6.3.4. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 2.0 con ibuprofeno y naproxeno

Una vez obtenidos los conjugados dendriméricos de G 1.0, se procedió a realizar la síntesis de los conjugados dendriméricos de G 2.0, para lo cual se hizo reaccionar el monómero **38** o el monómero **41** con el conjugado de primera generación **45** o **46** en presencia de DPTS y DCC, obteniéndose los conjugados dendriméricos protegidos. Posteriormente, dichos conjugados se hicieron reaccionar con amberlita en MeOH para la obtención de los conjugados dendriméricos de G 2.0 desprotegidos.

Los conjugados dendriméricos desprotegidos fueron caracterizados por RMN ^1H . En la Figura 17 se presentan los espectros de RMN ^1H . En el espectro del compuesto **49** se

observan las señales características del ibuprofeno mencionadas anteriormente, asimismo se observan un aumento en la intensidad del multiplete de 2.42 a 2.58 ppm correspondiente a los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos carbonilo y del



Esquema 12. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 1.0 con ibuprofeno **49** y naproxeno **50**.

multiplete de 3.41 a 3.59 ppm para los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos hidroxilo y se observa la aparición de dos señales a 6.09 y 6.32 ppm para los hidrógenos

de los grupos NH, indicando la presencia de dos tipos diferentes de grupos amida en la estructura.

En el caso del espectro del compuesto **50**, también se observan las señales características del naproxeno y la aparición de un nuevo multiplete de 2.16 a 2.21 ppm, correspondiente a los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos carbonilo de la segunda generación y de igual forma aumenta la intensidad de los multipletes de 3.37-3.40 y de 3.54 a 3.58 ppm para los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos hidroxilo; por último, también se observan dos señales a 6.12 y 6.34 ppm para los hidrógenos de los grupos NH, indicando la presencia de dos tipos distintos de grupos amida en la molécula.

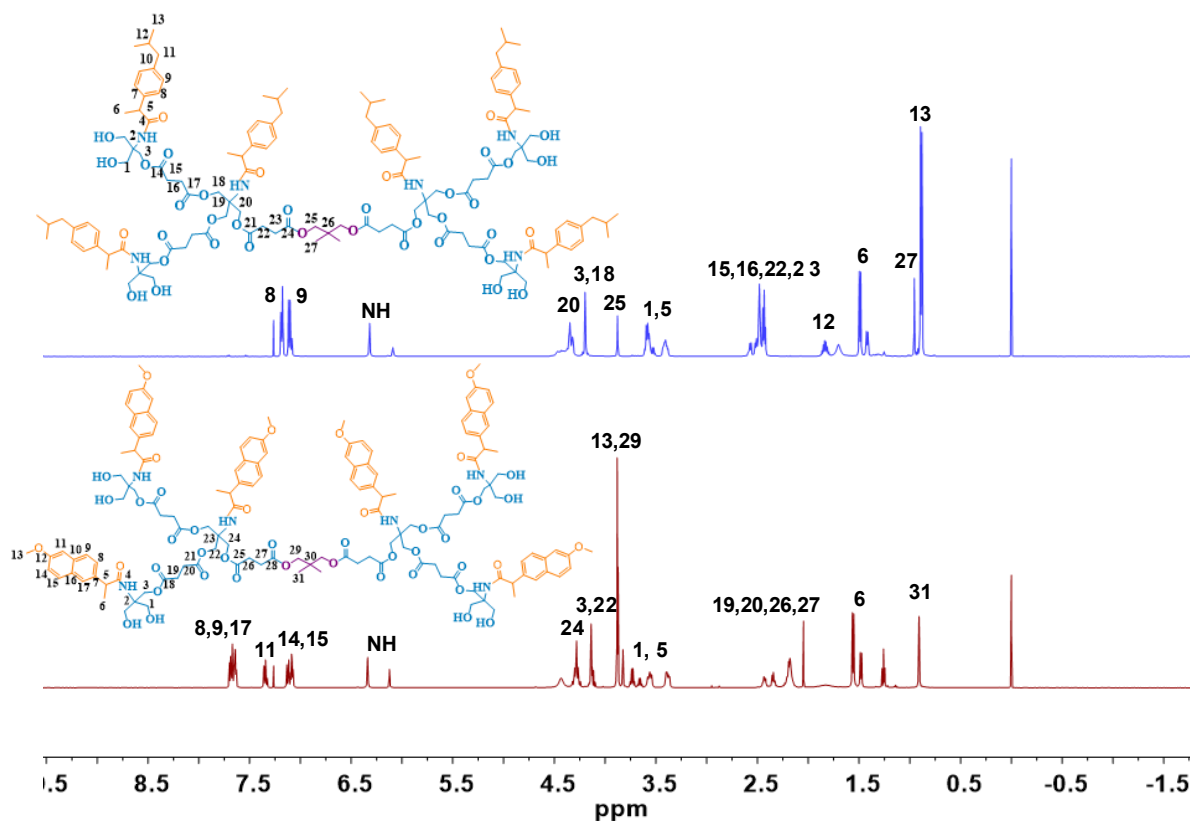


Figura 17. Espectros de RMN ^1H de los conjugados dendiméricos de G 2.0 con ibuprofeno **49** (arriba en azul) y naproxeno **50** (abajo en rojo) (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C).

La obtención de los conjugados también fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 18 se presentan los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos

compuestos. En el espectro de masas del compuesto **49** se observa un pico con una m/z de 2475.881 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio. En el caso del espectro de masas del compuesto **50** se observa un pico con una m/z de 2619.600 correspondiente al peso molecular del compuesto más una unidad de masa.

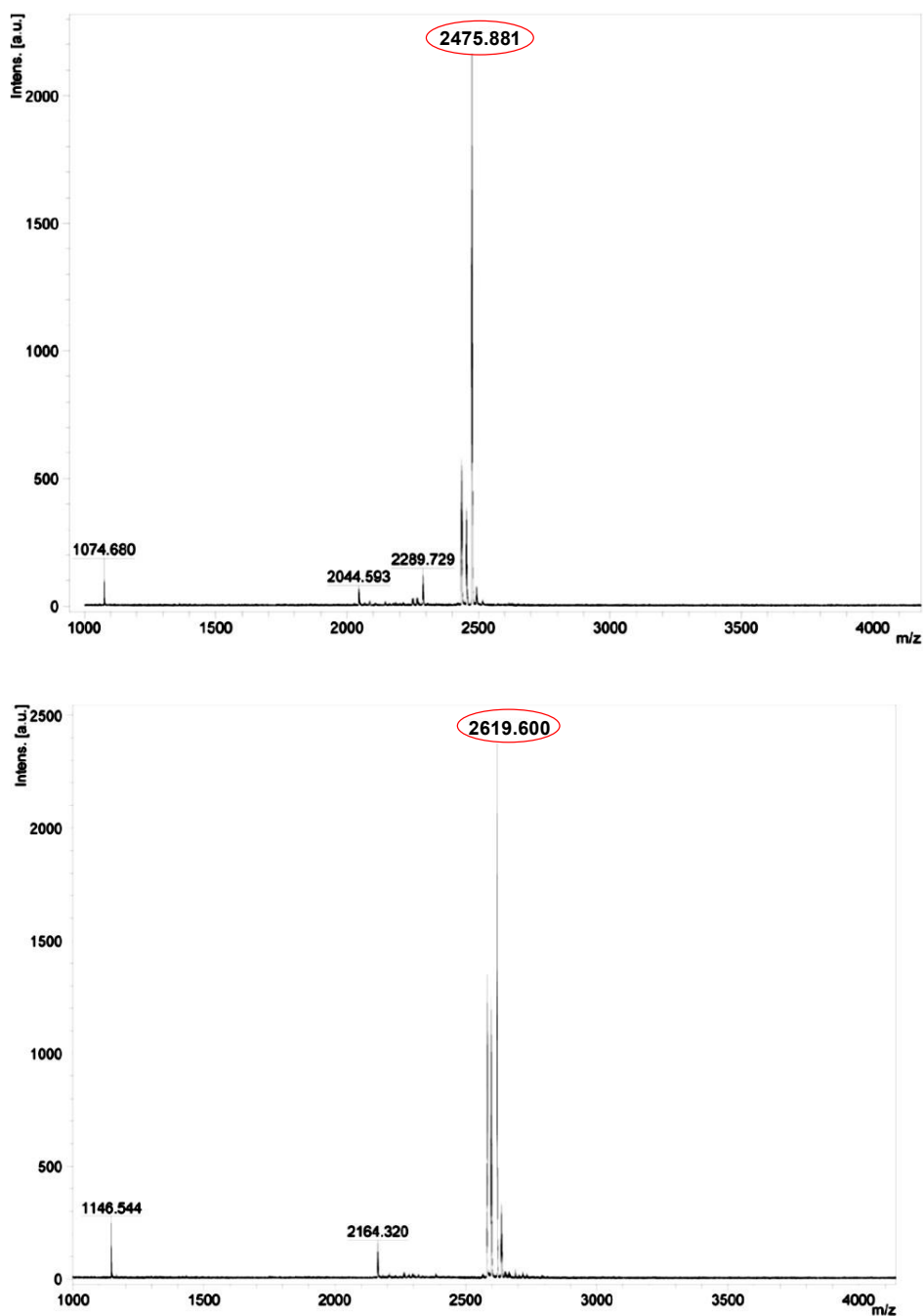
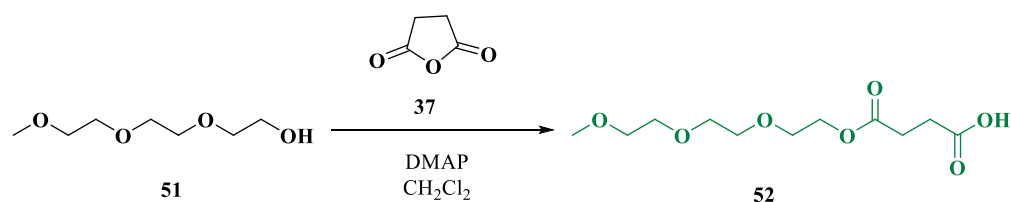


Figura 18. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendriméricos de G 2.0 con ibuprofeno **49** (arriba) y naproxeno **50** (abajo).

Una vez sintetizados los conjugados dendriméricos de G 1.0 **45** y **46** y de G 2.0 **49** y **50**, se procedió a acoplarlos al ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico con el objetivo de aumentar su solubilidad, el tamaño y la citotoxicidad hacia las células cancerosas.

6.3.5. Síntesis del derivado del monometil éter del trietilenglicol

Una vez sintetizados los conjugados dendriméricos de G 1.0 y G 2.0, tanto con ibuprofeno como naproxeno, se procedió con la síntesis de los conjugados bifuncionales con el derivado de trietilenglicol. Para ello, el monometil éter del trietilenglicol se hizo reaccionar con el anhídrido succínico en presencia de DMAP.

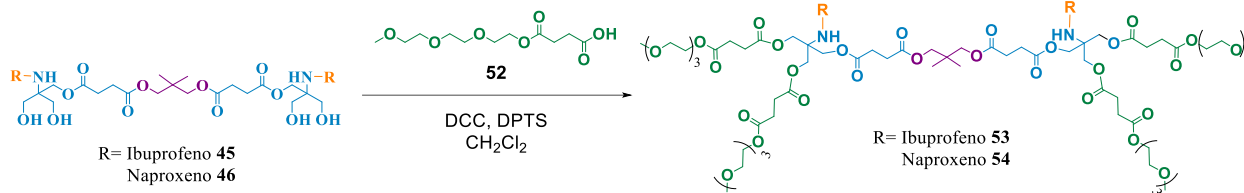


Esquema 13. Síntesis del derivado del ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico.

Una vez sintetizado el derivado **52**, se procedió a realizar su acoplamiento a los dendrímeros de G 1.0 y G 2.0

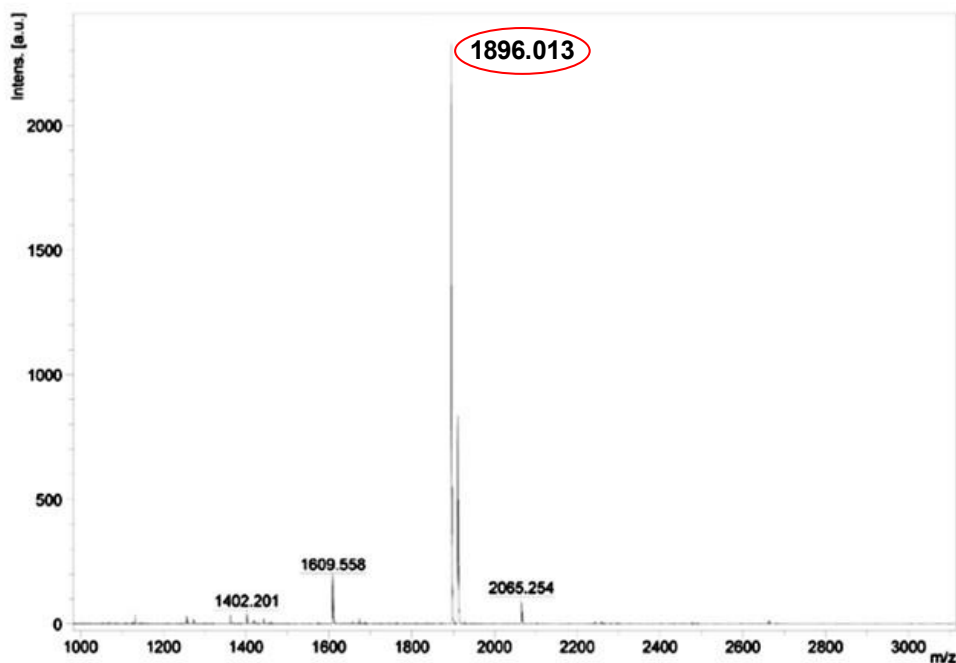
6.3.6. Síntesis de los conjugados dendriméricos bifuncionales con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico e ibuprofeno o naproxeno de G 1.0

Para la síntesis de los conjugados bifuncionales de G 1.0, se hicieron reaccionar el conjugado dendrimérico de G 1.0 con ibuprofeno o naproxeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico en presencia de DPTS y DCC.



Esquema 14. Síntesis de los conjugados dendríméricos de G 1.0 con ibuprofeno **53** y naproxeno **54**.

La obtención de los conjugados bifuncionales de G 1.0 fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 19 se presentan los espectros de masas de ambos conjugados. En el espectro de masas del compuesto **53** se observa un pico con una m/z de 1896.013 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio, mientras que en el espectro del compuesto **54** se observa un pico con una m/z de 1944.160 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio.



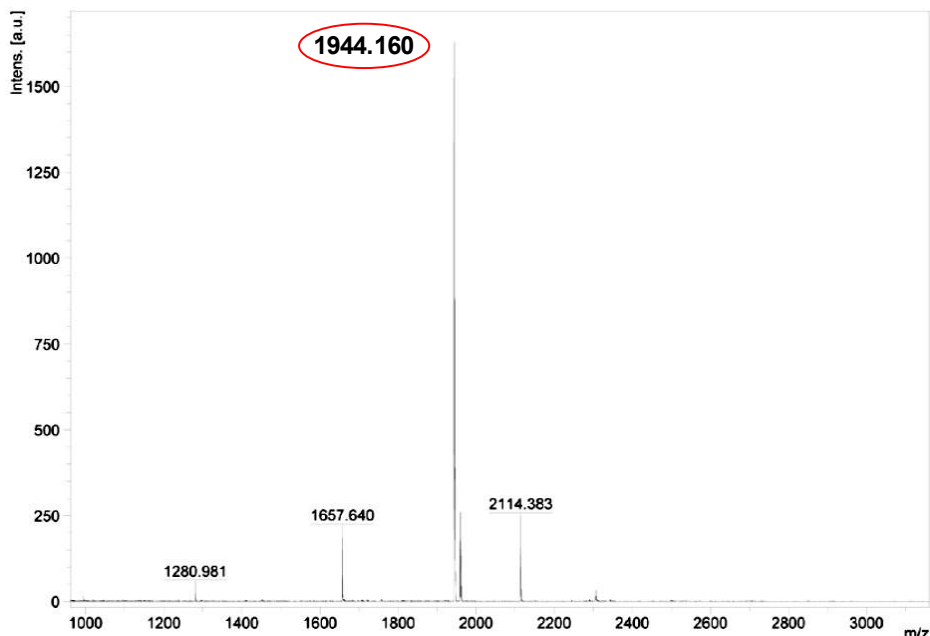
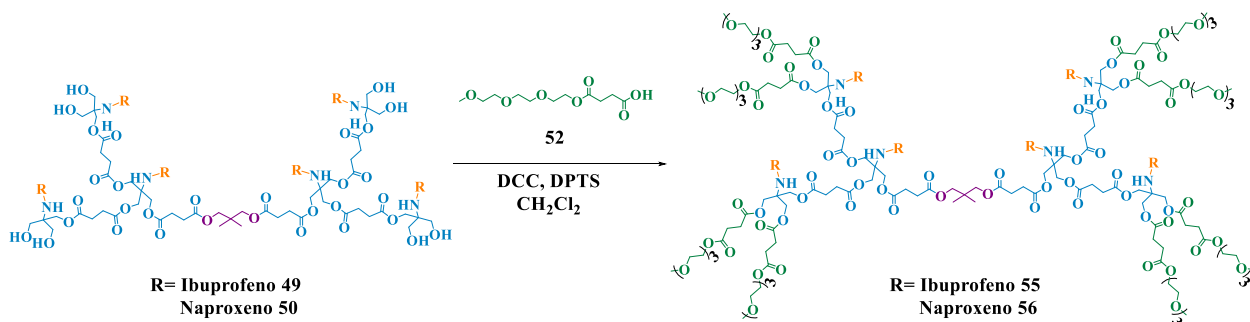


Figura 19. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendriméricos bifuncionales de G 1.0 con ibuprofeno **53** (arriba) y naproxeno **54** (abajo).

6.3.7. Síntesis de los conjugados dendriméricos bifuncionales con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico e ibuprofeno o naproxeno de G 2.0

Para la síntesis de los conjugados bifuncionales de G 2.0, se hicieron reaccionar el conjugado dendrimérico de G 2.0 con ibuprofeno o naproxeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico en presencia de DPTS y DCC.



Esquema 15. Síntesis de los conjugados dendriméricos de G 2.0 con ibuprofeno **55** y naproxeno **56**.

La obtención de los conjugados bifuncionales de G 2.0 fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 20 se presentan los espectros de masas de ambos conjugados, en el espectro de masas del compuesto **55** se observa un pico con una m/z de 4451.054 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio, mientras que en el espectro del compuesto **56** se observa un pico con una m/z de 4595.077 correspondiente al peso molecular del compuesto más una unidad de masa.

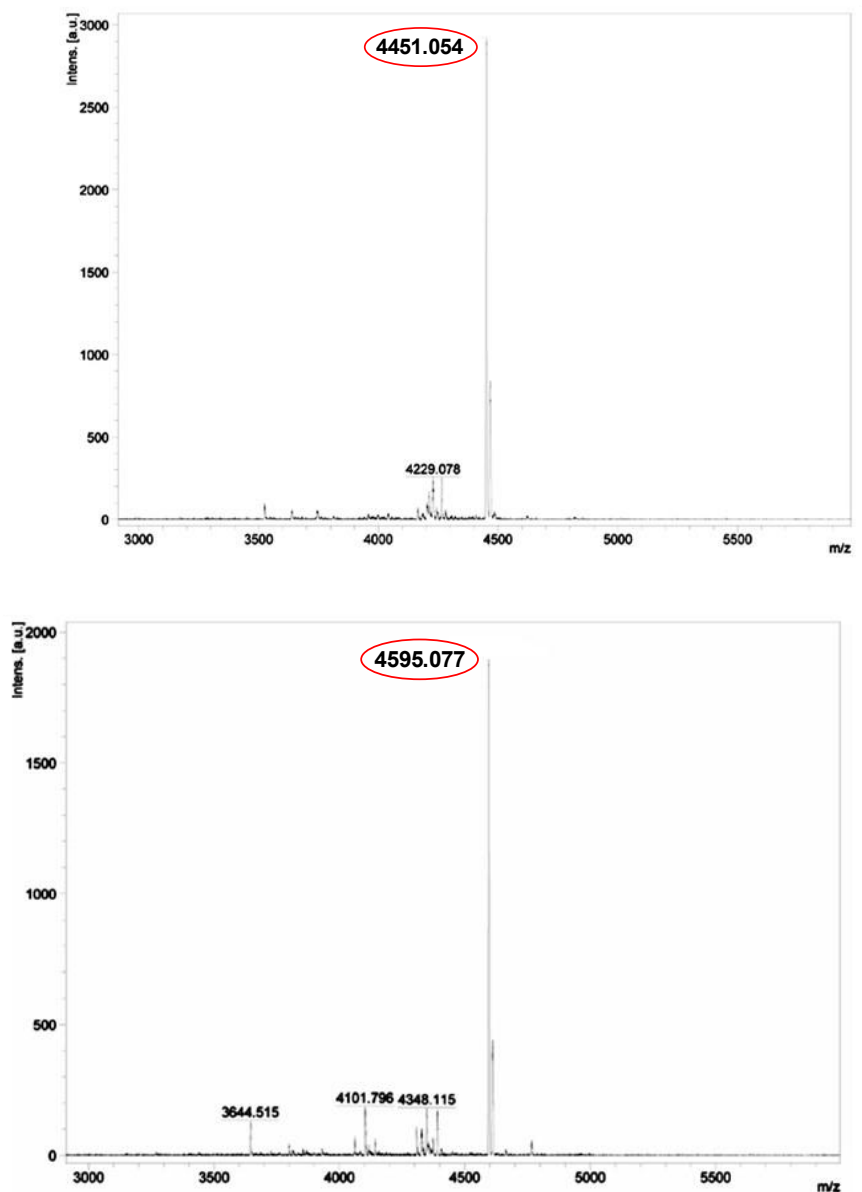


Figura 20. Espectros de masas de MALDI-TOF de los conjugados dendriméricos bifuncionales de G 2.0 con ibuprofeno **55** (arriba) y naproxeno **56** (abajo).

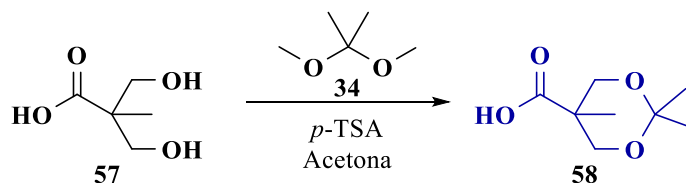
El empleo del neopentilglicol como núcleo y a la Tris permite la síntesis de dendrímeros conjugados AB₂C de alto peso molecular con unidades de ibuprofeno o naproxeno tanto en las capas internas como en la periferia, y con derivados de trietilenglicol sin la presencia de impedimentos estéricos, lo cual facilita la obtención de dendrímeros con un mayor número de grupos terminales por generación en comparación con los dendrímeros más tradicionales.

6.4 Síntesis de dendrímeros Janus con ibuprofeno y clorambucilo

Con la intención de introducir tres grupos terminales en una misma estructura dendrítica, se procedió con la síntesis de dendrímeros Janus con dos diferentes fármacos, ibuprofeno y clorambucilo, con el objetivo de aumentar la citotoxicidad hacia las células cancerosas al tener diferentes mecanismos de acción. De igual forma, la introducción de la L-serina para ayudar en la liberación del ibuprofeno y también para la introducción de una tercera funcionalidad, la galactosa, ya que se ha observado que en las células cancerosas existe una sobreexpresión de los receptores de esta molécula, lo que permitiría una mayor selectividad hacia estas células.

6.4.1. Síntesis del bis-MPA protegido

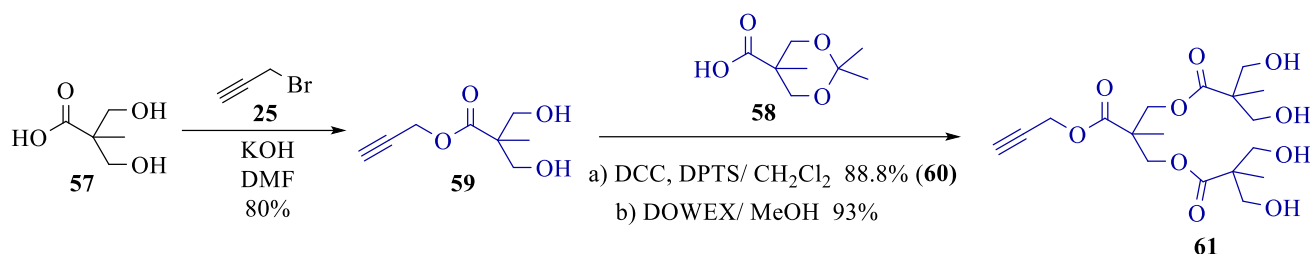
La protección del bis-MPA se llevó a cabo a través de la reacción del ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico con el 2,2-dimetoxipropano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico.



Esquema 16. Síntesis del bis-MPA protegido 58.

6.4.2. Síntesis de los dendrones de bis-MPA de G 1.0 y G 2.0

Para la síntesis de los dendrones, se hizo reaccionar el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico con el bromuro de propargilo para la obtención del dendrón de G 1.0. Posteriormente, el dendrón de G 1.0 se hizo reaccionar con el Bis-MPA protegido sintetizado previamente, seguido de una metanólisis para su desprotección, obteniéndose el dendrón de G 2.0 con cuatro grupos hidroxilo terminales.



Esquema 17. Síntesis de los dendrones de bis-MPA de G 1.0 **59** y G 2.0 **61**.

La obtención de los conjugados fue confirmada por RMN ¹H. En la Figura 21 se presentan los espectros apilados de RMN ¹H de ambos compuestos, en el espectro del dendrón de G 1.0 se observa un singulete 1.11 ppm correspondiente a los hidrógenos del metilo del bis-MPA, a 2.51 ppm un triplete con una $J = 2.4$ Hz asignada al hidrógeno del metino del alquino terminal, a 3.73 y 3.92 ppm dos dobletes con $J = 10.8$ Hz para los hidrógenos de los metilenos unidos los grupos hidroxilo y a 4.76 ppm otro doblete con una $J = 2.4$ Hz para los hidrógenos del metileno unido al grupo éster.

En cuanto al espectro del dendrón de G 2.0, se observan las mismas señales del grupo propargilo, pero con la aparición y el desplazamiento de otras señales, tales como el singulete a 1.07 ppm para los hidrógenos de los metilos de la segunda generación, a 1.33 ppm otro singulete para los hidrógenos del metilo de la parte de la primera generación, dos multipletes de 3.68 a 3.72 ppm y de 3.81 a 3.85 ppm correspondiente a los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos hidroxilo y dos dobletes a 4.29 y 4.44 ppm con $J = 10.8$ y 11.2 Hz para los hidrógenos de los metilenos unidos a los grupos éster.

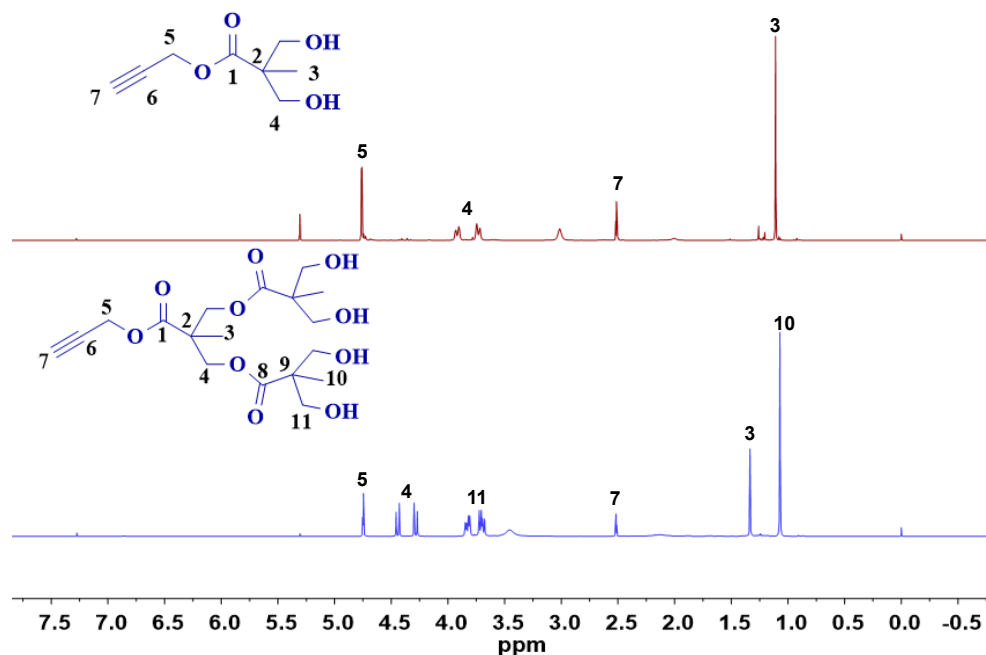
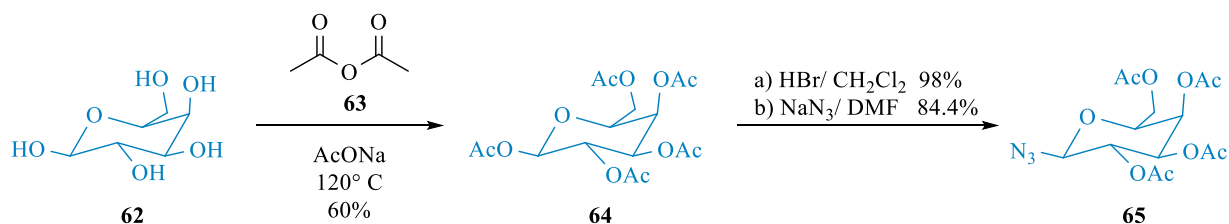


Figura 21. Espectros de RMN ^1H de los dendrones de Bis-MPA de G 1.0 **59** (arriba en rojo) y G 2.0 **61** (abajo en azul) (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Una vez caracterizados los dendrones de Bis-MPA de G 1.0 **59** y G 2.0 **61** por las técnicas espectroscópicas RMN de 1D, 2D, IR, UV-vis y masas, se procedió con la síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa.

6.4.3. Síntesis del derivado de la galactosa con azida

Para la obtención del derivado de la galactosa con azida, se hizo reaccionar la D-galactosa con el anhídrido acético y subsecuentemente con ácido bromhídrico para obtener el derivado halogenado y después con azida de sodio para la obtención del producto deseado.



Esquema 18. Síntesis del derivado de la galactosa con azida **65**.

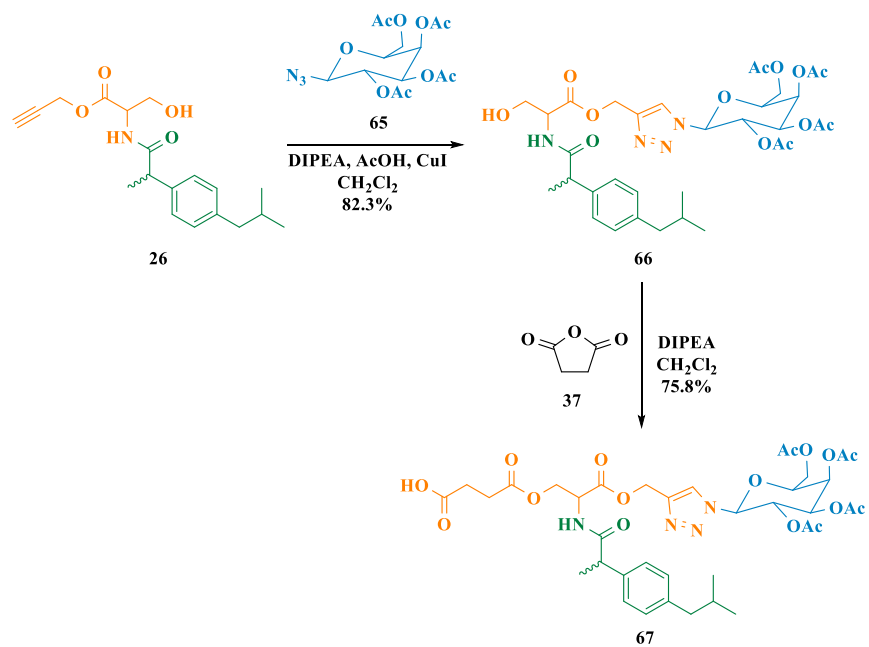
El compuesto **65** fue inicialmente caracterizado por RMN ^{13}C . En la Figura 22 se muestra el espectro de RMN ^{13}C , en el cual se observa una señal 20.7 ppm para los carbonos de los metilos de la molécula, a 61.2 ppm una señal correspondiente al carbono del metileno unido a oxígeno, a 66.9, 68.1, 70.7, 72.9 tres señales para los carbonos de los metinos del anillo de seis miembros y a 88.3 ppm una señal para el carbono del metino unido al grupo azida. Finalmente, cuatro señales a 169.4, 170.0, 170.1 y 170.4 para los carbonos de los grupos carbonilo. Con base en lo reportado en la literatura y los resultados obtenidos de RMN de ^1H y ^{13}C se determinó que la obtención del anómero β .⁸⁵

6.4.4. Síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa

Inicialmente, se había planteado la obtención del derivado del compuesto **26** con el bromuro de propargilo mediante la eterificación del grupo OH y posteriormente realizar la reacción de cicloadición. Sin embargo, no fue posible realizarlo debido a que al momento de llevar a cabo la reacción entre el alquino y la azida, el ácido carboxílico de la L-serina interfería en la reacción, por lo cual se tomó la decisión de realizar la esterificación con el bromuro de propargilo.

La síntesis del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa se llevó a cabo mediante la reacción de cicloadición azida-alquino entre el compuesto **26**, previamente sintetizado, con el derivado de la galactosa con azida, seguido de la reacción con el anhídrido succínico para la obtención del compuesto **67**. En el caso de los compuestos **66** y **67** se obtuvieron los dos diastereoisómeros, no obstante, no fue posible separarlos por limitaciones de recursos debido a la pandemia, por lo cual se decidió trabajar con la mezcla de ambos compuestos.

⁸⁵ V. Percec, P. Leowanawat, H. J. Sun, O. Kulikov, C. D. Nusbaum, T. M. Tran, A. Bertin, D. A. Wilson, M. Peterca, S. Zhang, N. P. Kamat, K. Vargo, D. Moock, E. D. Johnston, D. A. Hammer, D. J. Pochman, Y. Chen, Y. M. Chabre, T. C. Zhao, M. Bergeron-Bllek, S. André, R. Roy, H. J. Gabius, P. A. Heiney. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9055.



Esquema 19. Síntesis del derivado de la galactosa con azida 67.

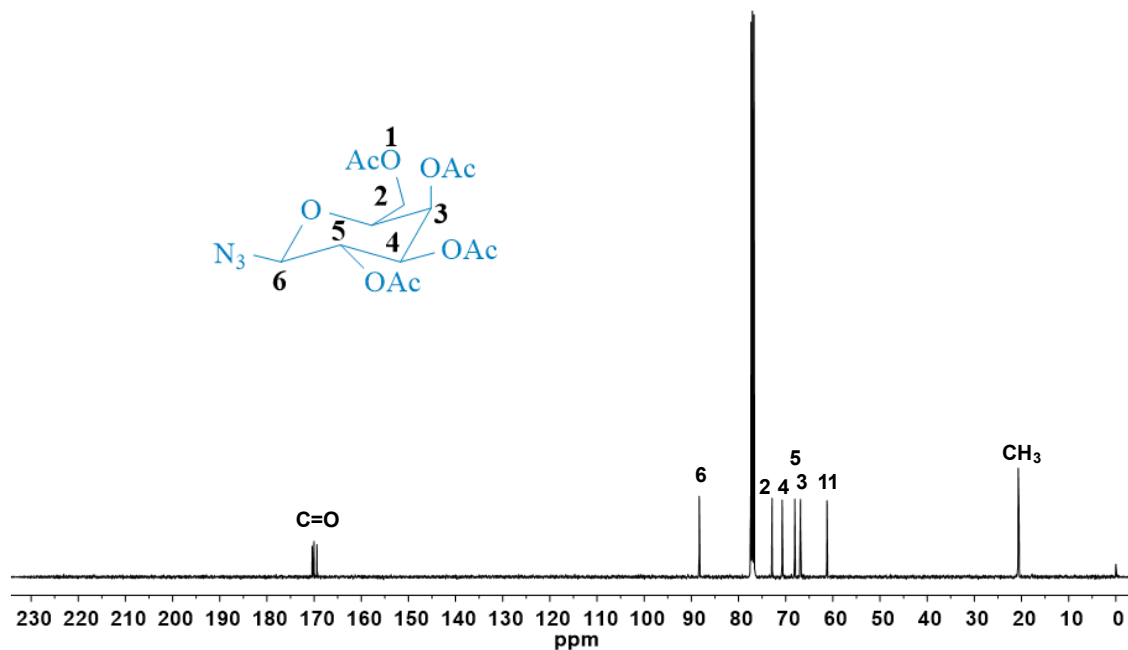


Figura 22. Espectro de RMN ¹³C del derivado de la galactosa con azida 65 (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C).

El compuesto **67** fue caracterizado por HSQC. En el espectro bidimensional se observa una correlación entre la señal a 0.88 ppm en ^1H y la señal en 22.4 ppm en ^{13}C correspondiente a los metilos del grupo isobutilo del ibuprofeno, correlaciones entre las señales a 1.81, 2.02, 2.05 y 2.23 ppm en ^1H y las señales a 20.2, 20.5 y 20.7 ppm asignadas a los metilos de grupos acetilos de la galactosa, una correlación entre el multiplete de 2.40 a 2.61 en ^1H con las señales a 29.0, 29.3 y 45.0 ppm, correspondiente a los metilenos unidos a los grupos carbonilo y al metileno del grupo isobutilo, una correlación entre el multiplete de 4.85 a 4.92 ppm en ^1H y la señal a 51.7 ppm en ^{13}C para el metino de la L-serina.

Asimismo, se observa una correlación entre la señal a 5.86 ppm en ^1H y la señal a 86.4 ppm en ^{13}C para el metino unido al átomo de nitrógeno del triazol y por último, una correlación entre el multiplete de 7.91 a 7.95 ppm con la señal a 122.6 ppm en ^{13}C para el hidrógeno y carbono del anillo del triazol.

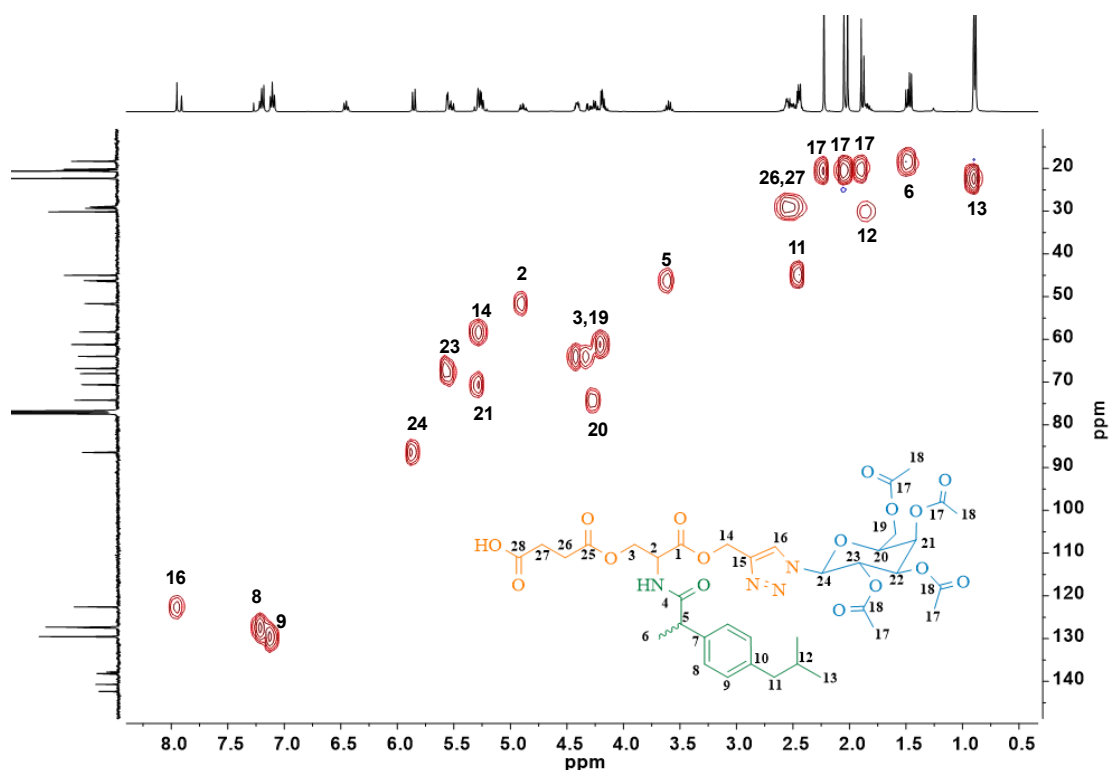
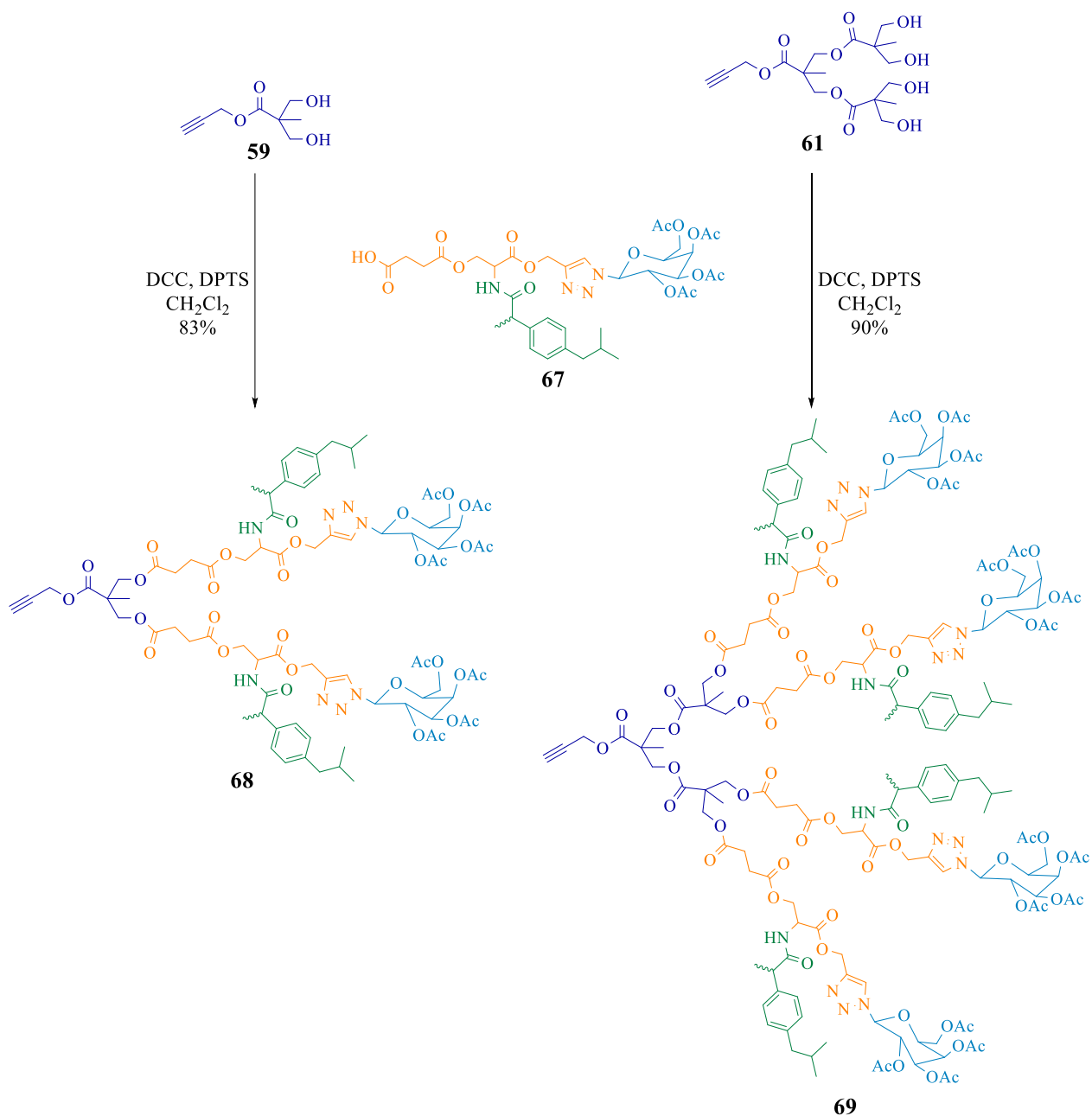


Figura 23. Espectro de RMN 2D HSQC del derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa **67** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Una vez caracterizados el derivado de la L-serina **67** por las técnicas espectroscópicas RMN de 1D, 2D, IR, UV-Vis y masas, se procedió con la síntesis de los dendrones bifuncionales de G 1.0 y G 2.0.

6.4.5. Síntesis de los dendrones bifuncionales de G 1.0 y G 2.0 con ibuprofeno y galactosa

Para la síntesis de los dendrones bifuncionales de G 1.0 y G 2.0, se hicieron reaccionar los dendrones de G 1.0 y G 2.0 con el derivado de la L-serina con ibuprofeno y galactosa, en presencia de DCC y DPTS.



Esquema 19. Síntesis de los dendrones bifuncionales de G 1.0 **68** y G 2.0 **69**.

La obtención de los compuestos **68** y **69** fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 24 se presentan los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos dendrones. En el espectro del dendrón bifuncional de G 1.0 se observa un pico con una *m/z* de 1757.435 correspondiente al peso molecular del compuesto más una unidad de masa, mientras que en el espectro de masas del dendrón bifuncional de G 2.0 se observa

un pico con una m/z de 3578.366 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio.

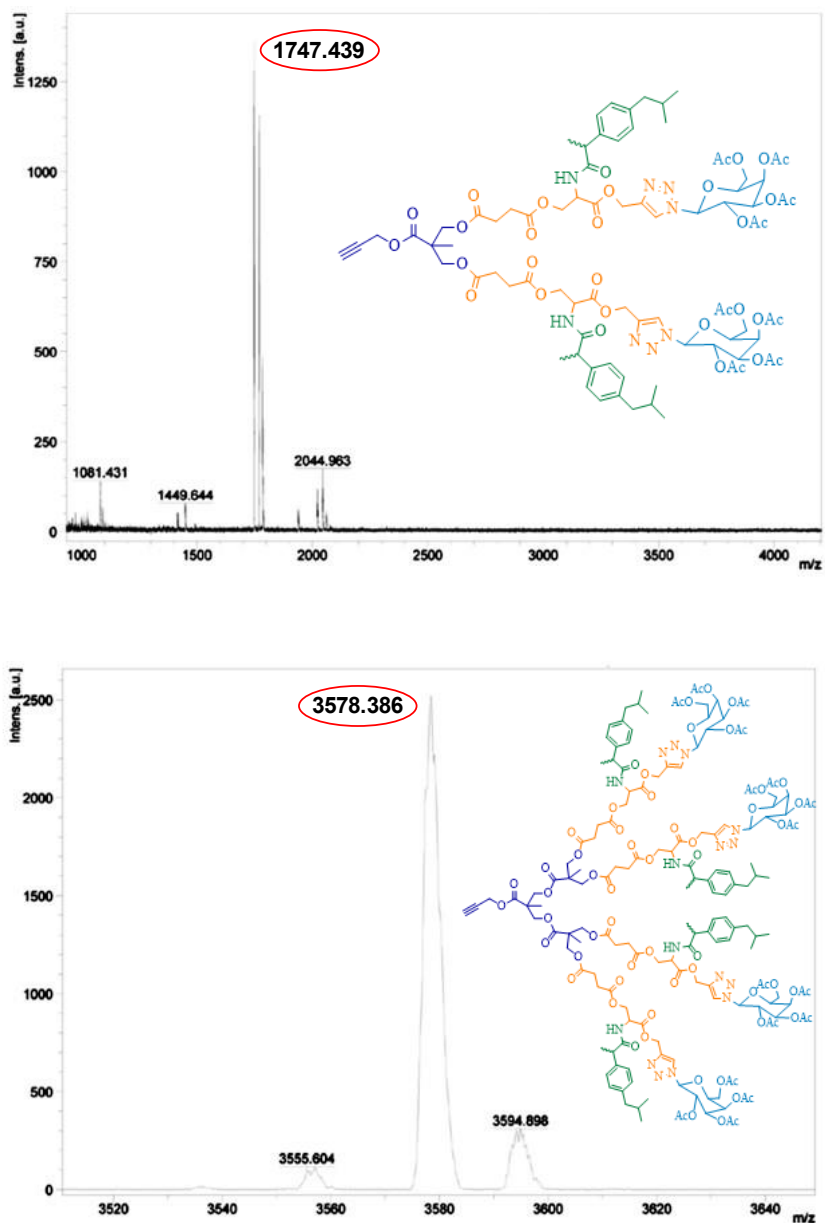
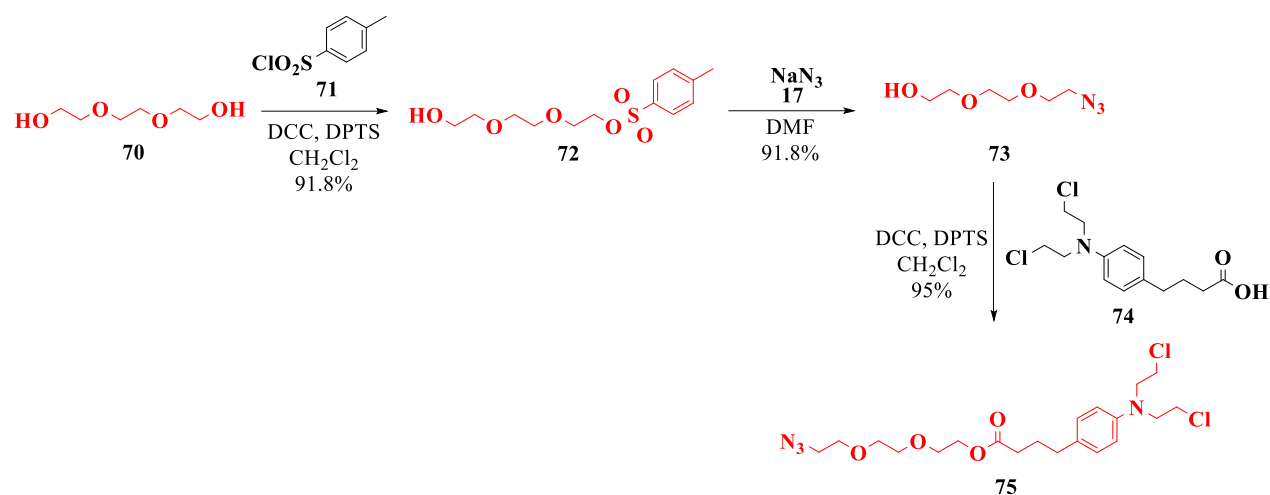


Figura 24. Espectros de masas de MALDI-TOF de los dendrones bifuncionales de G 1.0 **68** (arriba) y G 2.0 **69** (abajo).

Una vez caracterizados los dendrones bifuncionales de Bis-MPA de G 1.0 **68** y G 2.0 **69** por las técnicas espectroscópicas RMN de 1D, 2D, IR, UV-vis y masas, se procedió con la síntesis del derivado del clorambucilo con el derivado azida del trietilenglicol.

6.4.6. Síntesis del derivado del clorambucilo con trietilenglicol

La síntesis de la otra parte del dendrímero Janus se llevó a cabo a través de la monofuncionalización del trietilenglicol con el cloruro de *p*-toluensulfonilo y después la sustitución de este grupo por el grupo azida. Posteriormente, el producto resultante se hizo reaccionar con el clorambucilo en presencia de DPTS y DCC.



Esquema 19. Síntesis del derivado del clorambucilo con trietilenglicol **75**.

El compuesto **75** fue caracterizado por RMN ^1H . En la Figura 25 se presenta el espectro de RMN ^1H , en el cual se observa un quintuplete a 1.91 ppm con una $J= 7.6$ Hz para los hidrógenos del metileno medio de la cadena alquílica del clorambucilo, un triplete a 2.35 ppm con una $J= 7.6$ Hz para hidrógenos del metileno unido a carbonilo de la cadena del clorambucilo, otro triplete a 2.56 ppm correspondiente a los hidrógenos del metileno unido al anillo aromático, un multiplete de 3.36 a 3.39 ppm asignado a los hidrógenos del metilo unido al grupo azida, un multiplete de 3.59 a 3.73 ppm para los hidrógenos de los hidrógenos de los metilenos de las cadenas alquilcloradas del clorambucilo y de los metilenos unidos a oxígeno, y otro multiplete de 4.22 a 4.25 ppm para los hidrógenos de los metilenos unidos al oxígeno del grupo éster. Por último, se

observan dos dobletes 6.63 y 7.07 ppm con $J = 8.8$ Hz para los hidrógenos del anillo aromático.

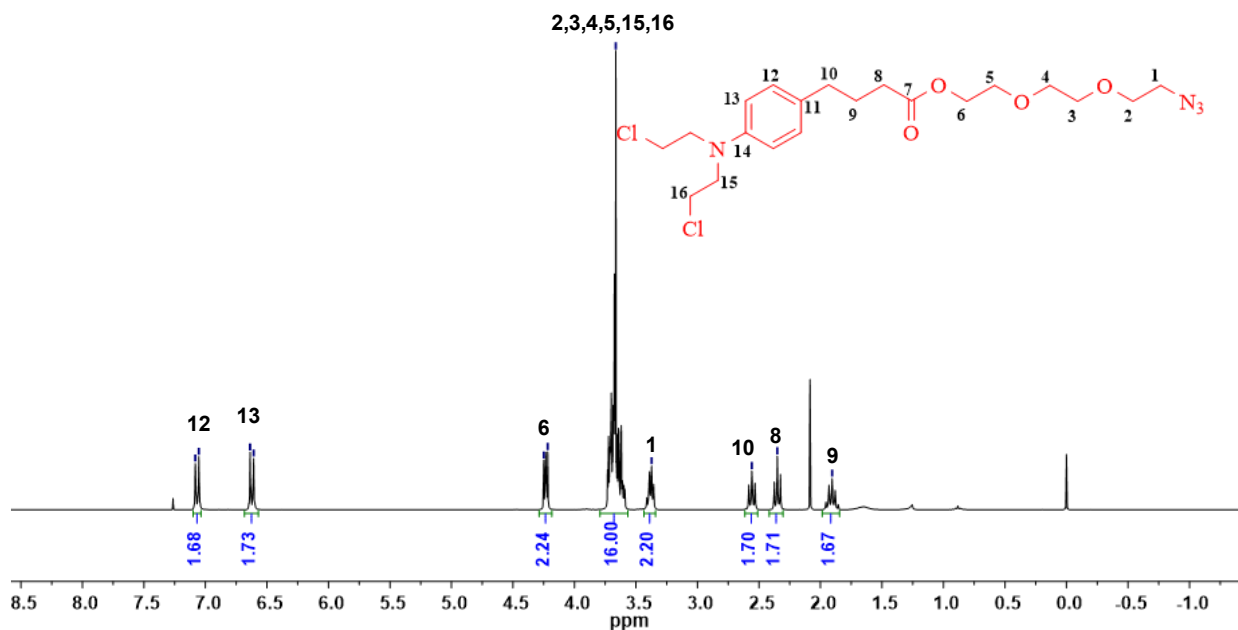
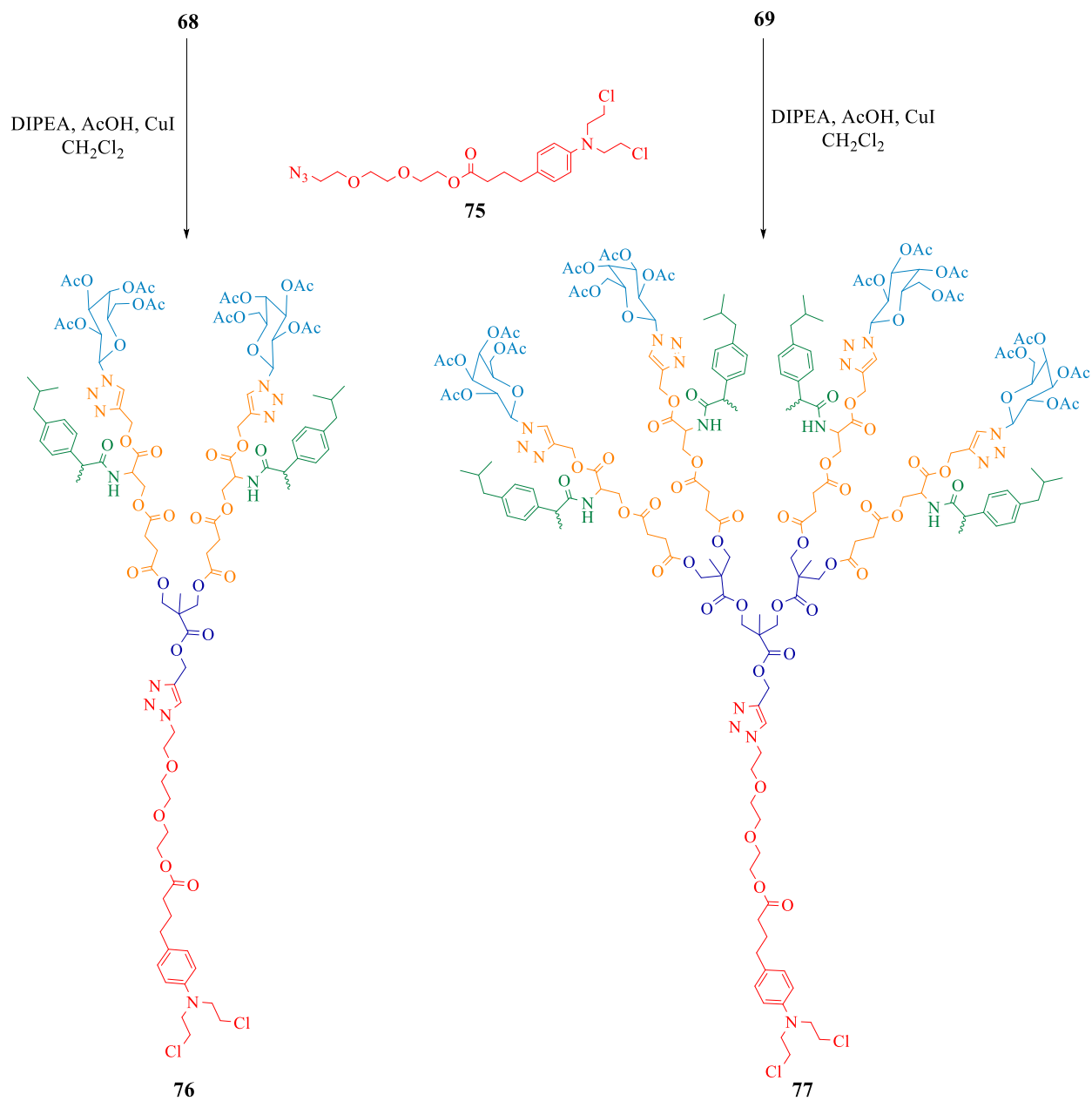


Figura 25. Espectro de RMN ^1H del derivado del clorambucilo con el trietilenglicol **75** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Una vez caracterizados los dendrones bifuncionales de Bis-MPA de G 1.0 **68** y G 2.0 **69**, y el derivado del clorambucilo con trietilenglicol **75** por las técnicas espectroscópicas RMN de 1D, 2D, IR, UV-vis y masas, se procedió con la síntesis de los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 y G 2.0.

6.4.7. Síntesis de los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 y G 2.0

Finalmente, una vez obtenidas cada una de las partes de los dendrímeros, se procedió con el acoplamiento de cada una de ellas para la obtención de los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 y G 2.0. Para ello, el dendrón bifuncional de G 1.0 o G 2.0 se unió al derivado del clorambucilo con trietilenglicol mediante una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por Cu(I) .



Esquema 20. Síntesis de los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 **76** y G 2.0 **77**.

La obtención de los compuestos **76** y **77** fue confirmada por espectrometría de masas. En la Figura 26 se presentan los espectros de masas de MALDI-TOF de ambos dendrímeros, en el espectro del dendrímero de G 1.0 se observa un pico con una m/z de 2231.502 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de sodio. Mientras que en el espectro de masas del dendrímero de G 2.0 se observa un pico con

una m/z de 4013.483 correspondiente al peso molecular del compuesto debido a la isotopía de los átomos de cloro de la molécula.

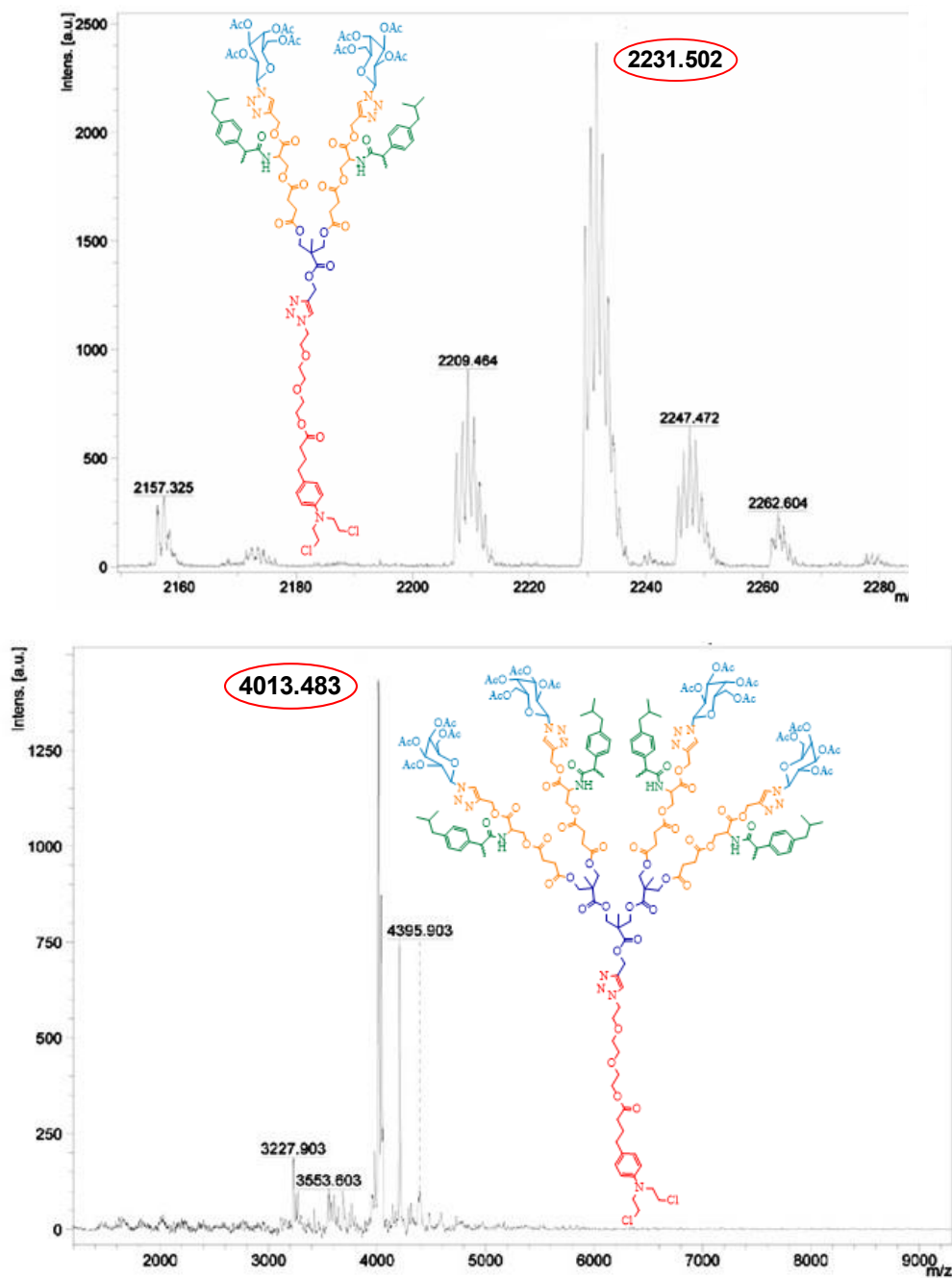


Figura 26. Espectros de masas de MALDI-TOF de los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 **76** (arriba) y G 2.0 **77** (abajo).

El uso de la L-serina como *linker* permitió la introducción de dos grupos terminales distintos, con lo cual fue posible obtener dendrones bifuncionales de bis-MPA de G 1.0 y G 2.0 con buenos rendimientos y sin impedimentos estéricos, los cuales permiten la formación de dendrímeros Janus con un segundo fármaco, el clorambucilo también en buenos rendimientos y con procesos de purificación sencillos.

Por último, se procedió a la realización de las pruebas de actividad biológica de todos los conjugados obtenidos para poder observar su eficacia anticancerígena ante seis líneas celulares cancerosas y así comprobar si los planteamientos durante el diseño de cada uno de ellos fue el correcto.

CAPÍTULO 7
PRUEBAS DE
ACTIVIDAD
BIOLÓGICA

En los últimos años, diferentes investigaciones han encontrado que el uso del grupo de fármacos denominado AINEs puede prevenir la aparición de algunos tipos de cáncer. Asimismo, han sido utilizados ampliamente en la terapia combinada con fármacos anticancerígenos contra diferentes líneas celulares cancerosas. Sin embargo, en la actualidad se han buscado diferentes alternativas para sortear los distintos efectos adversos de la quimioterapia, tales como el uso de nanoacarreadores para dar una mayor selectividad e inclusive para potenciar el efecto farmacológico de otros fármacos mediante el reposicionamiento, por lo cual los AINEs han sido ampliamente investigados para su aplicación por sí mismos en el tratamiento contra el cáncer. En el presente trabajo se decidió evaluar la actividad anticancerígena de los conjugados dendriméricos diseñados contra seis distintas líneas celulares cancerosas U251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano), K-562 (células de leucemia), HCT-15 (adenocarcinoma colorrectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano) y la línea celular de riñón de mono (COS-7).

7.1. Metodología para el ensayo de sulforodamina B (SRB)

De un cultivo celular las células fueron tomadas y diluidas en medio fresco, formando una suspensión en 100 μ L que contienen entre 5000 y 10 000 células por pozo, los cuales fueron colocados en los 96 pozos de las microplacas (Costar). El material fue incubado a 37 °C por 24 horas en atmósfera de CO₂ al 5%. Subsecuentemente 100 μ L de una solución de los compuestos a probar, obtenidos por diluciones Stock, fueron adicionados en cada pozo. Los cultivos celulares fueron expuestos por 48 horas a los compuestos, en un intervalo de concentraciones de 10-100 μ L.

Después del periodo de incubación, las células fueron fijadas a un sustrato plástico, mediante la adición de 50 μ L de ácido tricloroacético frío. Las placas fueron incubadas a 4 °C por una hora, lavadas con agua, y secadas al aire. Las células fijadas con ácido removido con lavados de una disolución acuosa de ácido acético al 5%. Las placas fueron secadas al aire, y el colorante fijado fue solubilizado por adición de Tris base (100 μ L) 10 mM. Las placas fueron colocadas en agitación durante 5 minutos y la absorción fue determinada a 515 nm, usando el lector para placas de ELISA (Bio-Tex Instruments).

Las pruebas de actividad biológica se realizaron en el Laboratorio de pruebas de actividad biológica del Instituto de Química.

7.2. Ensayo de citotoxicidad (MTT) de los conjugados dendriméricos lineales con un resorcinareno

Se realizaron los ensayos de citotoxicidad del resorcinareno abierto **3**, los dendrímeros lineales de G 0.5 **5** y G 1.0 y los conjugados dendriméricos de G 1.0 con clorambucilo **9**, ibuprofeno **11**, indometacina **13** y naproxeno **15** en las seis líneas celulares cancerosas. En los datos de IC₅₀ mostrados en la Tabla 1, se observa que los compuestos **3**, **5** y **7** no mostraron citotoxicidad contra las seis líneas celulares. El conjugado con clorambucilo mostró una actividad anticancerígena similar al fármaco libre frente a la línea celular U-251 con un valor de IC₅₀ de 24.29 ± 4.09 μM, pero con una mejora en su IC₅₀ contra las líneas PC3 (80 ± 4.09), K-562 (51.39 ± 1.32), MCF-7 (81 ± 4.09) y SKLU-1 (80 ± 4.09) y más importante, una menor citotoxicidad ante las células normales COS-7.

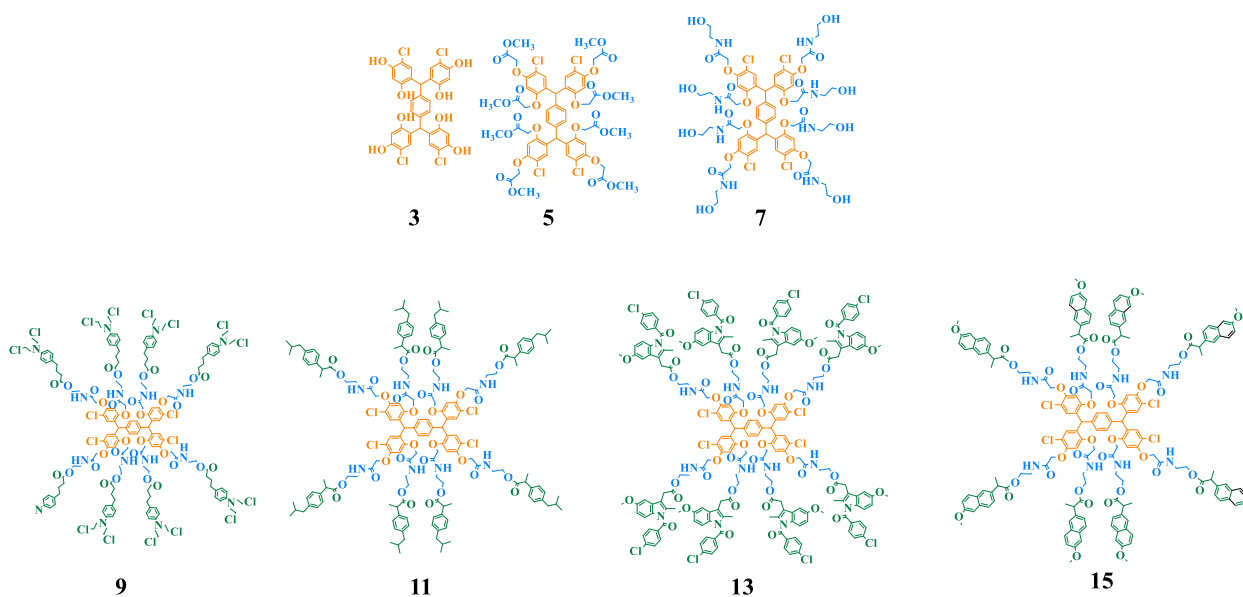


Figura 1. Estructuras de los compuestos **3**, **5**, **7** y de los conjugados dendriméricos lineales de G 1.0 con clorambucilo **9**, ibuprofeno **11**, indometacina **13** y naproxeno **15**.

Por otro lado, el conjugado con naproxeno mostró selectividad hacia la línea U-251 (50.3 ± 1.20), la cual es mucho mayor que la del fármaco libre. Mientras que el conjugado

con indometacina **15** presentó también selectividad hacia la línea U-251 y una IC₅₀ (23.11 ± 2.14) similar a la del fármaco libre. Asimismo, los cuatro conjugados presentaron una nula citotoxicidad contras las células normales COS-7.

Tabla 1. Efecto inhibitorio *in vitro* en células cancerosas humanas de los conjugados dendriméricos **9-15**, así como los del clorambucilo, ibuprofeno, naproxeno e indometacina.

Compuesto	U-251	PC-3	K-562	IC ₅₀ (µM) HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
Clorambucilo	33.11 ± 5.14	16.4± 2.14	103 ± 1.16	3.11 ± 3.24	>100	300 ± 5.14	43.51 ± 1.19
Ibuprofeno	>1000	>1000	>1000	>1000	92.14 ± 1.16	90.61 ± 1.11	>1000
Naproxeno	>1000	>1000	181 ± 1.16	>1000	>1000	>1000	>1000
Indometacina	20.45 ± 5.47	>1000	190. ± 1.16	>1000	>1000	>1000	>1000
3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
5	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
7	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
9	24.29 ± 4.09	34 ± 2.19	51.39 ± 1.32	201 ± 4.09	81 ± 4.09	80 ± 4.09	>1000
11	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
13	23.11 ± 2.14	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
15	50.3 ± 1.20	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

De los resultados obtenidos es posible concluir que existe un efecto sinérgico entre la unión del dendrímero lineal de G 1.0 con el naproxeno y clorambucilo, al disminuir los valores de IC₅₀, además de que, para los casos con naproxeno, también se observa una selectividad hacia la línea celular U-251 (glioblastoma humano). Finalmente, también se observa una disminución significativa en la citotoxicidad hacia las células normales para el caso del conjugado con clorambucilo, lo cual también indica una mayor selectividad hacia las células cancerosas como resultado de la formación del conjugado fármaco-dendrímero.

7.3. Ensayo de citotoxicidad (SBR) de los conjugados dendriméricos con derivados de la L-serina e ibuprofeno

Para los conjugados dendriméricos con L-serina e ibuprofeno, se realizaron estudios preliminares de citotoxicidad en las seis líneas cancerosas junto con la línea celular COS-7 a una concentración de 25 µM (*screening*). Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 2, en donde se observa una nula citotoxicidad hacia todas las líneas celulares por parte del compuesto **32**, mientras que el compuesto **30** presenta selectividad hacia las líneas celulares HCT-15 con un % de inhibición del 23.8 y SKLU-1 con un % de

inhibición del crecimiento 28.9, no obstante, también muestra citotoxicidad hacia las células normales COS-7, por lo cual se decidió formar la sal sódica del compuesto **32** para aumentar su solubilidad en agua y los resultados muestran que ahora el compuesto presenta citotoxicidad exclusivamente en la línea celular PC-3 con un % de inhibición de crecimiento del 32.62 y una nula actividad citotóxica ante las células COS-7.

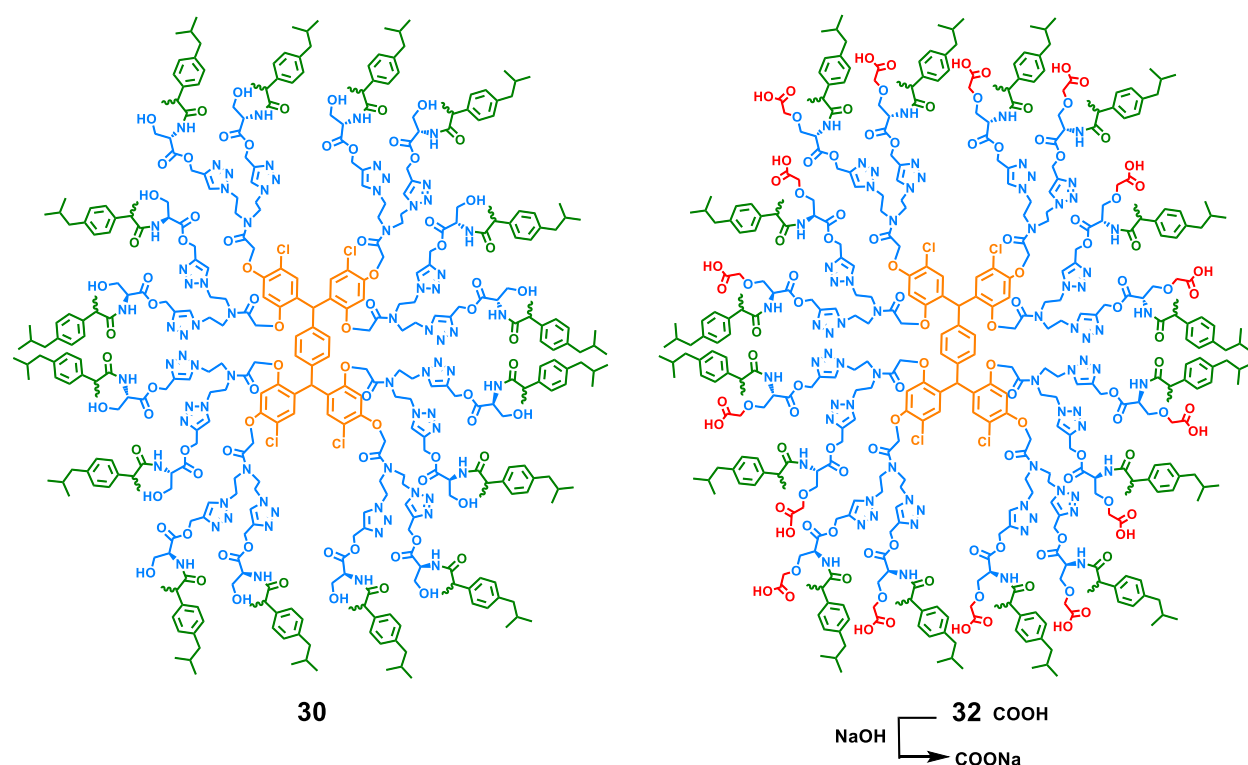


Figura 2. Estructuras de los conjugados dendiméricos con los derivados de la L-serina e ibuprofeno **30**, **32** y su sal sódica.

Tabla 2. Ensayo de citotoxicidad en seis líneas celulares cancerosas y la línea COS-7 de los conjugados dendriméricos de G 1.0 **30**, **32** y su sal sódica.

Compuesto	% de inhibición de crecimiento						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
30	NC	3.1	NC	23.8	NC	28.9	38.1
32	NC	NC	NC	3.1	NC	7.1	NC
Sal sódica	7.57	32.62	2.57	NC	12.43	NC	NC

Con base en los resultados obtenidos, es posible concluir que el utilizar los dendrímeros como nanoacarreadores promueve una citotoxicidad específica hacia las líneas celulares PC-3, HCT-15 y SKLU-1, a diferencia del ibuprofeno, el cual no muestra actividad ante ninguna línea celular, lo cual indica que el dendrímero ayuda a la internalización del fármaco al interior de las células cancerosas. Los resultados obtenidos pueden deberse a la presencia de cargas negativas en la periferia de la estructura dendrítica, ya que se sabe que, en distintas familias de dendrímeros como los PAMAM-COONa, estos dendrímeros presentan una mejor permeabilidad hacia las células cancerosas y una baja citotoxicidad contra las células sanas en comparación con los dendrímeros sin carga, lo cual es consistente con los datos obtenidos.

7.4. Ensayo de citotoxicidad (SBR) de los conjugados a base de Tris con ibuprofeno y naproxeno

En el caso de los conjugados bifuncionales con ibuprofeno y naproxeno, se realizó el *screening* de cada uno de los conjugados sintetizados en las seis líneas celulares cancerosas y la línea celular COS-7 a una concentración de 25 µM. En la Tabla 3 se presentan los resultados de estos experimentos, en los cuales se observa que, en general los dendrímeros con ibuprofeno muestran una menor actividad en comparación con los dendrímeros con naproxeno. Asimismo, los dendrímeros con naproxeno desprotegidos presentan una mayor actividad que sus análogos protegidos, lo cual claramente se debe a la presencia de los grupos hidroxilo en su estructura, además de mostrar selectividad hacia las líneas celulares U-251, PC-3, K562 y SKLU-1.

Por otro lado, comparando directamente los dendrímeros desprotegidos de G 1.0 **46** y G 2.0 **50** con naproxeno, es posible observar una ligera disminución en la citotoxicidad en el dendrímero de G 2.0; de igual forma, los conjugados dendriméricos bifuncionales con ibuprofeno o naproxeno y el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico de G 1.0 **53**, **54** y G 2.0 **55**, **56** sí presentan una clara disminución en el % de inhibición de crecimiento en las líneas celulares cancerosas. Cabe mencionar, que todos los conjugados sintetizados presentaron una menor citotoxicidad hacia la línea celular COS-7 en comparación con el cisplatino.

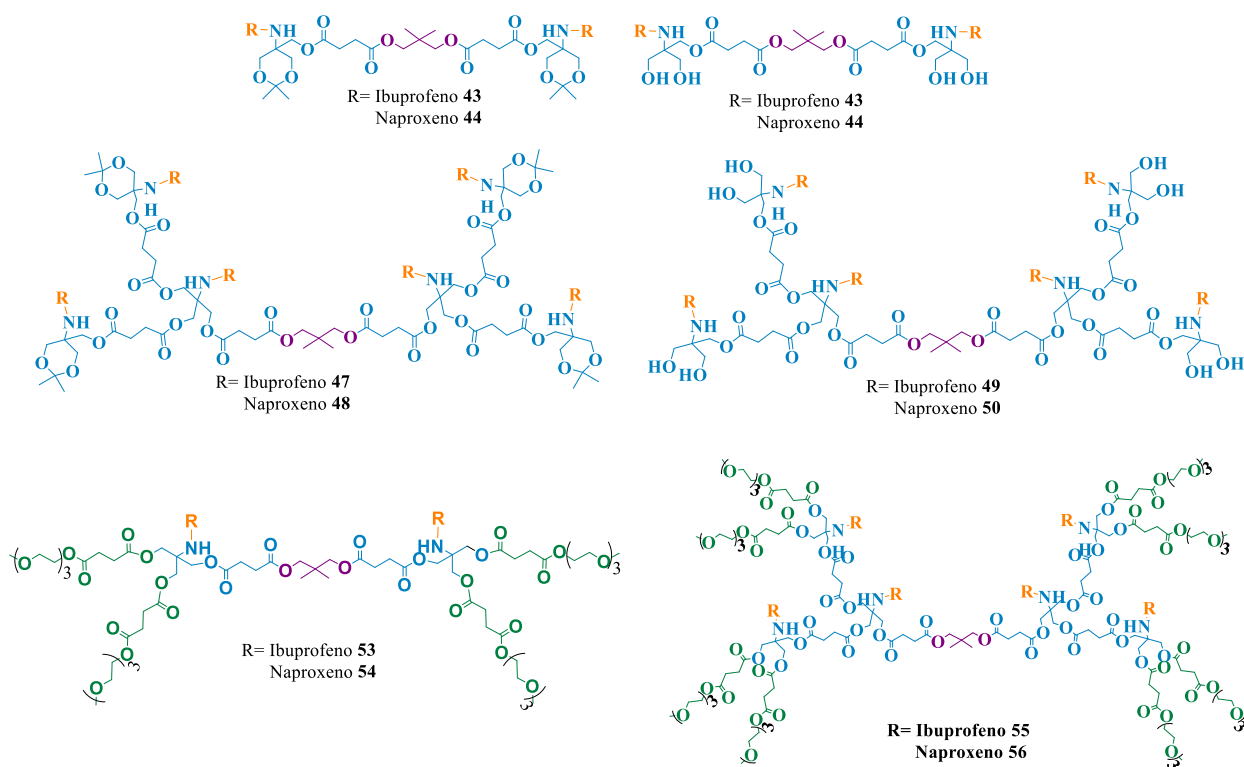


Figura 3. Estructuras de los conjugados dendriméricos a base de Tris con ibuprofeno y naproxeno **43-56**.

Tabla 3. Ensayo de citotoxicidad en seis líneas celulares cancerosas y la línea COS-7 de los conjugados dendriméricos **43-56**.

Compuesto	% de inhibición del crecimiento por la línea celular						
	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
43	4.10	44.19	3.4	NC	1.96	31.81	2.15
45	2.07	36.85	NC	45.7	NC	32.66	NC
53	3.25	29.14	NC	NC	NC	25.65	1.05
47	1.18	33.01	0.4	NC	1.31	27.36	0.5
49	0.33	30.22	NC	NC	0.37	42.62	NC
55	5.30	28.16	NC	19.90	1.71	24.33	2.59
44	23.54	15.77	46.94	1.96	NC	36.70	NC
46	66.69	79.29	82.3	NC	NC	69.02	5.61
54	33.24	15.23	39.59	NC	NC	33.24	NC
48	21.36	14.63	40.73	13.31	NC	35.82	NC
50	55.23	69.80	71.4	3.37	NC	66.67	1.67
56	26.22	12.51	33.7	12.71	NC	33.39	NC
Ibuprofeno	3.61	NC	6.3	6.0	2.41	5.18	15.68
Naproxeno	NC	NC	11.76	9.23	NC	NC	NC
Cisplatino	87.49	79.15	32.42	32.42	53.50	82.35	49.39

Con base en los resultados observados en el *screening*, se determinaron los valores de IC₅₀ de los compuestos más activos, presentados en la Tabla 4, en los cuales se observa que el dendrímero desprotegido de G 1.0 naproxeno **46** presenta los valores más bajos en las cuatro líneas celulares en los que fue activo, inclusive que el cisplatino, siendo en la línea celular PC-3 en el que se observó el valor más bajo con un IC₅₀ de 4.4±0.3 µM.

Tabla 4. Efecto inhibitorio *in vitro* en células cancerosas humanas de los conjugados dendriméricos **43-56**.

Compuesto	IC ₅₀ (μM) ^a					
	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	SKLU-1	COS7
45	13.1±0.1	9.9±1.5	22.3±0.6	18.0±0.7	10.6±0.4	NC
49	16.7±0.6	10.9±1.4	23.4±0.8	18.3±0.7	11.9±1.1	NC
46	14.3±0.2	4.4±0.3	5.2 ±0.5	5.9±0.2	5.9±0.1	90.3 ± 4.3
50	15.5±0.5	11.4±0.2	6.0±0.5	6.3±0.4	8.2±0.7	91.3 ± 4.3
Cisplatino	10.8±0.7	17.5±1.4	1.2±0.08	12.3±0.8	12.2±0.9	12.2±0.9

7.4. Ensayo de citotoxicidad (SBR) de los dendrímeros Janus con ibuprofeno y clorambucilo

Por último, de igual forma para los dendrones bifuncionales de G 1.0 **68** y de G 2.0 **69**, el derivado del clorambucilo con el derivado del trietilenglicol **75** y los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 **76** y de G 2.0 **77**, se realizaron pruebas de citotoxicidad en las líneas celulares ya mencionadas anteriormente. En la Tabla 5 se presentan los datos de las IC₅₀ de los compuestos analizados, en los cuales se observa que los dendrones de G 1.0 **68** y G 2.0 **69** y el derivado **75** presentan valores más altos que el clorambucilo libre, sin embargo, los dendrímeros Janus **76** y **77** sí presentan valores de IC₅₀ más bajos que el fármaco y teniendo actividad citotóxica ante las seis líneas celulares cancerosas, siendo el dendrímero de G 2.0 **77** el que presenta los menores valores; asimismo, ambos conjugados dendriméricos no presentan citotoxicidad frente a la línea célula COS-7, mientras que el clorambucilo sí la presenta.

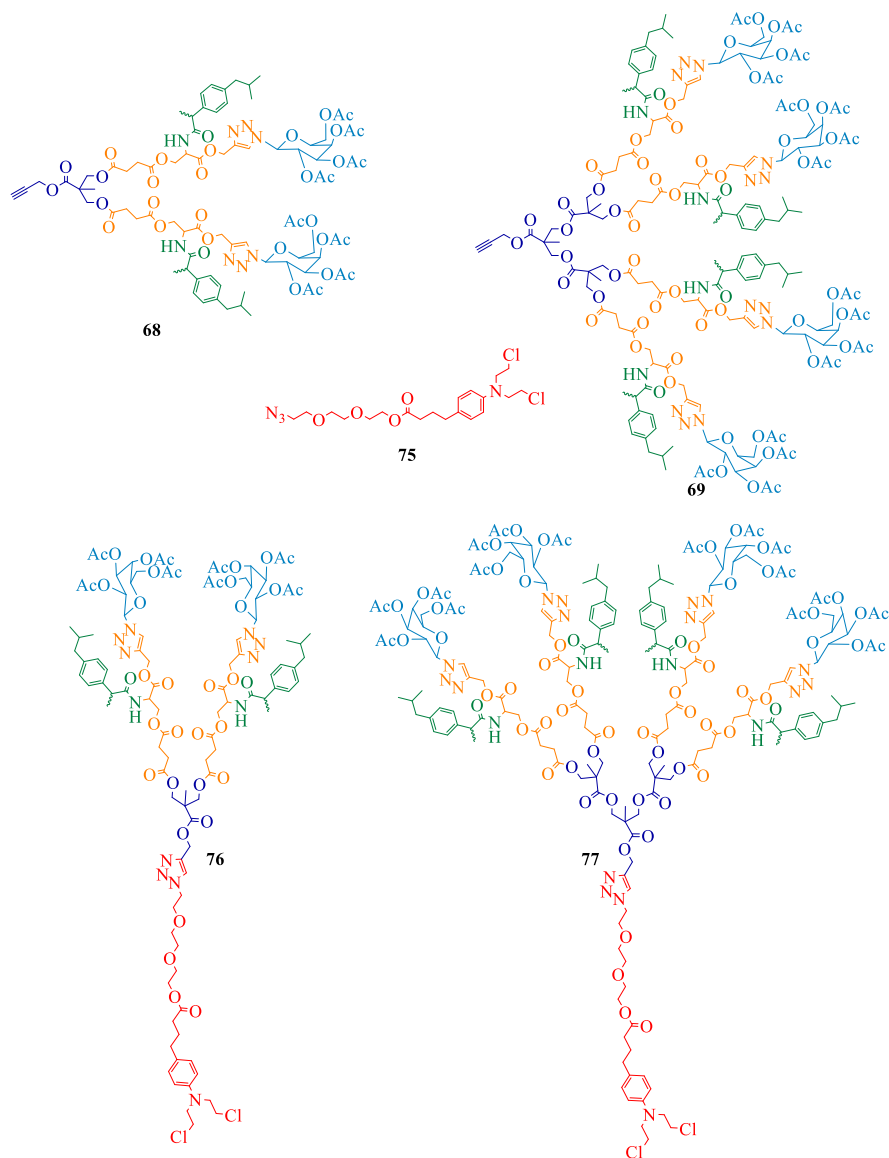


Figura 4. Estructuras de los compuestos **68**, **69**, **75**, **76** y **77**.

Con base en los resultados discutidos arriba, es posible concluir que en la formación de los conjugados existe un efecto sinérgico por parte de las dos partes de los dendrímeros Janus, mejorando su actividad citotóxica en comparación al fármaco libre, además de lograr la selectividad solamente ante las líneas celulares cancerosas, indicando que, como se mencionó anteriormente, el dendrímoro funciona como un nanoacarreador para ayudar en el proceso de internalización en las células cancerosas.

Tabla 5. Efecto inhibitorio *in vitro* en células cancerosas humanas de los compuestos **68**, **69**, **75**, **76** y **77**.

Compuesto	IC ₅₀ (μM)						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
68	37.57±0.2	32.19±1.1	34.32±1.3	22.13±0.4	NC	NC	NC
69	29.75±1.3	21.44±2.1	20.22±1.1	20.37±1.1	NC	NC	NC
75	19.2±1.5	14.2±1.3	20.9±2.1	16.4±1.1	29.8±1.4	35.4±0.6	20.9±1.1
76	6.3±0.3	4.9±0.2	7.9±0.1	3.9±1.1	4.8±2.1	7.9±1.1	NC
77	5.3±1.1	3.8±0.5	5.6±0.6	3.0±0.2	3.7±1.1	6.8±0.5	NC
Clorambucilo	NC	8.9±1.1	14.4±2.1	5.8±0.7	18. ±0.1	14.9±1.1	1.3±2.1



CAPÍTULO 8
CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron por primera vez el dendrímero lineal de G 1.0 con una molécula de resorcinareno abierto como centro dendrítico y sus respectivos conjugados con cuatro diferentes fármacos en un total de cuatro pasos de reacción con los siguientes rendimientos globales: clorambucilo (12.45%), ibuprofeno (18.83%), indometacina (13.67%) y naproxeno (24.30%).
2. Se comprobó la existencia de un efecto sinérgico entre la unión del dendrímero lineal de G 1.0 con el naproxeno y clorambucilo, al disminuir los valores de IC_{50} con respecto al fármaco libre.
3. Se observó una selectividad para el conjugado con naproxeno hacia la línea celular U-251.
4. Se observó una disminución significativa en la citotoxicidad hacia las células normales para el caso del conjugado con clorambucilo, lo cual indica una mayor selectividad hacia las células cancerosas como resultado de la formación del conjugado fármaco-dendrímico.
5. Se sintetizaron por primera vez los conjugados bifuncionales de G 1.0 con un resorcinareno abierto como centro dendrítico y dos derivados de la L-serina con ibuprofeno como grupos en la periferia en un total de 6 y 8 pasos de reacción con rendimientos globales del 13.07 y 8.06 %.
6. Se observó que los conjugados bifuncionales de G 1.0 con un resorcinareno abierto como centro dendrítico y dos derivados de la L-serina con ibuprofeno como grupos en la periferia, presentan una citotoxicidad específica hacia las líneas celulares PC-3, HCT-15 y SKLU-1, a diferencia del ibuprofeno, el cual no muestra actividad ante ninguna línea celular, lo que indica que el dendrímero ayuda a la internalización del fármaco al interior de las células cancerosas.

7. El conjugado bifuncional de G 1.0 presentó selectividad ante la línea celular PC-3 en comparación a su análogo neutro y además no presentar citotoxicidad hacia las células normales, lo que se debe a la presencia de las cargas negativas en la periferia del dendrímero.
8. Los diferentes dendrímeros sintetizados, utilizando un resorcinareno abierto como centro dendrítico, permite la obtención de dendrímeros de alto peso molecular de baja generación sin la presencia de impedimentos estéricos.
9. El empleo del neopentilglicol como núcleo y a la tris permite la síntesis de dendrímeros conjugados AB₂C de alto peso molecular con unidades de ibuprofeno o naproxeno tanto en las capas internas como en la periferia, junto con el ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico sin la presencia de impedimentos estéricos, lo cual facilita la obtención de dendrímeros con un mayor número de grupos terminales por generación en comparación con los dendrímeros más tradicionales.
10. Se observó que los dendrímeros AB₂C a base de Tris con grupos hidroxilo terminales presentan una mayor actividad anticancerosa en comparación a sus análogos protegidos ante las líneas celulares U-251, PC-3, K562 y SKLU-1.
11. Los conjugados bifuncionales AB₂C de G 1.0 y G 2.0 con el derivado del ácido 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxopentadecan-15-oico presentaron una disminución considerable en su actividad anticancerígena, lo cual indica que la presencia de los grupos hidroxilo tendrían un papel importante en la interacción con las células cancerosas.
12. Se sintetizaron por primera vez los dendrímeros Janus trifuncionales de G 1.0 en un total de 12 pasos con un rendimiento global del 7.63% y de G 2.0 en un total de 15 pasos y con un rendimiento global del 7.13%, con ibuprofeno, clorambucilo y galactosa en buenos rendimientos.

13. El uso de la L-serina como *linker* permitió la introducción de dos grupos terminales distintos, con lo que fue posible obtener dendrones bifuncionales de Bis-MPA de G 1.0 y G 2.0 con buenos rendimientos y sin impedimentos estéricos, los cuales permiten la formación de dendrímeros Janus con un segundo fármaco, el clorambucilo, también en buenos rendimientos y con procesos de purificación sencillos.
14. Se comprobó la existencia un efecto sinérgico por parte de las dos partes de los dendrímeros Janus, mejorando su actividad citotóxica y disminuyendo su citotoxicidad ante las células normales en comparación con el clorambucilo libre, lo cual indica que el uso del dendrímero promueve la selectividad ante las células cancerosas.
15. Con los resultados obtenidos, es posible concluir que el diseño y la síntesis de los conjugados con tris y bis-MPA mostraron los mejores resultados de actividad anticancerosa en las distintas líneas celulares estudiadas, sin embargo, es necesario realizar más estudios para poder determinar cuál diseño planteado es el mejor.
16. Finalmente, se comprobó que el uso de dendrímeros como nanoacarreadores ayuda en el proceso de internalización del fármaco al interior de las células cancerosas, lo cual se ve reflejado en un aumento de la citotoxicidad de los conjugados en comparación con los fármacos libres y en la selectividad mostrada solo hacia este tipo de células.

Como perspectivas de este trabajo, se espera poder realizar más estudios sobre los perfiles de liberación y mecanismo de acción de cada uno de los conjugados dendriméricos sintetizados, y de esta forma poder realizar modificaciones sobre los

mismos para mejorar su eficacia en el tratamiento contra el cáncer; o para el diseño de nuevas estructuras en posteriores trabajos.

CAPÍTULO 9

ANEXO



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl

Synthesis and anticancer activity of open-resorcinarene conjugates

Luis Daniel Pedro-Hernández^a, Carlos Hernández-Montalbán^a, Elena Martínez-Klimova^b, Teresa Ramírez-Ápan^a, Marcos Martínez-García^{a,*}^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, C.P. 04510 México, D.F., México^b Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Interior, Coyoacán, C.P. 04510 México, D.F., México

ARTICLE INFO

Keywords:

Open-resorcinarene
Dendrimers
Anticancer activity
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Chlorambucil

ABSTRACT

The first example of conjugation of open-resorcinarenes with chlorambucil, ibuprofen, naproxen and indomethacin are presented. The cytotoxic properties of the obtained conjugates were tested against the cancer cell lines U-251, PC-3, K-562, HCT-15, MCF-7 and SKLU-1. It was found that the conjugate with chlorambucil, naproxen or indomethacin (having 8 moieties) was toxic towards cancer cell lines U-251 and K-562, with no activity against non-cancerous COS-7 cells. The conjugates with naproxen and indomethacin showed high selectivity towards U-251 tumor cells.

Introduction

Resorcinarenes represent a well-known family of macrocyclic compounds formed by 4, 5 or more resorcinol units connected by methylene bridges.¹ Recently, a new subclass of resorcinarenes was reported, named open-resorcinarenes² and pillar[n]enes.³ These molecules show a great diversity of properties. The three-dimensional shape of these molecules is directed by their conformation and can be readily controlled. The open-resorcinarenes with 4 or more phenols are particularly attractive, as they can be easily functionalized through O-alkylation reactions. This makes open-resorcinarenes extremely useful to obtain a new class of dendrimer cores⁴ due to the formation of functionalized multivalent systems. Conjugated dendrimer systems may improve the therapeutic efficiency by increasing their water solubility, bio-permeability and may help to overcome drug resistance, provide targeted delivery and reduce systemic toxicity.^{5,6} Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as ibuprofen, naproxen or indomethacin are three types of effective anti-inflammatory, antipyretic and analgesic drugs. The antitumor effect of NSAIDs is mainly attributed to the inhibition of cyclooxygenase (COX) enzyme activity, especially the inhibition of COX-2. COX-2 is over-expressed in many inflammatory and cancerous tissues and plays an important role in tumorigenesis.⁸⁻¹⁰ Our previous studies using resorcinarenes^{6,7,11} to obtain dendrimers to investigate their biological activity and selectivity against specific biological targets showed good anticancer activity (Scheme 1).

In this paper we report the synthesis of open resorcinarene-dendrimer conjugates with chlorambucil, ibuprofen, naproxen and indomethacin and their anticancer activity.

The open-resorcinarene **1** was obtained from terephthalaldehyde and 4-chlororesorcinol with methanesulfonic acid.¹² The open-resorcinarene-dendrimers were obtained in good yields. Initially from the open-resorcinarene **1** was obtained the ester derivative **2**. The ester was used to obtain the amide **3** with 8 hydroxyl groups at the end of the chain.

With terminal OH groups, the open resorcinarene-dendrimer was functionalized with the acid group of chlorambucil, ibuprofen, naproxen or indomethacin in DCC and DMAP to obtain the conjugates **3**, **4**, **5** and **6** with eight chlorambucil, ibuprofen, naproxen or indomethacin moieties (Scheme 2). Conjugate **4** was characterized by ¹H NMR spectroscopy. In the spectrum (Fig. 1a) we observed four multiplets at δ_{H} 1.88, 2.04, 2.30 and 2.49 ppm corresponding to the hydrogens of the methylene groups CH₂-CH₂-CH₂-C=O *alpha*, *beta* and *gamma*, and to the carbonyl of the chlorambucil, respectively. At δ_{H} 3.60 and δ_{H} 3.66, two doublets corresponding to the methylene hydrogens (N-CH₂-CH₂-Cl) due to the N-alkylchlorinated chain, with a coupling constant of $J = 6.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz respectively, were observed. At δ_{H} 6.04 ppm, a broad signal corresponding to the hydrogen of the methine bridge (CH) was observed. In the region of aromatics, three singlets were observed at δ_{H} 6.56, δ_{H} 6.74 and δ_{H} 7.02 ppm, corresponding to the protons of the aromatic rings of the open resorcinarene. For full characterization of the compounds, see Supplementary Material.

Conjugate **5** was characterized by ¹H NMR spectroscopy (Fig. 1b), and in the spectrum the most important signals are two signals at δ_{H} 0.85 and 2.42 and one multiplet at δ_{H} 1.78 due to the CH₃, CH₂ and CH group at the isopropyl group of ibuprofen respectively, and two

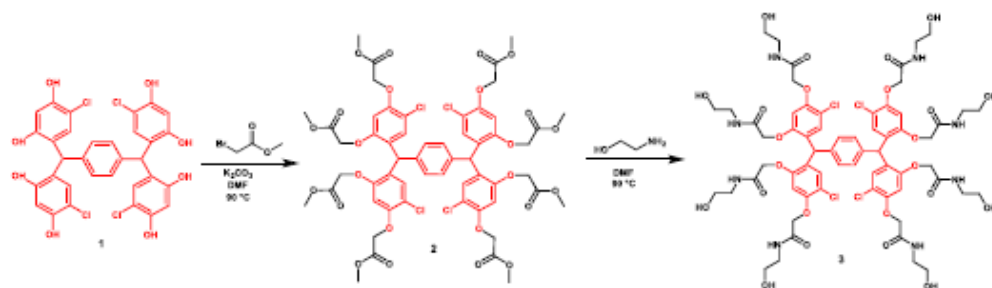
* Corresponding author.

E-mail address: margar@unam.mx (M. Martínez-García).<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127275>

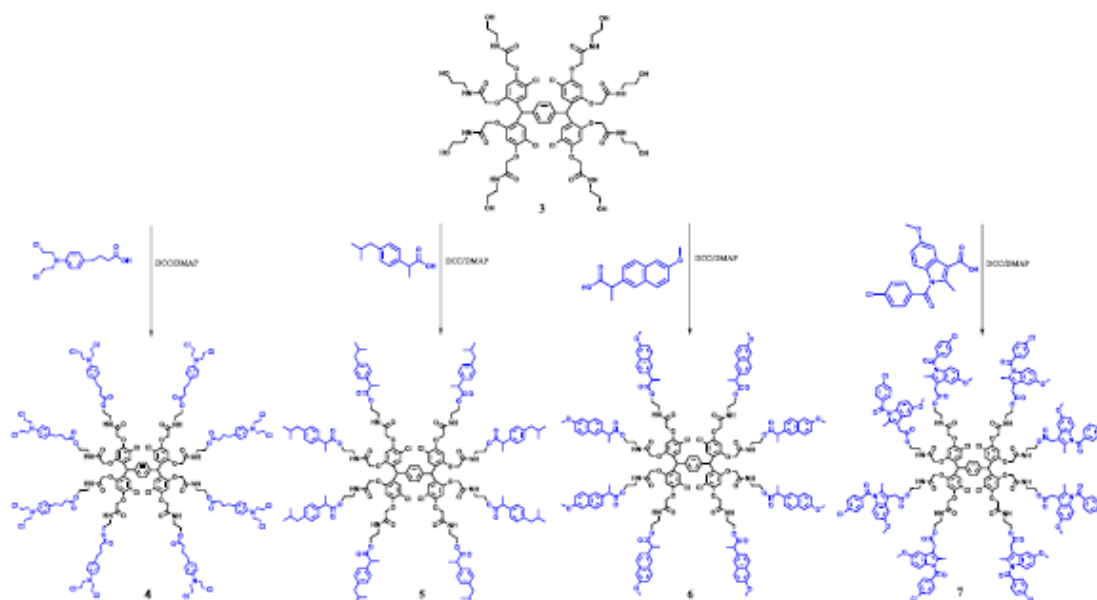
Received 27 March 2020; Received in revised form 12 May 2020; Accepted 16 May 2020

Available online 18 May 2020

0960-894X/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Scheme 1. Synthesis of open-resorcinarene dendrimer 3.



Scheme 2. Open-resorcinarene dendrimer conjugates of chlorambucil 4, ibuprofen 5, naproxen 6 and indomethacin 7.

doublets at δ_{H} 7.16 and δ_{H} 7.09 due to the *para* substituted phenyl at ibuprofen with a coupling constants $J = 7.5$ Hz, $J = 7.2$ Hz, respectively. For full characterization of the compounds, see [Supplementary Material](#).

Conjugate 6 was characterized by ^1H NMR spectroscopy (Fig. 1c), and in the spectrum the most important signals are two doublets at δ_{H} 1.45 and 1.53 due to the CH_3 groups, at δ_{H} 3.75 one multiplet due to the CH group, one triplet at δ_{H} 4.19 due to the O- CH_3 group for the naproxen moiety. In the case of the aromatic protons of naproxen, four doublets were observed from δ_{H} 6.98 to δ_{H} 7.61 with coupling constants $J = 7.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, respectively. For full characterization of the compounds, see [Supplementary Material](#).

Conjugate 7 was characterized by ^1H NMR spectroscopy (Fig. 1d), and in the spectrum the most important signals are two singlets at δ_{H} 2.26 and δ_{H} 2.31 due to the CH_3 at indomethacin, two signals at δ_{H} 3.57 and δ_{H} 3.63 due to the $\text{CH}_2\text{-C=O}$ groups and two signals at δ_{H} 3.68 and δ_{H} 3.74 due to O- CH_3 groups at indomethacin. Two doublets at δ_{H} 7.41 and δ_{H} 7.61 due to the aromatic protons of the *para* chloro-substituted benzene with a coupling constant $J = 8.4$ Hz, respectively, at the indomethacin moiety. For full characterization of the compounds, see [Supplementary Material](#).

All the synthesized compounds 1-7 and starting drugs

chlorambucil, ibuprofen, naproxen and indomethacin were screened for their cytotoxic activity against: U-251 (human glioblastoma), PC-3 (human prostatic adenocarcinoma), K-562 (human chronic myelogenous leukemia cells), HCT-15 (human colorectal adenocarcinoma), MCF-7 (human mammary adenocarcinoma), SKLU-1 (human lung adenocarcinoma) cancer cell lines and monkey kidney fibroblast cells (COS-7) according to the MTT method.¹³

The data is shown in [Table 1](#), revealing that three of the synthesized open-resorcinarenes and derivative-compounds 1-3 were not toxic against the listed above cancer cell lines as well as the starting ibuprofen. Naproxen was slightly active against the K-562 cell line. In contrast, indomethacin showed weak cytotoxicity against U-251 and K-562 and chlorambucil was active against all the studied cancer cell lines, also it was active against non-cancerous COS-7 cells with IC_{50} 43.51 ± 1.19 μM . Therefore, the concentration of the conjugates was diluted 8 times to have the anticancer activity for one molecule of the drug to compare to the free drug.

Cytotoxic activity tests revealed that free chlorambucil showed strong activity against the U-251, PC-3 and HCT-15 cell lines, as well as against normal COS-7 cells. In comparison, the chlorambucil-conjugate 4 showed similar activity against the U-251 cell line but improved activity against K-562, MCF-7, SKLU-1, and more importantly, was less

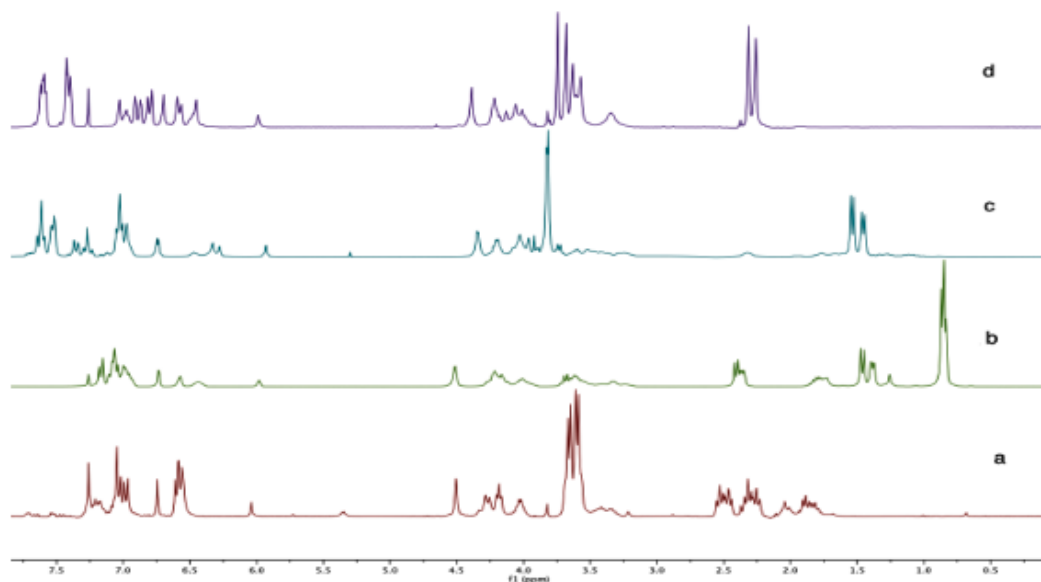


Fig. 1. ^1H NMR spectra of the conjugates with a) chlorambucil, b) ibuprofen, c) naproxen and d) indomethacin.

toxic for the normal COS-7 line. In the case of free ibuprofen, the strongest activity was observed against the MCF-7 and SKLU-1 cancer cell lines and was very slightly toxic against the COS-7 cell line. In comparison, the ibuprofen-conjugate 5 showed no activity against any cell line. Free naproxen was toxic only for the K-562 cancer cell line, but the naproxen-conjugate 6 showed toxicity only against the U-251 cancer cell line. Free indomethacin showed its strongest activity against U-251, and similar activity against the U-251 cell line was also observed with the indomethacin-conjugate 7.

Conjugates 4, 5, 6 and 7 were not toxic to the “normal” kidney fibroblast COS-7 cell line.

Novel conjugates of open-resorcinarene-dendrimers with chlorambucil, ibuprofen, naproxen and indomethacin were synthesized. Cytotoxic activity of all synthesized compounds was evaluated by their ability to inhibit metabolic activity against cell lines U-251 (human glioblastoma), PC-3 (human prostatic adenocarcinoma), K-562 (human chronic myelogenous leukemia cells), HCT-15 (human colorectal adenocarcinoma), MCF-7 (human mammary adenocarcinoma), and SKLU-1

(human lung adenocarcinoma). It was shown that compounds 4, 6 and 7 produced a noticeable cytotoxicity; in the case of conjugate 4 towards cancer cell lines U-251 and K-562 with no activity against non-cancerous COS-7 cells, whereas the conjugates 6 and 7 showed activity only against U-251 suggesting the selectivity of these conjugates to inhibit the growth of certain tumor cells. Collectively, the results suggest that compound 7 could inhibit cell proliferation. Conjugation of naproxen and chlorambucil seems to have contributed to the appearance of new cytotoxic properties.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Table 1

In vitro growth inhibitory effect of compounds 1–7 and chlorambucil, ibuprofen, naproxen, indomethacin in human cell lines.

Compound	IC_{50} (μM)						
	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
Chlorambucil	33.11 \pm 5.14	16.4 \pm 2.14	103 \pm 1.16	3.11 \pm 3.24	> 100	300 \pm 5.14	43.51 \pm 1.19
Ibuprofen	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	92.14 \pm 1.16	90.61 \pm 1.11	> 1000
Naproxen	> 1000	> 1000	181 \pm 1.16	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Indomethacin	20.45 \pm 5.47	> 1000	190. \pm 1.16	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4	24.29 \pm 4.09	34 \pm 2.19	51.39 \pm 1.32	201 \pm 4.09	81 \pm 4.09	80 \pm 4.09	> 1000
5	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
6	50.3 \pm 1.20	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
7	23.11 \pm 2.14	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

$^{\text{a}}$ IC₅₀ (mM) values obtained from MTT assays. Cells were incubated with compounds for 48 h. The results represent the mean \pm SD of two independent trials, performed in triplicate; NC non cytotoxic.

Acknowledgments

This research was funded by DGAPA, grant number IN232220 and EMK was supported by a postdoctoral fellowship from CONACyT. We would like to thank Huerta S. E., Patiño M. M. R., Peña Gonzalez M. A., Rios Ruiz L. F. Orta-Pérez Ma., and Gaviño Ramírez R.L., for technical assistance.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127275>.

References

1. Gutsche CD, Muthukrishnan R. *J Org Chem.* 1978;43:4905–4906.
2. Kudo H, Hayashi R, Mitani K, Yokozawa T, Kasuga NC, Nishikubo T. *Angew Chem Int Ed.* 2006;45:7948–7952.
3. Hiroiyuki T, Takemura H. *Curr Org Chem.* 2009;13:1633–1653.
4. Thakuria R, Sarma B, Nangia A. *New J Chem.* 2010;34:623–636.
5. Aitiparmula S, Nangia A. *Supramol Chem.* 2005;17:17–25.
6. Pedro-Hernández LD, Martínez-Klimova E, Cortez-Maya S, Mendoza-Cardozo S, Ramírez-Ápan T, Martínez-García M. *Nanomaterials.* 2017;7:163–173.
7. Pedro-Hernández LD, Martínez-Klimova E, Martínez-Klimov ME, et al. *Curr Med Chem.* 2018;18:993–1000.
8. Kurtoglu YE, Navath RS, Wang B, Kannan S, Romero R, Kannan RM. *Biomaterials.* 2009;30:2112–2121.
9. Baron JA, Sandler RS. *Annu Rev Med.* 2000;51:511–523.
10. Raegg C, Doernmond O. *Sci World J.* 2001;1:808–811.
11. Mendoza-Cardozo S, Pedro-Hernández LD, Organista-Mateos U, et al. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019;45:683–688.
12. Cominetti MMD, Hughes DI, Matthews SE. *Org Biomol Chem.* 2016;14:10161–10164.
13. Monks A, Scudiero D, Skehan P, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:757–766.

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of Open-Resorcinarene Dendrimers with L-serine (Ibuprofen) Derivatives

Luis Daniel Pedro-Hernández¹ and Marcos Martínez-García^{1*}¹Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México

ARTICLE HISTORY

Received: August 09, 2021
Revised: November 01, 2021
Accepted: November 13, 2021DOI:
10.2174/138527282566211130164548

CrossMark

Abstract: A new class of dendrimers with open-resorcinarenes has been synthesized in good yields (77-85%). The open-resorcinarenes showed a high capacity for functionalization, having eight hydroxyl groups. The Williamson reaction with *N,N*-bis(2-azidoethyl)-2-bromoacetamide did not show any steric effect, obtaining sixteen azide terminal groups, which gave us the possibility to obtain a high molecular weight dendrimer via the azide-alkyne click reaction with prop-2-yn-1-yl-(ibuprofen)L-serinate derivatives to obtain the triazole ring spacers and the L-serinate(ibuprofen) derivatives as terminal groups. Also, we carried out the deprotection reaction of the L-serinate moiety terminal groups of the dendrimer **10** in good yields (95%). Three novel open-resorcinarene dendrimers with sixteen ibuprofen-L-serinate derivatives and hydroxyl, *tert*-butyl, and carboxylic acid; therefore, with three different terminal groups, with possible nanomedical activity are reported.



Luis Daniel Pedro-Hernández

Keywords: Open-resorcinarenes, dendrimers, L-serine, ibuprofen, click reaction, triazole.

1. INTRODUCTION

Dendrimers present a three-dimensional structure with several numbers of reactive end groups in agreement with the generation number [1]. In the last few years, different synthetic approaches to obtain dendrimers have been reported [2]. Two methods are usually used to obtain them: the divergent method and the convergent method [3]. The first method starts with a central core molecule which is radially grown. The second method starts at the periphery obtaining dendrons, and at the end, these dendrons are joined to the central core [4]. Recently, to obtain high molecular weight dendrimers, it has been necessary to use multifunctional core unit macromolecules, such as veratrylenes [5], calixarenes [6, 7], porphyrins [8, 9], or resorcinarenes [10, 11] and open-resorcinarenes [12]. In all these cases, high molecular weight dendrimers can be prepared rapidly by divergent and convergent methods. Furthermore, a hypercore might be constituted of flexible segments, thus providing ample spacing between the reactive groups at each chain end. However, in the dendrimer syntheses, particularly when macromolecules are used with several reactive points, they require high monomer loading, relying on tedious and lengthy chromatographic separations. For example, the synthesis of PAMAM dendrimers, based on amination and Michael reactions, suffers from incompatibility with various functional groups and elaborate purifications [9, 10]. In recent years, the click reaction was reported as an efficient and simple approach for the generation of several dendritic structures of high purity and in excellent yields [13]. In the last few years, dendrimers have attracted attention from researchers for their application as carriers for drugs and gene delivery [14, 15]. Drugs joined

to the dendrimers have been the way to improve their bioavailability, increasing the selectivity, which lowers toxicity [16]. For example, the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) ibuprofen has been conjugated to dendrimers and showed good anticancer activity [10, 17, 18]. This activity can be improved if, in the dendritic structure, an amino acid is introduced as a spacer in the dendritic arms to help the drug cell internalize [19-22]. Dendrimer-ibuprofen conjugates joined with ester, amide and peptide linkers showed pH-dependent release and did not release ibuprofen enzymatically or diluted human plasma. These characteristics are important for the design of conjugates with good efficacy [23].

We are interested in the new class of macromolecules named open-resorcinarenes [24, 25] as highly functionalized core molecules because of their ease of synthesis and because they are less affected by steric constraints [26]. In this paper, we describe the design and synthesis of a new class of dendrimers using open-resorcinarenes as core molecules with azide terminal groups, coupled with prop-2-yn-1-yl-(ibuprofen)L-serinate derivatives via the azide-alkyne click reaction.

2. RESULTS AND DISCUSSION

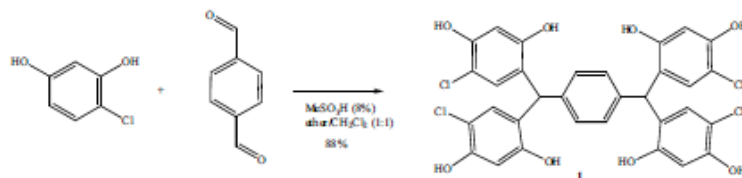
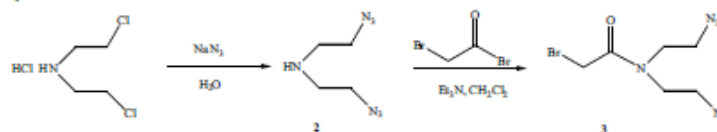
2.1. Synthesis of Open-Resorcinarene Dendrimers

Open-resorcinarenes are phenolic macromolecular compounds readily available from resorcinols and dialdehydes. They have been used as starting materials for the synthesis of various types of host molecules and their molecular recognition properties have been reported [24].

Here, we present the condensation reaction of 4-chlororesorcinol and terephthalaldehyde that gave the desired macromolecule with eight hydroxy groups **1** (Scheme 1) [24, 25].

The open resorcinarene **1** was fully characterized by ¹H ¹³C NMR. On the other hand, the bis(2-chloroethyl)amine was used to obtain the bis(2-azidoethyl)amine **2** (45 %) and the treatment of the com-

*Address correspondence to this author at the Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México;
E-mail: margar@unam.mx

Scheme 1. Synthesis of open-resorcinarene **1**.Scheme 2. Synthesis of compound **3**.

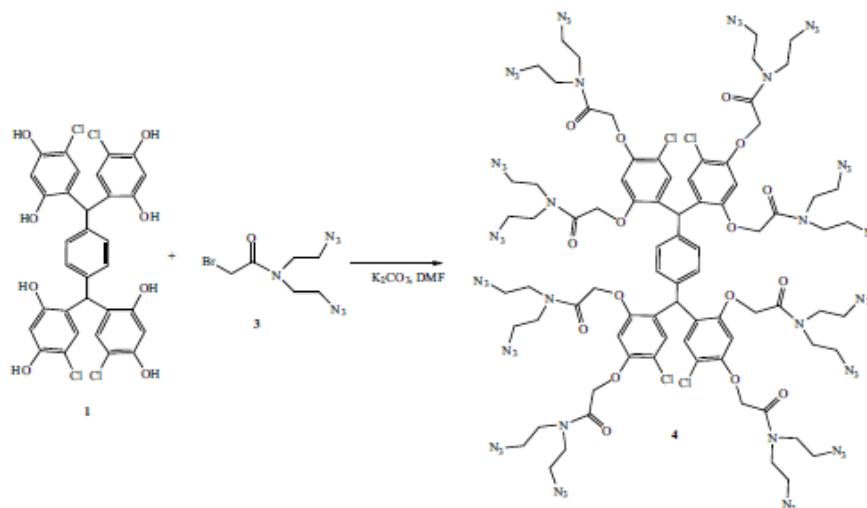
pound **2** with 2-bromoacetyl bromide gave the *N,N*-bis(2-azidoethyl)-2-bromoacetamide **3** (76 %) (Scheme 2).

Subsequently, the open-resorcinarene **1**, was achieved by *O*-alkylation with compound **3** under Williamson reaction conditions to give the azido intermediate **4** in 71% yield (Scheme 3).

The compound **4** was characterized by ¹H NMR spectroscopy (Fig. 1) and in the spectrum, the following signals were observed: one multiplet from δ_{H} 3.28 to δ_{H} 3.76 due to the CH₂ groups at the azido moiety, two singlets at δ_{H} 4.67 and δ_{H} 4.85 assigned to the CH₂-O group, one singlet at δ_{H} 5.97 due to the CH group, and three singlets at δ_{H} 6.69, δ_{H} 6.73, δ_{H} 7.00 due to the aromatic protons. In the ¹³C NMR the most important signals observed were: at δ_{C} 42.4 due to the CH group, from δ_{C} 45.6 to 50.1 eight signals due to the amino-azide, CH₂ groups, at δ_{C} 68.3 and 68.5 two signals due to the CH₂-O groups, from δ_{C} 100.2 to 154.9 eight signals assigned to the aromatic carbons, finally at δ_{C} 167.9 and at δ_{C} 168.4, two signals due to the C=O groups, the assignment was made based on ¹H-¹³C spectroscopy. Fig. (1), for full characterization, see Supplementary Material.

At the same time, we obtained the (2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)-*L*-serine **5** from the *L*-serine and 2-(4-isobutylphenyl)propanoyl chloride (ibuprofen chloride, see Supplementary material), obtaining the product **5** in 80% yield. The compound **5** was reacted with 3-bromoprop-1-yne to obtain the propyne-*L*-serinate **6** (57 %) and when the compound **5** was reacted with *tert*-butyl 2-bromoacetate, we obtained *O*-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-*N*-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)-*L*-serine **7** (40%). Also, compound **7** was reacted with 3-bromoprop-1-yne to obtain the compound propyne-*L*-serinate **8** in 89% yield (Scheme 4).

Compound **6** was characterized, and in the ¹H NMR spectra, we observed one doublet at δ_{H} 0.89 for the CH₃ groups with a coupling constant $J=6.6$ Hz, one multiplet at δ_{H} 1.52 for the CH₂ group, one multiplet at δ_{H} 1.84 for the CH, one multiplet at δ_{H} 2.46 for the CH₂, one triplet at δ_{H} 2.64 due to the CH groups with a coupling constant $J=6.1$ Hz, one quartet at δ_{H} 3.62 for the CH group with a coupling constant $J=7.2$ Hz, one multiplet from δ_{H} 3.74 to δ_{H} 4.01 due to the OH-CH₂ group, one multiplet from δ_{H} 4.60 to δ_{H} 4.76 for the CH and CH₂-O groups, one doublet at δ_{H} 6.37 for the NH with a

Scheme 3. Synthesis of azido macromolecule **4**.

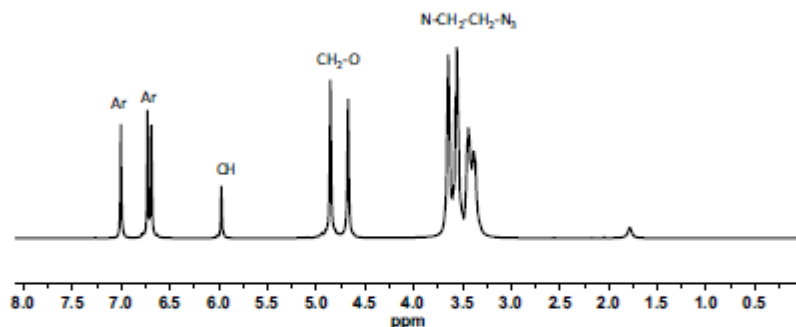
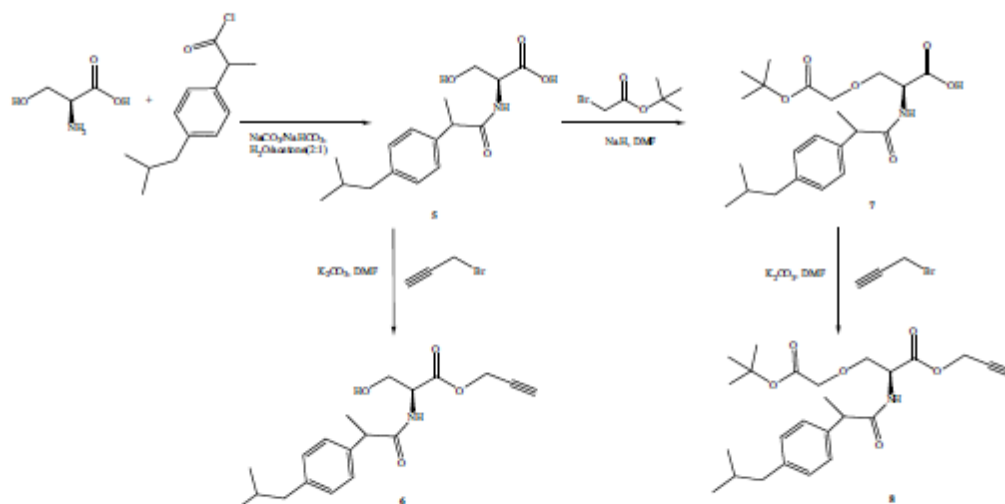


Fig. (1). ^1H NMR spectrum of azido macromolecule 4.



Scheme 4. Synthesis of propyno-L-serinates 6 and 8.

coupling constant $J=7.0$ Hz, and two doublets for the aromatic protons at δ_{H} 7.11 and δ_{H} 7.21 with coupling constants $J=6.6$ Hz, and $J=8.8$ Hz, respectively. In the ^{13}C NMR spectra, the most important signals observed were: at δ_{C} 18.6 and at δ_{C} 22.5, two signals due to the CH_3 groups of ibuprofen, at δ_{C} 75.7 and at δ_{C} 77.2, two signals assigned to the $\text{CH}=\text{C}$ and $\text{C}=\text{CH}$ respectively, the assignment was made based on the ^1H - ^{13}C spectroscopy. For full characterization, see Supplementary Material.

In the case of compound 7, in the ^1H NMR spectrum, the following signals were observed: one doublet at 0.89 for the CH_3 groups of ibuprofen with a coupling constant $J=6.6$ Hz, one multiplet at δ_{H} 1.53 for the CH_3 group of ibuprofen, one singlet at δ_{H} 1.46 due to the CH_3 at the *tert*-butyl group, two multiplets at δ_{H} 1.84 and δ_{H} 2.46 due to the protons at the CH , CH_2 and CH groups,

four multiplets at δ_{H} 3.58-3.75, δ_{H} 3.77-3.96, δ_{H} 4.03 and δ_{H} 4.60-4.70 due to the $\text{O}-\text{CH}_2$, $\text{CH}-\text{CO}$, $\text{CH}-\text{NH}$ groups. Finally, two multiplets at δ_{H} 6.87-7.14 and at δ_{H} 7.27 due to the aromatic protons and NH group. In the ^{13}C NMR spectra, the following signals were observed at 18.4, 22.4, and at δ_{C} 28.1 three signals due to the CH_3 groups, at δ_{C} 30.2, 46.4, and at δ_{C} 53.1 three signals assigned to the CH groups, at δ_{C} 82.7 one signal due to quaternary carbon, finally three signals at δ_{C} 169.3, 169.7 and at δ_{C} 174.6 three signal for the ($\text{C}-\text{O}$) groups, for full characterization see Supplementary Material.

For compound 8, in the ^{13}C NMR spectra, the following signals were observed: at 18.5, 22.4, and at δ_{C} 28.0, three signals due to the CH_3 groups, at δ_{C} 30.1, 45.0, and at δ_{C} 52.9, three signals assigned to the CH groups, at δ_{C} 75.3 and 75.3 two signals due to the $\text{CH}=\text{C}$ and $\text{C}=\text{CH}$ groups respectively, at δ_{C} 82.7, one signal due to a qua-

tertiary carbon, finally three signals at δ_c 169.3, 169.7 and at δ_c 174.6, for the (C=O) groups. For full characterization, see Supplementary Material.

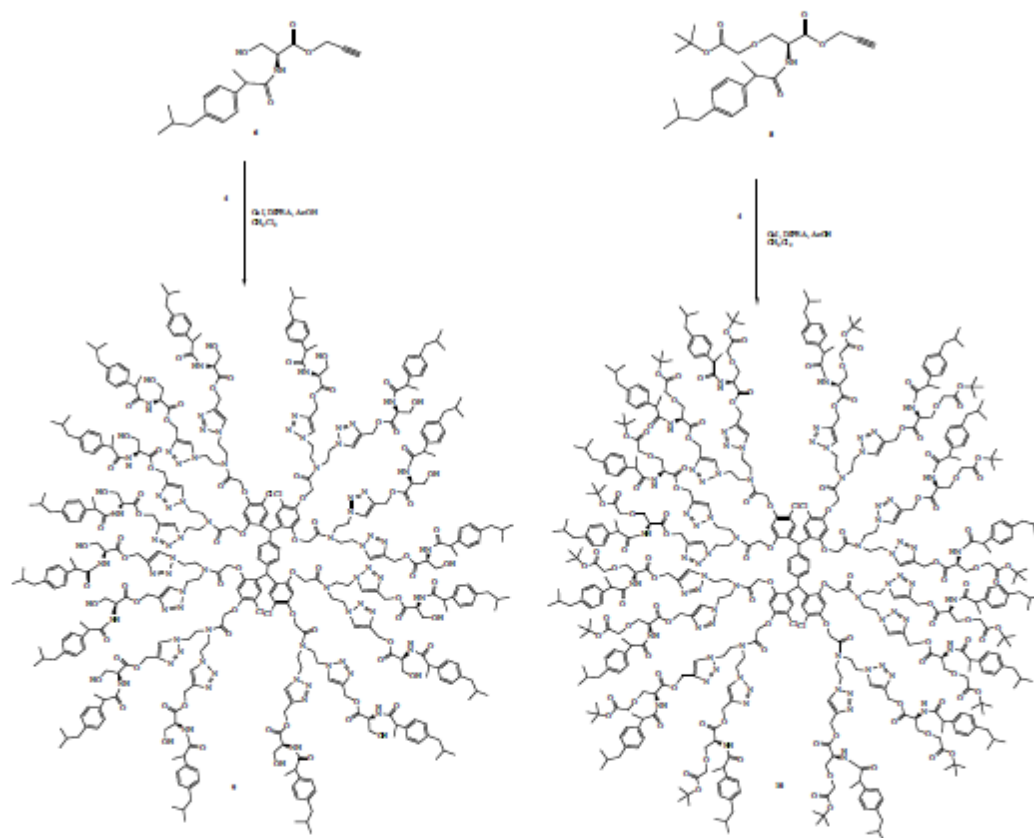
Finally, the triazole dendrimers were constructed by anchoring dendron **6** or **8** to the open-resorcinarene azido core **4**. The synthesis is shown in Scheme 4, where the dendron **6** or **8** was coupled directly with open-resorcinarene azido core **4** in the presence of the CuI catalyst generated *in situ*. The reaction proceeded at room temperature and reached completion in 36 h. The dendrimers were purified by a chromatographic column obtaining the dendrimer **9** in 77% yield and the dendrimer **10** in 80% yield (Scheme 5).

The compound **9** was characterized by ^1H NMR (Fig. 2). In the spectrum, we observed the following signals: two broad signals at δ_H 0.86 and δ_H 1.40 due to the CH_3 groups of the ibuprofen, three broad signals from δ_H 3.62 to δ_H 3.94 due to the $\text{CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-O}$ and CH groups, three broad signals from δ_H 4.40 to δ_H 4.51 due to the CH , O-CH_2 and the CH groups, two broad signals from δ_H 5.06 to δ_H 5.20 due to the $\text{CH}_2\text{-O-C=O}$ groups. At δ_H 5.92 one signal was assigned to the methine CH group. Finally, three broad signals at δ_H 7.04, 7.11 and at δ_H 7.67 due to the aromatic protons included the CH- at the triazole. In the ^{13}C NMR signals at δ_c 18.7 and 22.4

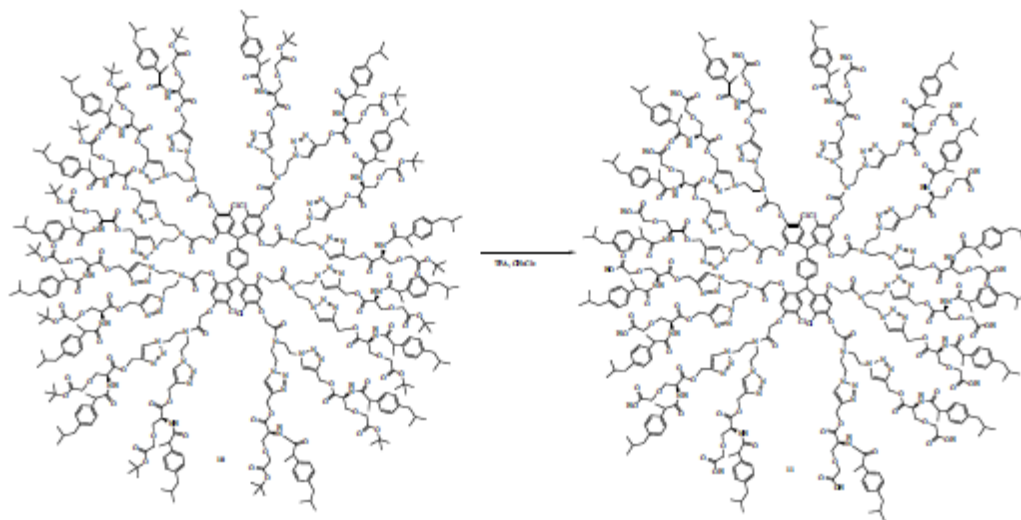
assigned to the CH_3 groups, at δ_c 30.4, 46.0 and at δ_c 58.4 three signals assigned to the CH groups, at δ_c 58.2, 62.3 two signals due to the (COO- CH_2) and (O- CH_2 , Ar-O CH_2) groups respectively. At δ_c 168.6, 168.8, 170.5 and 175.4 four signals due to the C=O groups were observed, the assignment was made based on the ^1H - ^{13}C NMR spectroscopy (COSY, HSQC, HMBC. For full characterization see Supplementary Material).

The compound **10** was characterized by ^1H NMR (Fig. 2). The new signals for this compound are: one broad signal at δ_H 1.42 to δ_H 1.48 due to the CH_3 at the *tert*-butyl group, three broad signals at δ_H 3.42 to δ_H 3.83 due to the -O- $\text{CH}_2\text{-C=O}$. In the ^{13}C NMR, three signals were observed, at δ_c 18.6, 22.5 and at δ_c 28.19 due to the CH_3 assigned to the *tert*-butyl and ibuprofen groups, at δ_c 58.7, 68.4 and at δ_c 71.0 three signals due to the COO- CH_2 , O- CH_2 , Ar-O CH_2 and O- CH_2 groups respectively, at δ_c 82.1 the quaternary carbon, finally four signals at δ_c 169.7, 169.9, 170.0 and 174.8 due to the C=O groups were observed, the assignment was made based on the ^1H - ^{13}C NMR spectroscopy. For full characterization, see Supplementary Material.

Finally, compound **10** was deprotected with trifluoroacetic acid to obtain compound **11** in a 95% yield (Scheme 6).



Scheme 5. Synthesis of open-resorcinarene dendrimers **9** and **10** via azide-alkyne click reaction.



Scheme 6. Synthesis of open-resorcinarene dendrimer 11.

The compound **11** was characterized by ^1H NMR (Fig. 2). In the spectrum, we observed the characteristic signals of the ibuprofen, the signals assigned to the dendritic branches and the most important one, a broad signal at δ_{H} 8.30 due to the COOH groups, also in the spectra were observed the signals due to the ethylacetate encapsulate inside the dendrimers. In the ^{13}C NMR two signals were observed at δ_{C} 18.4, 22.3 due to the ibuprofen CH_3 groups, three signals at δ_{C} 44.9, 47.2 and 48.1 due to the CH_2 groups, three signals at δ_{C} 58.4, 67.9, 70.7 assigned to the COO-CH_2 , O-CH_2 , Ar-OCH_2 , O-CH_2 groups respectively. Finally, five signals were observed, at δ_{C} 168.8, 169.8, 169.9, 172.2, and at δ_{C} 175.3 due to the C=O groups. The assignment was made based on the ^1H - ^{13}C NMR spectroscopy. For full characterization, see Supplementary Material. The formation of the dendrimers **9**, **10** and **11** was confirmed by MALDI-TOF and ESI mass spectrometry and in the spectra, we observed peaks at 7561.824 [M+ Na], 9446.815 [M+ 2K] and 8548.98 [M+ 2K] m/z, respectively, for full characterization see Supplementary Material.

The absence of the non-reacting azide group was corroborated using FTIR spectroscopy (Fig. 3). In the case of compounds **3** and **4**, a broad signal is observed at 2089 cm^{-1} characteristic of the C=N=N group, and in the case of compound **9** this signal disappears.

3. MATERIALS AND METHODS

3.1. Materials

2-(4-Isobutylphenyl) propionic acid (ibuprofen) 98%, 4-chloro-resorcinol 99%, terephthalaldehyde 90%, methanesulfonic acid 92%, bis(2-chloroethyl)amine hydrochloride 99%, sodium azide, 2-bromoacetyl bromide, L-serine, propargyl bromide, *tert*-butyl bromoacetate, *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), copper(I) iodide (CuI), dimethylsulfoxide (DMSO) 99.8%, trifluoroacetic acid 99%, and *N,N*-dimethylformamide (DMF) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), and were used without additional purification. Ethanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), was used without additional drying. Tetrahydrofuran (THF) was dried with sodium.

^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance NMR spectra were recorded on a Varian Unity-300 MHz with tetramethylsilane (TMS) as an internal reference. Infrared (IR) spectra were measured on a Bruker FTIR tensor 27 Nicolet FT-SSX spectrophotometer (Bruker, Billerica, MA, USA). Elemental analysis was determined by Galbraith Laboratories, INC Knoxville. FAB+ mass spectra were taken on a JEOL JMS AX505 HA instrument (JEOL manufacturers, Tokyo, Japan). Electrospray mass spectra were taken on a Bruker Daltonic, Esquire 6000 (Bruker, Billerica, MA, USA). MALDI-TOF mass spectra were taken on a Bruker Omni FLEX (Bruker manufacturers, Billerica, MA, USA) using 9-nitroanthracene (9-NA) as a matrix. The ultraviolet-visible UV-vis absorption spectra were obtained at room temperature with a Shimadzu 2401 PC spectrophotometer (Shimadzu manufacturers, Kyoto, Japan).

4. EXPERIMENTAL

4.1. Synthesis of the Open-resorcinarene (**1**)

The open-resorcinarene was synthesized and characterized as reported by Pedro-Hernández *et al.* [12]. 1.004 g (7.49 mmol) of terephthalaldehyde and 4.489 g (31.0 mmol) of 4-chloro-resorcinol were dissolved in 30 mL of a mixture of diethyl ether anhydrous/dichloromethane (1:1) and placed in an ice bath. After stirring for 10 minutes, 2.4 mL of methanesulfonic acid was added dropwise and stirred at room temperature for five hours. After that, the flask was placed in an ice bath, and 75 mL of diethyl ether anhydrous was added and stirred for 18 hours. The precipitate formed was separated by vacuum filtration and washed with water obtaining a yellow solid. Yield 4.44 g (6.59 mmol) 88%. UV-Vis (DMSO, nm): 293. ($\epsilon_{293}=12.6\text{ M}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3623, 3498, 3424, 3190, 1612, 1506, 1427, 1355, 1322, 1265, 1246, 1192, 1169, 1120, 1027, 889, 840, 805, 744, 714, 659, 636, 601, 566, 493, 467. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 5.84 (s, 2H, CH), 6.42 (s, 4H, Ar), 6.50 (s, 4H, Ar), 6.91 (s, 4H, Ar). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 41.9 (CH); benzene ring: 103.4 (Ar-H), 110.0 (Ar-Cl), 123.8 (Ar-C), 128.5 (Ar-H), 130.1 (Ar-H), 141.8 (Ar-C), 151.5 (Ar-O), 154.3 (Ar-O). MS (EI) *m/z*: Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{O}_8$ = 676, Found = 676.

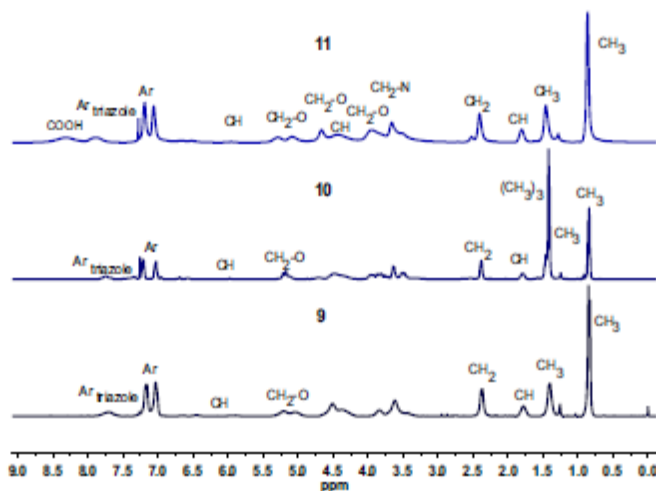


Fig. (2). ^1H NMR spectra of dendrimer-ibuprofen conjugates 9, 10 and 11.

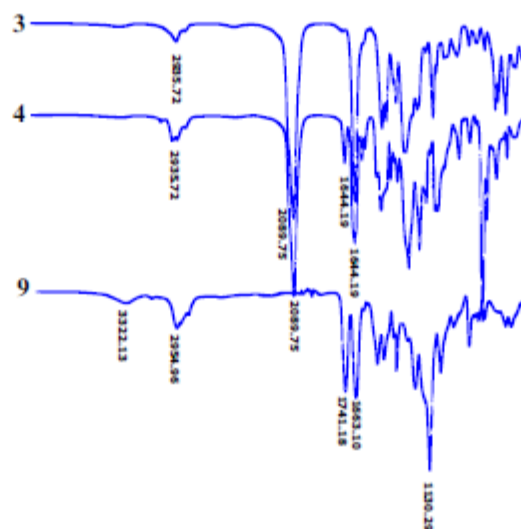


Fig. (3). FTIR spectra of the compounds *N,N*-bis(2-azidoethyl)-2-bromoacetamide 3, azido macromolecule 4 and of dendrimer-ibuprofen conjugate 9.

4.2. Synthesis of *N,N*-Bis(2-azidoethyl)-2-Bromoacetamide (3)

To a solution of 1.365 g (21.0 mmol) of NaN_3 in 20 mL of water, 1.5 g (8.40 mmol) of bis(2-chloroethyl)amine hydrochloride were added and heated to 100 °C. After 2 hours of reaction, 1.365 g (2.1 mmol) of NaN_3 were added and the reaction was stirred at the same temperature for 2 days. At the end of the two days, the reaction was allowed to cool at room temperature and 1M NaOH was added until pH=10. Subsequently, extractions with ether (3x20 mL) were carried out, the fractions were pooled and dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated, obtaining the product as a colorless liquid. 0.866 g (5.58 mmol) of bis(2-azidoethyl)amine 2 were dis-

solved in 10 mL of CH_2Cl_2 at 0 °C. Then 0.87 mL (6.24 98 mmol) of Et₃N were added and allowed to stir for another 10 minutes. Subsequently, 0.55 mL (6.31 mmol) of 2-bromoacetyl bromide dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 were added dropwise within 5 minutes. The reaction was allowed to stir at room temperature for one night. The next day, the solvent was evaporated, and the remainder was redissolved in AcOEt. The precipitate was removed by vacuum filtration, the filtrate was washed with water (3x20 mL), the organic phase was collected and dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated, and the remainder was purified by chromatographic column using silica 230-400. The product was eluted with a hexane/AcOEt

mixture (8: 2), obtaining compound **3** as a yellow liquid. Yield 1.176 g (4.26 mmol) 76%. UV-Vis (MeOH, nm): 218 ($\epsilon_{218}=11.6 \text{ M}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). IR (Film, cm^{-1}): 2935, 2873, 2089, 1644, 1447, 1474, 1417, 1366, 1347, 1284, 1194, 108 1131, 1080, 1057, 1002, 910, 820, 764, 707, 630, 608, 553, 483, 426. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.49 (m, 2H, CH_2), 3.56-3.64 (m, 6H, CH_2), 3.97 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.3 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 49.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 49.3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 49.9 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 167.8 (C=O). MS (EI) m/z : Calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$ = 275, Found = 275.

4.3. Synthesis of the Open-resorcinarene Dendrimer (4)

0.118 g (0.1745 mmol) of the open resorcinarene **1** were dissolved in 10 mL of DMF, then 0.561 g (4.06 mmol) of K_2CO_3 were added and kept stirring for 10 minutes at room temperature. Then 0.796 g (2.88 mmol) of *N, N'*-bis(azidoethyl)-2-bromoacetamide **3** were added and heated at 50 °C for one hour and then at 80 °C for 24 hours. At the end of that time, the inorganic salts were removed by vacuum filtration. The solvent of the filtrate was evaporated under reduced pressure, and the remainder was redissolved in AcOEt and washes with water (2x20 mL) and brine (2x15 mL) were carried out. The organic phase was collected and dried with Na_2SO_4 . The crude reaction was purified by column chromatography. Elution was started with a hexane/AcOEt mixture (8:2), then with a hexane/AcOEt mixture (1:1), and the polarity was continued to increase until the product was eluted with an AcOEt/MeOH mixture (95:5). Compound **4** was obtained as a yellow liquid. Yield 0.278 g (0.124 mmol) 71%. UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 232, 288 ($\epsilon_{232}=12.4 \text{ M}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). FTIR (Film, cm^{-1}): 3055, 2971, 2936, 2876, 2092, 1728, 1650, 1602, 1579, 1499, 127 1464, 1395, 1369, 1346, 1265, 1187, 1137, 1074, 1053, 1007, 901, 823, 732, 701, 631, 554, 506. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.28-3.76 (m, 64H, CH_2), 4.67 (s, 8H, O- CH_2), 4.85 (s, 8H, O- CH_2), 5.97 (s, 2H, CH), 6.69 (s, 4H, Ar), 6.73 (s, 4H, Ar), 7.00 (s, 4H, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42.4 (CH), 45.6 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 46.5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 47.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 48.9 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 49.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 49.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 50.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 50.1 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 68.3 (Ar-O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 68.5 (Ar-O- $\text{CH}_2\text{-O}$); benzene ring: 100.2 (Ar-H), 114.6 (Ar-Cl), 126.5 (Ar-C), 129.5 (Ar-H), 131.0 (Ar-H), 140.7 (Ar-C), 153.0 (Ar-O), 154.9 (Ar-O), 167.9 (N-C=O), 168.4 (N-C=O). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calc. for $\text{C}_{104}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{N}_{16}\text{O}_{16}$ = 2237.70, Found = 2260.04 $[\text{M}+\text{H}^+ + \text{Na}]$.

4.4. Synthesis of (2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)-L-Serine (5)

0.500 g (4.76 mmol) of L-serine were dissolved in 25 mL of a water/acetone mixture (8:2) and 1.000 g (9.43 mmol) and 0.400 g (4.76 mmol) of Na_2CO_3 and NaHCO_3 respectively, were added, the reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes. Subsequently, 1.300 g (5.80 mmol) of the acyl chloride of ibuprofen were dissolved in 5 mL of acetone and added dropwise over a period of 5 minutes. The reaction was kept stirring at 0 °C for 5 hours, keeping the pH between 9 and 10 by adding Na_2CO_3 . At the end of 5 hours, the reaction was washed with AcOEt (2x20 mL), the aqueous phase was collected, and the pH was adjusted to 2 with a 1M HCl solution. The aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 (3x20 mL) and once with AcOEt (20 mL). The organic phases were combined, and the solvent was evaporated, obtaining compound **5** as a white solid, yield 1.113 g (3.79 mmol) 80%. UV-Vis (MeOH, nm): 221, 264 ($\epsilon_{221}=19.6 \text{ M}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). IR (KBr, cm^{-1}): 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. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.88 (d, 6H, $J=6.6 \text{ Hz}$, CH_3), 1.50 (m, 3H, CH_3), 1.82 (m, 1H, CH), 2.43 (d, 2H, $J=7.2 \text{ Hz}$, CH_2), 3.63 (q, 1H, $J=7.1 \text{ Hz}$, CH), 3.76 (m, 1H, CH_2), 3.98 (m, 1H, CH_2),

4.51 (m, 1H, CH), 5.60 (br, 1H, OH), 6.66 (m, 1H, NH), 7.10 (d, 2H, $J=7.9 \text{ Hz}$, Ar), 7.19 (d, 2H, $J=7.9 \text{ Hz}$, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (Ar- $\text{CH}-\text{CH}_3$), 22.5 (Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$), 30.3 (Ar- CH_2), 45.1 (Ar- CH_2), 46.3 (Ar- CH), 54.8 (NH-CH), 62.5 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); benzene ring: 127.4 (Ar-H), 129.7 (Ar-H), 137.9 (Ar-C), 140.9 (Ar-C), 173.3 (NH-C=O), 176.5 (O-H-C=O). MS (EI) m/z : Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ = 294; Found: 294.

4.5. Synthesis of Prop-2-yn-1-yl (2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)-L-serinate (6)

0.500 g (1.70 mmol) of L-serine with ibuprofen **5** were dissolved in 5 mL of DMF and placed in an ice bath. Then 0.353 g (2.55 mmol) of K_2CO_3 were added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. Subsequently, 0.37 mL (3.43 mmol) of propargyl bromide dissolved in 5 mL of DMF were added dropwise and stirred at room temperature for 5 hours. At the end of that time, the solvent was evaporated, and the remainder was redissolved in AcOEt. Washes were carried out with water (2x10 mL) and brine (2x15 mL). The organic phase was collected and dried with Na_2SO_4 , the solvent was evaporated and purified by a chromatographic column, eluting the product with a hexane/AcOEt mixture (6:4), obtaining the compound **6** as a white solid, yield 0.327 g (0.966 mmol) 57%. UV-Vis (MeOH, nm): 223, 257 ($\epsilon_{223}=18.6 \text{ M}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). IR (Film, cm^{-1}): 3318, 2955, 2928, 2871, 168 1731, 1637, 1513, 1462, 1419, 1368, 1295, 1232, 1129, 1065, 1002, 936, 844, 780, 726, 632, 542, 169 452, 430. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, $J=6.6 \text{ Hz}$, CH_3), 1.52 (m, 3H, 170 CH_3), 1.84 (m, 1H, CH), 2.46 (m, 2H, CH_2), 2.64 (t, 1H, $J=6.1 \text{ Hz}$, CH=), 3.63 (q, 1H, $J=7.2 \text{ Hz}$, CH), 3.74-4.01 (m, 2H, CH_2), 4.60-4.76 (m, 3H, CH, CH_2), 6.37 (d, 1H, $J=7.0 \text{ Hz}$, NH), 7.11 (d, 2H, $J=6.6 \text{ Hz}$, Ar), 7.21 (d, 2H, $J=8.8 \text{ Hz}$, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (Ar- $\text{CH}-\text{CH}_3$), 22.5 (Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$), 30.3 (Ar- CH_2-CH), 45.1 (Ar- CH_2), 46.7 (Ar- CH), 53.2 (NH-CH), 54.9 (O- CH_2), 63.2 (OH- CH_2), 75.7 (C \equiv CH), 77.2 (C \equiv CH); benzene ring: 127.3 (Ar-H), 129.8 (Ar-H), 138.2 (Ar-C), 141.0 (Ar-C), 169.9 (C=O), 175.2 (C=O), 175 (C=O). MS (Dart) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ = 332, Found: 332.

4.6. Synthesis of Prop-2-yn-1-yl O-(2-(*Tert*-butoxy)-2-Oxoethyl)-N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)-L-Serinate (7)

1.004 g (3.42 mmol) of L-serine with ibuprofen **5** were dissolved in 15 mL of DMF and placed in an ice bath. Then, 0.410 g (0.01 mmol) of 60% NaH in oil were added slowly and allowed to stir in the ice bath for 2 hours under N_2 atmosphere. Subsequently, 0.52 mL (3.45 mmol) of *tert*-butyl bromoacetate were added slowly; at the end of the addition, the reaction was stirred at room temperature for one night. The next day, 5 mL of water were added slowly and stirred for 10 minutes. The solvent was evaporated, and the remainder was redissolved in water/acetone and washed with AcOEt (2x15 mL). The aqueous phase was collected and acidified with a 1M HCl solution until pH=2; and extractions were made with CH_2Cl_2 (3x20mL) and one with AcOEt (20 mL). The organic phases were combined and dried with Na_2SO_4 , the solvent was evaporated and the remainder was purified by column chromatography using 230-400 silica. The product was eluted with a hexane/AcOEt mixture (7:3), obtaining compound **7** as a pale yellow liquid, yield 0.557 g (0.137 mmol) 40%. UV-Vis (MeOH, nm): 223, 257 ($\epsilon_{223}=19.4 \text{ M}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). IR (Film, cm^{-1}): 3318, 2955, 2928, 2871, 1731, 1637, 1513, 1462, 1419, 1368, 1295, 1232, 1193 1129, 1065, 1002, 936, 844, 780, 726, 632, 542, 452, 430. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, $J=6.6 \text{ Hz}$, CH_3), 1.47 (s, 9H, CH_3), 1.53 (m, 3H, CH_3), 1.84 (m, 1H, CH), 2.43 (d, 2H, $J=7.1$

Hz, CH₂), 3.59-3.76 (m, 1H, CH₂), 3.68 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH), 3.85-4.02 (m, 3H, CH₂, O-CH₂), 4.56 (m, 1H, CH), 7.08 (m, 2H, Ar), 7.23-7.42 (m, 4H, Ar). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 18.4 (Ar-CH-CH₂), 22.4 (Ar-CH₂-CH-CH₂), 28.1 (O-CH-(CH₂)₂), 30.2 (Ar-CH₂-CH), 45.1 (Ar-CH₂), 46.4 (Ar-CH), 53.1 (NH-CH), 68.6 (O-CH₂), 70.6 (O-CH₂), 82.7 (C-(CH₂)₂); benzene ring: 127.4 (Ar-H), 129.4 (Ar-H), 138.4 (Ar-C), 140.4 (Ar-C), 169.3 (O-C-O), 169.7 (NH-C-O), 174.6 (OH-C-O). MS (EI) *m/z*: Calc. for C₂₂H₂₃NO₆ = 407, Found = 407.

4.7. Synthesis of Prop-2-yn-1-yl (2-(4-Isobutylphenyl)Propanoyl)-L-serinate (8)

1.161 g (2.85 mmol) of compound 7 were dissolved in 5 mL of DMF and placed in an ice bath. Then 0.590 g (4.26 mmol) of K₂CO₃ were added and the reaction was kept stirring for 10 minutes. Subsequently, 0.9 mL (8.35 mmol) of propargyl bromide dissolved in 5 mL of DMF were added dropwise and stirred at room temperature for an hour. At the end of that time, the solvent was evaporated and the remainder was redissolved in AcOEt and washed with water (2x20 mL) and brine (2x15 mL) were carried out. The organic phase was collected and dried with Na₂SO₄, the solvent was evaporated and purified by a chromatographic column, eluting the product with a hexane/AcOEt mixture (8:2), obtaining the compound 8 as a pale yellow liquid, yield 1.086 g (2.43 mmol) 89%. UV-Vis (MeOH, nm): 221, 264 (ε₂₆₄ = 16.2 M⁻¹mol⁻¹cm⁻¹). IR (Film, cm⁻¹): 3309, 2953, 2931, 2869, 1745, 1670, 1510, 1464, 1393, 1367, 1232, 1130, 1065, 1021, 992, 940, 922, 846, 778, 746, 730, 667, 627, 582, 548. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.89 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.46 (s, 9H, CH₃), 1.53 (m, 3H, CH₃), 1.84 (m, 1H, CH), 2.46 (m, 3H, CH₂, CH), 3.58-3.75 (m, 2H, CH₂, CH), 3.77-3.96 (m, 2H, CH₂) 4.03 (m, 1H, CH₂), 4.60-4.70 (m, 3H, CH, CH₂), 6.87-7.14 (m, 3H, Ar, NH), 7.27 (m, 2H, Ar). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 18.5 (Ar-CH-CH₂), 22.4 (Ar-CH₂-CH-CH₂), 28.0 (O-CH-(CH₂)₂), 30.1 (Ar-CH₂-CH), 45.0 (Ar-CH₂), 46.5 (Ar-CH), 52.9 (NH-CH), 53.0 (O-CH₂), 68.5 (O-CH₂), 70.9 (O-CH₂), 75.3 (C=CH), 75.3 (C=CH), 82.1 (C-(CH₂)₂); benzene ring 127.3 (Ar-H), 129.7 (Ar-H), 138.2 (Ar-C), 138.4 (Ar-H), 140.4 (Ar-C), 169.3 (O-C-O), 169.6 (NH-C-O), 174.5 (OH-C-O). MS (EI) *m/z*: Calc. for C₂₅H₃₃NO₆ = 445, Found = 445.

4.8. Synthesis of the Open-Resorcinarene Dendrimer (9)

0.016 g (0.084 mmol) of CuI, 0.03 mL (1.72 mmol) of *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) and 0.01 mL (0.174 mmol) of AcOH were dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂, 0.060 g (0.0268 mmol) of compound 4 and 0.285 g (8.60 mmol) of compound 6 dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ were added and stirred at 30 °C for 36 hours. The solvent was evaporated, and the remainder was redissolved in AcOEt and washes were carried out with a 5% ammonia solution (3x6 mL) and with water (2x10 mL), the organic phase was collected and dried with Na₂SO₄ and the solvent was evaporated and subsequently purified by a chromatographic column. Elution was started with a hexane/AcOEt mixture (7:3), then with AcOEt. And finally, it was eluted with CH₂Cl₂/MeOH mixture (8:2), obtaining the compound 9 as a white-yellowish solid, yield 0.155 g (0.0206 mmol) 77%. m.p. 220-222 °C: UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 231, 274, 287 (ε₂₃₁ = 23.0 M⁻¹mol⁻¹cm⁻¹). IR (Film, cm⁻¹): 3322, 3140, 2954, 2931, 2869, 1741, 1663, 1509, 1461, 1393, 1366, 1233, 1130, 1051, 958, 845, 778, 748, 730, 582, 541, 454, 431. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.86 (bs, 96H, CH₃), 1.40 (m, 48H, CH₂), 1.76 (br, 16H, CH), 2.37 (br, 32H, CH₂), 3.42-3.83 (m, 80H, CH₂-N, CH₂-O, CH), 4.40-4.51 (m, 64H, CH, Ar-OCH₂, CH₂-triazole), 5.06-5.20 (m, 32H, COO-CH₂), 5.92 (bs, 2H, CH), 7.04 (bs, 44H,

Ar), 7.17 (bs, 48H, Ar, NH), 7.67 (bs, 16H, Triazole). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 18.7 (Ar-CH-CH₂), 22.4 (Ar-CH₂-CH-CH₂), 30.4 (Ar-CH₂-CH), 45.0 (Ar-CH₂), 46.0 (Ar-CH), 47.4 (N-CH₂-CH₂), 48.5 (N-CH₂-CH₂), 54.8 (NH-CH), 58.2 (COO-CH₂), 62.3 (O-CH₂, Ar-O-CH₂); benzene ring: 101.0 (Ar-H_{macro}), 114.1 (Ar-Cl_{macro}), 125.0 (Ar-H_{macro}), 127.2 (Ar-H_{macro}), 127.3 (Ar-H_{macro}), 129.4 (Ar-H_{macro}, Ar-H_{macro}), 138.1 (Ar-C_{macro}), 138.3 (Ar-C_{macro}), 140.6 (Ar-C_{macro}), 142.5 (Ar-C_{macro}), 142.9 (Ar-C_{macro}), 143.1 (Ar-C_{macro}), 152.7 (Ar-O_{macro}), 154.5 (Ar-O_{macro}), 168.6 (O-C-O), 168.8 (NH-C-O), 170.5 (OH-C-O), 175.4 (OH-C-O). MS (MALDI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₃₅₄H₄₉₄Cl₄N₇₂O₃₀ = 7540.40 Found = 7561.82 [M+Na]⁺.

4.9. Synthesis of the Open-Resorcinarene Dendrimer (10)

0.014 g (0.0735 mmol) of CuI, 0.03 mL (1.72 mmol) of DIPEA and 0.008 mL (0.140 mmol) of AcOH were dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂, 0.050 g (0.0223 mmol) of compound 4 and 0.320 g (0.718 mmol) of compound 7 dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ were added and stirred at 30 °C for 36 hours. The solvent was evaporated, and the remainder was redissolved in AcOEt and washes were carried out with a 5% ammonia solution (3x6 mL) and with water (2x10 mL). The organic phase was collected and dried with Na₂SO₄ and the solvent was evaporated and subsequently purified by a chromatographic column. Elution was started with a hexane/AcOEt (1:1) mixture, then with AcOEt/hexane (6:4), AcOEt/hexane (9:1) and AcOEt. The product was eluted with an AcOEt/MeOH mixture (9:1), obtaining the compound 10 as a white-yellowish solid, yield 0.160 g (0.064 mmol) 80%. m.p. 232-234 °C: UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 231, 274, 287 (ε₂₃₁ = 23.0 M⁻¹mol⁻¹cm⁻¹). IR (Film, cm⁻¹): 3322, 3140, 2954, 2931, 2869, 1741, 1663, 1509, 1461, 1393, 1366, 1233, 1130, 1051, 958, 845, 778, 748, 730, 582, 541, 454, 431. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.84 (br, 96H, CH₃), 1.42-1.48 (m, 192H, CH₂, CH₃ (*s*-Bu)), 1.80 (br, 16H, CH), 2.46 (br, 32H, CH₂), 3.45-3.97 (m, 112H, CH₂-N, O-CH₂-C-O, CH₂-O, CH), 4.43-4.70 (m, 64H, CH, Ar-OCH₂, CH₂-triazole), 5.10-5.21 (m, 32H, COO-CH₂), 5.97 (br, 2H, CH), 6.57 (br, 4H, Ar), 6.69 (bs, 4H, Ar), 6.96 (br, 4H, Ar), 7.00-7.05 (m, 32H, Ar), 7.21-7.35 (m, 48H, Ar, NH), 7.67-7.74 (m, 16H, triazole). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 18.6 (Ar-CH-CH₂), 22.5 (Ar-CH₂-CH-CH₂), 28.19 (O-CH-(CH₂)₂), 30.3 (Ar-CH₂-CH), 42.2 (Ar-CH₂-CH), 45.12 (Ar-CH₂), 46.3 (Ar-CH), 47.2 (N-CH₂-CH₂), 47.6 (N-CH₂-CH₂), 48.2 (N-CH₂-CH₂), 48.5 (N-CH₂-CH₂), 48.9 (N-CH₂-CH₂), 53.2 (NH-CH), 58.7 (COO-CH₂), 68.4 (O-CH₂, Ar-O-CH₂), 71.0 (O-CH₂), 82.2 (C-(CH₂)₂); benzene rings: 100.4 (Ar-H_{macro}), 114.6 (Ar-Cl_{macro}), 125.1 (Ar-H_{macro}), 127.4 (Ar-H_{macro}), 129.4 (Ar-H_{macro}, Ar-H_{macro}), 130.7 (Ar-H_{macro}), 138.4 (Ar-C_{macro}), 140.4 (Ar-C_{macro}), 143.0 (Ar-C_{macro}), 153.0 (Ar-O_{macro}), 154.6 (Ar-O_{macro}), 169.7 (O-C-O), 169.9 (NH-C-O), 170.0 OH-(C-O), 174.8 (OH-C-O). MS (MALDI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₄₃₀H₅₅₄Cl₄N₇₂O₁₁₂ = 9366.66, Found: 9446.81 [M+H+2K]²⁺.

4.10. Synthesis of the Open-Resorcinarene Dendrimer (11)

0.136 g (1.45 mmol) of compound 10 was dissolved in 1 mL of trifluoroacetic acid and 3 mL of CH₂Cl₂ and stirred at room temperature for one night; the trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ were evaporated. The remainder was ground in CH₂Cl₂/hexane until no presence of trifluoroacetic acid was observed, obtaining the compound 11 as a pale white-yellow solid, yield 0.119 g (0.0140 mmol) 95%. m.p. 245-247 °C: NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.84 (bs, 96H, CH₃), 1.44 (m, 48H, CH₂), 1.79 (bs, 16H, CH), 2.39 (bs, 32H, CH₂), 3.49-3.93 (m, 112H, CH₂-N, O-CH₂-C-O, CH₂-O, CH), 4.39-4.64 (m, 64H, CH, Ar-OCH₂, CH₂-triazole), 5.03-5.25

(m, 32H, COO-CH₂), 5.92 (bs, 2H, CH), 6.47-6.63 (m, 8H, Ar), 7.04-7.17 (m, 84H, Ar, NH), 7.86 (bs, 16H, triazole), 8.30 (bs, 16H, COOH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 18.4 (Ar-CH-CH), 22.3 (Ar-CH₂-CH-CH₂), 30.1 (Ar-CH₂-CH), 44.9 (Ar-CH₂), 46.0 (Ar-CH), 47.2 (N-CH₂-CH₂), 48.1 (N-CH₂-CH₂), 52.7 (NH-CH), 58.4 (COO-CH₂), 67.9 (O-CH₂, Ar-O-CH₂), 70.7 (O-CH₂); benzene ring: 114.1 (Ar-Cl), 125.1 (Ar-H_{macro}), 127.2 (Ar-H_{ibup}), 129.4 (Ar-H_{ibup}, Ar-H_{macro}), 137.8 (Ar-C_{ibup}), 138.8 (Ar-C_{ibup}), 140.6 (Ar-C_{ibup}), 142.7 (Ar-C_{macro}), 143.0 (Ar-C_{macro}), 152.8 (Ar-O_{macro}), 168.8 (O-C-O), 169.8 (O-C-O), 169.9 (NH-C-O), 172.2 (OH-C-O), 175.3 (OH-C-O). MS (MALDI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calc. for C₄₁₆H₅₂₆Cl₂N₇O₁₁₂ = 8468.98, Found: 8548.99 [M+2K]⁺.

CONCLUSION

In conclusion, a new class of dendrimers with open-resorcinarenes and triazole rings as spacers and ibuprofen-L-serinate derivatives as terminal groups has been synthesized in good yields. The open-resorcinarene showed high capacity for functionalization, having eight hydroxyl groups. The Williamson reaction with *N,N*-bis(2-azidoethyl)-2-bromoacetamide did not show any steric effect, which gave us the possibility to obtain a high molecular weight dendrimer via the azide-alkyne click reaction with prop-2-yn-1-yl-(ibuprofen)-L-serinate derivatives. With the dendrimer 10, the reaction of deprotection of the *tert*-butyl group was carried out to obtain the carboxylic acid-terminated moiety in good yields, obtaining a novel sixteen-ibuprofen derivative with hydroxyl, *tert*-butyl and carboxylic acid; therefore, with three different terminal groups. With these three terminal groups, it might be possible to determine the relationship between the structure and the biological activity. Additionally, our results could be useful for nanomedical applications of conjugated dendrimers.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Luis D. Pedro-Hernández performed all the syntheses. Marcos Martínez was responsible for data analysis and writing the manuscript.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, [MMG], upon reasonable request.

FUNDING

The study was supported by DGAPA (UNAM), Mexico, grant number IN232220.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Huerta S.E., Patiño M.M.R., Peña González M.A., Ríos Ruiz L.F., Orta-Pérez Ma., Gavilón Ramírez R.L., and García Ríos E. for technical assistance.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The following are available online in (Figs. S1–S67): full characterization of all the compounds (¹H, ¹³C, 2D ¹H-¹³C, and mass spectrometry).

Supplementary material is available on the publisher's website along with the published article.

REFERENCES

- Tomalia, D.A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P.A. A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules. *Polym J*, **1985**, *17*, 117-132. <http://dx.doi.org/10.1295/polymj.17.117>
- Tomalia, D.A. Birth of a new macromolecular architecture: Dendrimers as quantized building blocks for macromolecular synthetic organic chemistry. *Adriatic Acta*, **2004**, *37*, 39-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.proppolymsci.2005.01.007>
- Tree, H.; Padilla De Jesús, O.I.; Fréchet, J.M.J. Fast and convenient divergent synthesis of aliphatic ester dendrimers by anhydride coupling. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*(25), 5908-5917. <http://dx.doi.org/10.1021/ja010524c> PMID: 11414823
- Menjoge, A.R.; Kaman, R.M.; Tomalia, D.A. Dendrimers-based drug and imaging conjugates: Design considerations for nanomedical applications. *Drug Discov. Today*, **2010**, *15*(5-6), 171-185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.009> PMID: 20116448
- Hadzi, M.J. Recent advances in the chemistry of cyclotrienastyle. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*(2), 516-527. <http://dx.doi.org/10.1039/B921019P> PMID: 20111776
- Mariadi, M.; Ciochi, S.; Samone, F.; Ciomai, A.; Gotti, A. Low-generation dendrimers with a calixarene core and based on a chiral C₂-symmetric pyrrolidine aminomimic. *Bellare J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 951-957. <http://dx.doi.org/10.3762/bjoc.8.107> PMID: 23015845
- Pedro-Hernández, L.D.; Organista-Matcos, U.; A. Leño-Alarcón, L.I.; Martínez-Klimova, E.; Ramírez-Apa, T.; Martínez-García, M. Improvement of the anticancer activity of dibenzosilol and ibuprofen via conjugates Calix[4]arene. *Med. Chem.*, **2020**, *16*, 994-999. <http://dx.doi.org/10.2174/1573406415666190826162339> PMID: 31448714
- Li, W.S.; Aida, T. Dendrimer porphyrins and phthalocyanines. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*(1), 6047-6076. <http://dx.doi.org/10.1021/cr900186c> PMID: 19769361
- Padilla-Morales, S.; Martínez-Klimova, E.; Ramírez-Apa, T.; Nieto-Camacho, A.; Calderín-Pardo, J.; Martínez-García, M. Porphyrin conjugates of ibuprofen and their antiproliferative activity against human prostate and breast cancer cells. *Bioinorganic Res. Appl. Chem.*, **2018**, *8*, 3039-3048.
- Pedro-Hernández, L.D.; Martínez-Klimova, E.; Cordero-Maya, S.; Mendoza-Cardoso, S.; Ramírez-Apa, T.; Martínez-García, M. Synthesis, characterization and nanomedical applications of conjugates between reactive dendrimers and ibuprofen. *Nanomaterials (Basel)*, **2017**, *7*(7), 163-173. <http://dx.doi.org/10.3390/nano7070163> PMID: 28665319
- Ge, Y.; Yan, C. Rapid synthesis of calix[4]resorcinarene-based dendrimers containing silyloxydecimic terminal groups. *J. Chem. Res.*, **2004**, *4*, 279-281. <http://dx.doi.org/10.3184/0308234041209176>
- Daniel Pedro-Hernández, L.; Hernández-Montalbán, C.; Martínez-Klimova, E.; Ramírez-Apa, T.; Martínez-García, M. Synthesis and anticancer activity of open-resorcinarene conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, *30*(14), 127275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127275> PMID: 32527536
- Asenauk, M.; Wafar, C.; Morin, J.F. Recent advances in click chemistry applied to dendrimer synthesis. *Molecules*, **2015**, *20*(5), 9263-9294. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20059263> PMID: 26007183
- Hou, H.J.; Bugno, I.; Lee, S.R.; Hong, S. Dendrimer-based nanocarriers: A versatile platform for drug delivery. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2017**, *9*(1), 1. <http://dx.doi.org/10.1002/wnan.1409> PMID: 27126551
- Kuang, T.; Fu, D.; Chang, L.; Yang, Z.; Chen, Z.; Jin, L.; Chen, F.; Peng, X. Recent progress in dendrimer-based gene delivery systems. *Curr. Org. Chem.*, **2016**, *20*, 1820-1826. <http://dx.doi.org/10.2174/1385272820666151123235059>
- Pérez, Y.A.; Uribe, C.M.; Martínez, J.J.; Nava, M.D.C.D.; Rodríguez, F.A.R. Functionalized polymers for enhance oral bioavailability of sensitive molecules. *Polymers (Basel)*, **2016**, *8*(6), 214. <http://dx.doi.org/10.3390/polym8060214> PMID: 30979310
- Esfand, R.; Tomalia, D.A. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: From biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug Discov. Today*, **2001**, *6*(8), 427-436. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01757-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01757-3) PMID: 11301287
- Yao, M.; Zhou, W.; Sangha, S.; Albert, A.; Chang, A.J.; Liu, T.C.; Wolfe, M.M. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, **2005**, *11*(4), 1618-1628. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1696> PMID: 15746067
- Yan, C.; Gu, J.; Hou, D.; Jing, H.; Wang, J.; Guo, Y.; Katsuni, H.; Sakane, T.; Yamamoto, A. Improved tumor targetability of Tat-conjugated PAMAM dendrimers as a novel nanosized anti-tumor drug carrier. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2015**, *41*(4), 617-622. <http://dx.doi.org/10.3109/036390452014891127> PMID: 24564798

- [20] Bhat, H.; Ghosh, B.; Biswas, S. Cell-Penetrating peptide and α -Tocopherol-conjugated poly (aminoamine) dendrimers for improved delivery and anti-cancer activity of loaded paclitaxel. *ACS Appl. Bio Mater.*, **2020**, *3*(5), 3157-3169. <http://dx.doi.org/10.1021/acsbm.0c00179>
- [21] Semani, S.; Laskar, P.; Altwaijry, N.; Kewcharoenwong, P.; Irving, C.; Robb, G.; Pickard, B.S.; Duffin, C. PEGylation of polypropyleneimine dendrimers: Effects on cytotoxicity, DNA condensation, gene delivery and expression in cancer cells. *Sci. Rep.*, **2018**, *6*(1), 9410. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-27400-6> PMID: 29925967
- [22] Zhang, M.; Zhu, J.; Zheng, Y.; Guo, R.; Wang, S.; Mignani, S.; Caminade, A.M.; Majral, J.P.; Shi, X. Doxorubicin-conjugated PAMAM dendrimers for pH-responsive drug release and folic acid-targeted cancer therapy. *Pharmaceutics*, **2018**, *10*(3), 162. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics10030162> PMID: 30235881
- [23] Kurtoglu, Y.E.; Mishra, M.K.; Kannan, S.; Kannan, R.M. Drug release characteristics of PAMAM dendrimer-drug conjugates with different linkers. *Int. J. Pharm.*, **2010**, *384*(1-2), 189-194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.017> PMID: 19825406
- [24] Kudo, H.; Hagiishi, R.; Mitani, K.; Yokozawa, T.; Kasuga, N.C.; Nishikubo, T. Molecular waterwheel (mota) from a simple condensation of resorcinol and an alkane-1,3-diol. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*(47), 7948-7952. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200603013> PMID: 17094148
- [25] Cominetti, M.M.D.; Hughes, D.L.; Matthews, S.E. Open-macrocyclics, a new family of multivalent scaffolds. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*(43), 10161-10164. <http://dx.doi.org/10.1039/C6OB02164F> PMID: 27735006
- [26] Thakuria, R.; Sarma, B.; Nangia, A. Supramolecular networks of a H-shaped aromatic phenol host. *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 623-636. <http://dx.doi.org/10.1039/B9NJ00234K>



■ Organic and Supramolecular Chemistry in Latin America - by invitation only

Synthesis of Bifunctional Tris-Dendrimers Conjugated with Ibuprofen and Naproxen

Luis Daniel Pedro-Hernández, Teresa Ramirez-Ápan, and Marcos Martínez-García*^[a]

We report the synthesis of bifunctional AB₂C dendrimers with tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris) conjugates with ibuprofen or naproxen within the interior and hydroxy groups on the periphery. Their postfunctionalization was investigated utilizing triethylene glycol monomethyl ether derivative. All the Tris-dendrimers were characterized by ¹H, ¹³CNMR in one and two dimensions. In addition, the anticancer activity tests showed that the conjugates of first generation with ibuprofen were active against human prostate cancer PC-3 and human

lung adenocarcinoma SKLU-1 cancer cells. The conjugates of second generation with ibuprofen were less active than the first generation. The first generation naproxen conjugates were active against four cancer cell lines, and the second generation with naproxen were less active than the first generation. The conjugate of first generation with naproxen showed high anticancer activity, like the activity of cisplatin, but less toxic against healthy COS-7 cells.

Introduction

In the last few years, dendrimers have been shown to be capable of providing the transport of bioactive compounds due to their monodispersity and multivalency,^[1,2] due to their branched architecture which promotes drug release.^[3,4] Now there are several examples, at the preclinical or even clinical stage, for example dendrimers of polylysine,^[5] poly-(amido-amine) (PAMAM),^[6] phosphorous,^[7] and bis-MPA-based polyester scaffolds,^[8–12] among others. Generally, the dendrimers present one or two different functional groups on the surface. However, the interior part of the dendrimers is not used, or does not present groups that can be functionalized to obtain conjugates with a greater drug load.^[13–15]

Currently, to fully take advantage of the potential of dendrimers, different starting materials are being used that have different functional groups that allow them to be used throughout the dendrimeric skeleton to increase the load capacity and improve its potential. The first steps to obtain dendrimeric scaffolds with functionalizable groups both inside and outside have been reported in the literature.^[16–19]

A viable method to render the dendritic interior more accessible is to incorporate highly selective and reactive pendant functional groups during the dendritic growth, like tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris)^[20] and 2,2-

bis(hydroxymethyl)propionic acid (bis-MPA).^[21–22] Dendrimers based on oxygen functions, such as Tris,^[23] bis-MPA^[24] or polyglycerol polyether dendrimers,^[25,26] have also been investigated for the purposes outlined above as they present excellent biocompatibility and can be rapidly degraded in physiological media. Currently, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been used more frequently in the treatment or prevention of different types of cancer,^[27,28] this is because during metastasis an inflammatory process takes place in the affected area, generating the appropriate conditions for the replication of cancer cells.^[29]

In recent years several research groups have undertaken the task of studying the efficacy of the NSAIDs in the treatment of cancer. However, the doses necessary to show a slightly significant activity are very high.^[30–32]

For this reason, the use of nanostructures that allow the transport and the controlled release of different drugs, including NSAIDs, has become an area of great interest in nanomedicine. One of these nanostructures are dendrimers, which have been highly investigated for their unique physical and chemical properties concerning other classes of polymers, which allows them to transport bioactive compounds due to their monodispersity and multivalency.^[33,34]

In the present work we report the synthesis of bifunctional dendrimers which comprise active internal and external functional groups. Our strategy is based on the recent accomplishments in chemoselective orthogonal reactions in traditional chemical reactions, such as esterification, amidation etc. Trizma hydrochloride was used as a building block for the preparation of the AB₂C monomer with A=ibuprofen or naproxen as anticancer moieties B₂= OH protected and C= COOH.

Results and Discussion

A divergent growth approach from a 2,2-dimethylpropane-1,3-diol core was chosen for the construction of the multifunctional

[a] Dr. L. D. Pedro-Hernández, Dr. T. Ramirez-Ápan, Prof. M. Martínez-García
Department of Organic Chemistry
Instituto de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria, Circuito Exterior,
Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México
E-mail: margar@unam.mx

Supporting information for this article is available on the WWW under
<https://doi.org/10.1002/slct.202201335>

Part of the "Organic and Supramolecular Chemistry in Latin America" Special Collection.

dendrimers (Scheme 1). The first step was the protection of the Tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris) **1** with 2,2-dimethoxypropane to obtain the (5-(aminomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol **2**, and the compound **2** was reacted with ibuprofen **3** or naproxen **4** derivatives to obtain the compounds **5** or **6**, the esterification of the compounds **5** or **6** was made with succinic anhydride in *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) and CH_2Cl_2 (Scheme 1).

On other hand, the triethylene glycol monomethyl ether was reacted with succinic anhydride in DMAP and dichloromethane to obtain the 12-oxo-2,5,8,11-tetraoxapentadecan-15-ic acid **9** in good yield (Scheme 2).

The next esterification of the compounds **7** and **8** was with 2,2-dimethylpropane-1,3-diol and the coupling reagent dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and 1,4-dimethylpyridinium *p*-toluenesulfonate (DTPS) and CH_2Cl_2 to obtain the compounds **10** and **11**. For dendritic growth the compounds **10** and **11** were deprotected with acidic amberlite in methanol to obtain the OH-first generation dendrimers **12** and **13**. Finally, the diols **12** and **13** were reacted with compound **9** with DCC, DPTS in dichloromethane to obtain the compounds **14** and **15** (Scheme 3).

The OH-Tris-dendrimer conjugates of first generation **12** and **13** were characterized by ^1H NMR spectroscopy. In the spectra of the compound **12** (Figure 1) the following signals were observed: one doublet at δ_{H} 0.887 due to the CH_3 group at ibuprofen with a coupling constant $J = 7.0$ Hz, at δ_{H} 0.960 one singlet assigned to the CH_3 group at the nucleus, at δ_{H} 1.496 one doublet for the CH_3 joined to the chiral center with coupling constant $J = 7.0$ Hz, at δ_{H} 1.842 one multiplet due to the CH group at the isobutyl group, at δ_{H} 2.446 one doublet due to the CH_2 groups with a coupling constant $J = 7.5$ Hz, four multiplets from δ_{H} 2.520 to δ_{H} 2.61 for the $\text{CH}_2\text{-CO}_2$ groups, two multiplets at δ_{H} 3.40 to δ_{H} 3.63 due to the $\text{CH}_2\text{-OH}$ groups. At δ_{H} 3.87 one singlet assigned to the $\text{CH}_2\text{-O}$ due to the nucleus, at δ_{H} 4.24 one singlet due to the $\text{CH}_2\text{-O}$ due the ester group. At

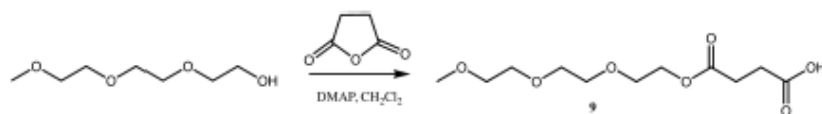
δ_{H} 6.29 one singlet due to the NH group, and finally two doublets at δ_{H} 7.11 and at δ_{H} 7.18 due to the aromatic protons with coupling constant $J = 8.0$ Hz and 8.5 Hz respectively (see Supporting Information). Following the same methodology, we synthesized the Tris-dendrimers of second generation obtained by two reactions of esterification/deprotection and the glycolated derivatives **20** and **21** (Scheme 4).

The OH-Tris-dendrimer conjugates of G1.5 **18** and **19** were characterized by ^1H NMR spectroscopy of the compound **19** (Figure 2). In the spectra the following signals were observed: one singlet at δ_{H} 0.909 due to the CH_3 group at the nucleus, two doublets at δ_{H} 1.684 and at δ_{H} 1.573 due to the CH_3 joined to the chiral center at the naproxen with coupling constant $J = 7.0$ Hz, two multiplets from δ_{H} 2.159 to δ_{H} 2.328 for the $\text{CH}_2\text{-CO}_2$ groups, two multiplets at δ_{H} 3.367 to δ_{H} 3.542 due to the $\text{CH}_2\text{-OH}$ groups. At δ_{H} 3.659 and at δ_{H} 3.732 two quartets assigned to the CH chiral group with coupling constant $J = 7.0$ Hz, at δ_{H} 3.824 one multiplet assigned to the $\text{CH}_2\text{-O}$ due to the nucleus, at δ_{H} 3.871 one multiplet assigned to the $\text{CH}_2\text{-O}$, at δ_{H} 4.137 one singlet due to the $\text{CH}_2\text{-O}$ of the ester group, at δ_{H} 4.243 one multiplet due to the $\text{CH}_2\text{-O}$ moiety, at δ_{H} 6.132 and at δ_{H} 6.338 two singlets due to the NH groups, and finally three multiplets at δ_{H} 7.069, 7.324 and at δ_{H} 7.632 due to the aromatic protons.

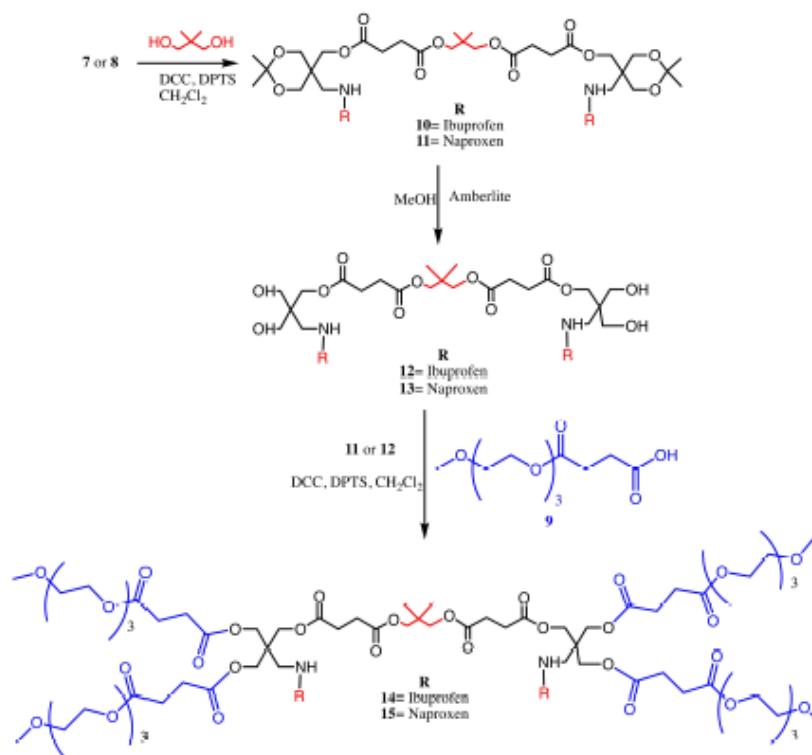
Obtention of the conjugates **20** and **21** was confirmed by one and two-dimensional NMR experiments. In the case of the compound **21**, in the HSQC spectrum, the following correlations were observed: at δ_{H} 0.882 with the carbon signal at δ_{C} 22 corresponding to the CH_3 groups of the isobutyl chain of ibuprofen, at δ_{H} 0.963 one singlet that correlated with the carbon signal at δ_{C} 21.6 due to the CH_3 of the nucleus, at δ_{H} 1.440 one signal that correlates with the carbon signal at δ_{C} 18.3 corresponding to the CH_3 joined to the chiral center of ibuprofen, at δ_{H} 1.831 one signal that correlates with the carbon signal at δ_{C} 30.2 due to CH of the isobutyl group and at



Scheme 1. Synthesis of the Tris-dendrimer conjugates with ibuprofen **7** and naproxen **8**



Scheme 2. Synthesis of the compound **9**.



Scheme 3. Synthesis of the Tris-dendrimers conjugates with ibuprofen 14 and naproxen 15.

δ_{H} 2.422 one signal that correlates with the carbon signal at δ_{C} 45.0 corresponding to the CH_2 of the same isobutyl group.

A multiplet from δ_{H} 2.486 to δ_{H} 2.608 that correlates with the carbon signal at δ_{C} 28.8 assigned to the CH_2 joined to carbonyl groups, at δ_{H} 3.378 one signal that correlates with the carbon signal at δ_{C} 59.0 corresponding to $\text{O}-\text{CH}_2$ triethylene glycol groups, from δ_{H} 3.506 to δ_{H} 3.561 a multiplet that correlates with two carbon signals at δ_{C} 46.9 and 70.6 assigned to CH chiral group and one of the CH_2-O of triethylene glycol, another multiplet from δ_{H} 3.636 to δ_{H} 3.707 that correlates with the carbon signal at δ_{C} 70.6 corresponding to internal CH_2- of triethylene glycol chain, at δ_{H} 3.904 one singlet that correlates with the carbon signal at δ_{C} 71.9 corresponding to CH_2-O groups at the nucleus, the multiplet from δ_{H} 4.227 to δ_{H} 4.246 correlates with the carbon signal at δ_{C} 64.0 assigned to CH_2-O triethylene glycol ester groups and the multiplet from δ_{H} 4.339 to δ_{H} 4.409 that correlates with the carbon signals at δ_{C} 62.7 corresponding to the CH_2-O ester groups of dendritic arms.

On the other hand, multiplets at δ_{H} 7.090–7.107 and δ_{H} 7.180–7.196 that correlate with carbon signals at δ_{C} 127.2 and δ_{C} 129.5 corresponding to hydrogens of aromatic rings were observed. The broad signal at δ_{H} 5.946 was assigned to amide

groups by the HMBC experiment, the quaternary carbons signals were assigned using the same spectrum too; the signal at δ_{C} 34.7 was assigned to the quaternary carbon at the nucleus, at δ_{C} 57.7 one signal corresponding to the quaternary carbon of the Tris monomer, signals at δ_{C} 1385 and δ_{C} 140.6 were assigned to *ipso* carbons of aromatic rings and finally, signals from δ_{C} 171.8 to δ_{C} 174.8 were assigned to different carbonyl groups of the molecule.

Cytotoxicity of conjugates

The inhibitory concentration (IC_{50}) values were determined for all lines (U251, PC-3, K562, MCF-7, SKLU-1 and COS7) (Table 1) and ranged from 0.1 to 5 μM in cancer cells. In general, the *in vitro* experiments revealed good activity of the tested compounds. The conjugate of first generation with ibuprofen 12 (with OH) showed high activity against human prostate cancer (PC-3) and human lung adenocarcinoma (SKLU-1). The conjugate of second generation with ibuprofen 18 (with OH) showed high selectivity against two lines: human prostate cancer (PC-3) and human lung adenocarcinoma (SKLU-1). The conjugate of first generation with naproxen 13 (with OH) was

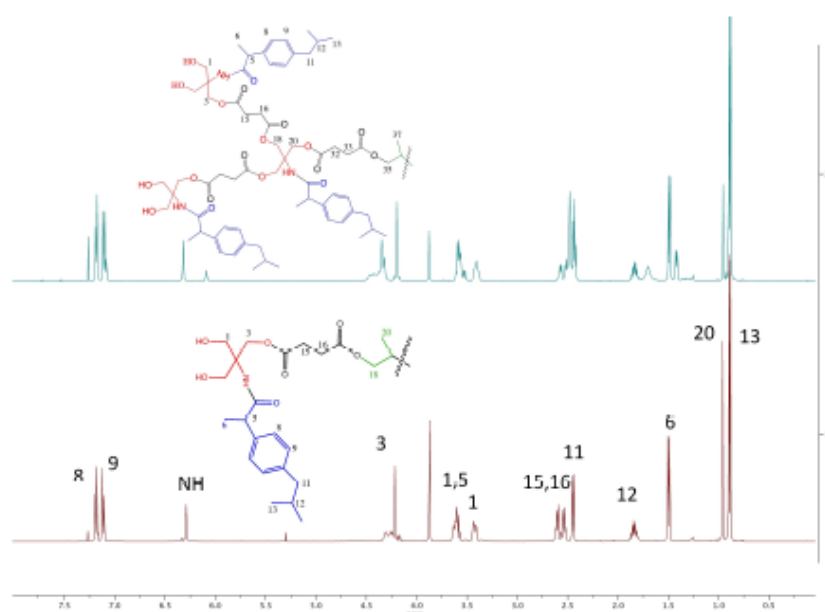


Figure 1. ^1H NMR spectra of the Tris-dendrimers conjugates of ibuprofen 12 and 14.

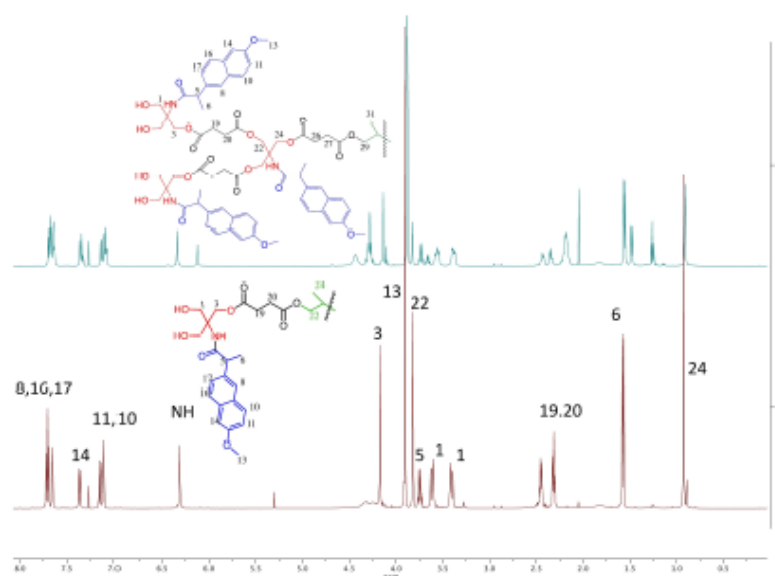
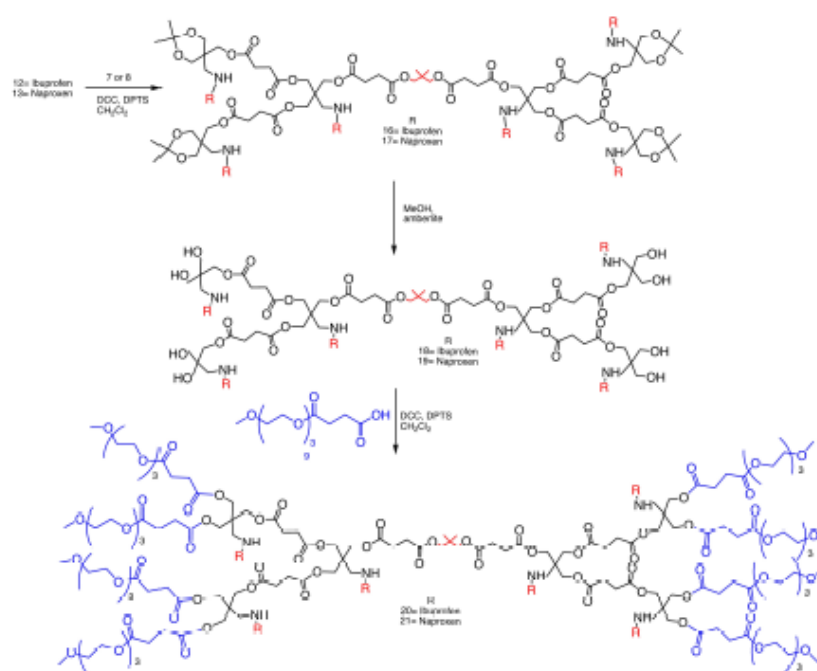


Figure 2. ^1H NMR spectra of the Tris-dendrimers conjugates of naproxen 13 and 19.



Scheme 4. Synthesis of Tris-dendrimers G2.0 conjugates with ibuprofen 20 and naproxen 21.

very active against all the cell lines studied. The conjugate 19 (with OH) showed good activity against five cell lines U251, PC-3, K-562, HCT-15 and SKLU-1.

Human glioblastoma (U251), human chronic myelogenous leukemia (K-562), human prostate cancer (PC-3), and human lung adenocarcinoma (SKLU-1) cell lines appeared to be more sensitive to the growth inhibition by the conjugates of ibuprofen than human chronic myelogenous leukemia (K-562) and human colorectal adenocarcinoma (HCT-15) cancer cells. The most interesting result was obtained with compound 13, which was found to be the best inhibitor of this series against U251 and PC-3, HCT-15, K-562 and SKLU-1 cell lines with IC_{50} of 14.3 ± 0.02 and 4.4 ± 0.3 , 5.2 ± 0.5 and 5.9 ± 0.2 , respectively.

Moreover, these compounds were tested against COS-7 normal monkey kidney cells to determine their selectivity for cancer cells compared with normal cells. Compounds 13 and 19 showed higher selectivity for the cancer cells than for COS-7. The results of these experiments clearly indicate that 13 and 19 inhibit, in all cell lines tested, the proliferation of cancer cells (Table 1).

The IC_{50} behavior of the conjugates 12, 18 and 13, 19 with ibuprofen and naproxen moieties in the internal and surface parts of the dendrimer showed that the activity depended on the NSAID molecules in the dendrimer and the terminal group. It was also observed that the dendrimers which have OH terminal groups, namely the first generation compounds 12

Table 1. In vitro growth inhibitory effect of compounds 12, 18, 13 and 19 against different cell lines.

Sample	IC_{50} (μM) ^[a]					
	U251	PC-3	K-562	HCT-15	SKLU-1	COS7
12	13.1 ± 0.1	9.9 ± 1.5	22.3 ± 0.6	18.0 ± 0.7	10.6 ± 0.4	NC
18	16.7 ± 0.6	10.9 ± 1.4	23.4 ± 0.8	18.3 ± 0.7	11.9 ± 1.1	NC
13	14.3 ± 0.2	4.4 ± 0.3	5.2 ± 0.5	5.9 ± 0.2	5.9 ± 0.1	90.3 ± 4.3
19	15.5 ± 0.5	11.4 ± 0.2	6.0 ± 0.5	6.3 ± 0.4	8.2 ± 0.7	91.3 ± 4.3
Cisplatin	10.8 ± 0.7	17.5 ± 1.4	1.2 ± 0.08	12.3 ± 0.8	12.2 ± 0.9	12.2 ± 0.9

[a] IC_{50} (μM) values obtained from MTT assays. Cells were incubated with compounds for 48 h. The results represent the mean \pm SD of two independent trials, performed in triplicate. NC – not cytotoxic.

and **13** were more active against all cell lines, even at low doses, than the second generation dendrimers **18** and **19**.

Conclusion

We report the synthesis of bifunctional AB₂C dendrimers with tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris) conjugates with ibuprofen or naproxen within the interior and hydroxy groups on the periphery. Their postfunctionalization was investigated utilizing the triethylene glycol monomethyl ether derivative. In addition, the anticancer activity tests showed that the first generation conjugate with ibuprofen **12** with OH terminal groups was active against PC-3 and SKLU-1 cancer cells. In the case of the second generation ibuprofen conjugate compound **18** with OH terminal groups, it was less active than the first generation **12**. In the case of the first generation naproxen conjugate compound **13** with OH terminal groups, it showed high anticancer activity. The activity of the compound **13** is comparable with the activity of cisplatin, but less toxic against the healthy COS-7 cells.

Supporting Information Summary

Supporting information includes experimental section (materials, experiment, measurement methods) and ¹H, ¹³C, 1D-2D NMR spectra of all the compounds.

Acknowledgements

This research was funded by DGAPA, grant number IN232220 and LDPH was supported by a doctoral fellowship from CONACyT. We would like to thank Huerta S. E., Peña Gonzalez M. A., Rios Ruiz L. F. Orta-Pérez Ma., and Gaviño Ramirez R.L., for technical assistance.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analyzed in this study.

Keywords: anticancer activity · conjugates · ibuprofen · naproxen · Tris-dendrimers

- [1] A. Sharma, A. Kakkar, *Molecules* **2015**, *20*, 16987–17015.
- [2] E. R. Gillies, J. M. Frechet, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 35–43.
- [3] J. Khandare, T. Minko, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 359–397.
- [4] J. J. Khandare, S. Jayant, A. Singh, P. Chandna, Y. Wang, N. Vorsa, T. Minko, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1464–1472.
- [5] R. Denkwalter, J. Kole, W. Lukasavage, US Patent 4289872, **1981**.
- [6] R. Zsfand, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 427–436.
- [7] A. M. Caminade, J.-P. Majoral, *Molecules* **2018**, *23*(3): 622.

- [8] M. Malkoch, S. García-Gallego. Bis-MPA Dendrimers and Other Dendritic Polyesters. In *Monographs in Supramolecular Chemistry*, Malkoch, M.; García-Gallego, S., Eds.; The Royal Society of Chemistry, Croydon, UK, **2020**; pp 21–57.
- [9] E. Žagar, M. Žigon, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 53–88.
- [10] A. Carlmark, E. Malmström, M. Malkoch, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5858–5879.
- [11] M. Calderón, M. A. Quadir, S. K. Sharma, R. Haag, *Adv. Mater.* **2010**, *22*(2), 190–218.
- [12] H. Ihre, A. Hult, E. Soderlind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6388–6395.
- [13] M. Sowinska, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 2168–2203.
- [14] M. L. Lartigue, M. Slany, A. M. Caminade, J. P. Majoral, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1417–1426.
- [15] M. B. Steffensen, E. E. Simanek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5178–5180; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5290–5292.
- [16] S. Hecht, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, *41*, 1047–1058.
- [17] L. Lochmann, K. L. Wooley, P. T. Ivanova, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7043–7044.
- [18] P. Antoni, Y. Hed, A. Nordberg, D. Nyström, H. von Holst, A. Hult, M. Malkoch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2126–2130.
- [19] S. García-Gallego, P. Stenström, P. Mesa-Antunez, Y. Zhang, M. Malkoch, *Biomacromolecules* **2020**, *21*(10), 4273–4279.
- [20] Qi. Xiao, J. D. Rubien, Z. Wang, E. H. Reed, D. A. Hammer, D. Sahoo, P. A. Heiney, S. S. Yadavalli, M. Goulian, S. E. Wilner, T. Baumgart, S. A. Vinogradov, M. L. Klein, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (38), 12655–12663.
- [21] S. Zhang, Q. Xiao, S. E. Sherman, A. Muncan, V. A. D. M. Ramos, Z. Wang, D. A. Hammer, D. Williams, Y. Chen, D. J. Pochan, S. Veitesy, S. André, M. L. Klein, H.-J. Gabius, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(41), 13334–13344.
- [22] D. Zhang, E. N. Atochina-Vasserman, D. S. Maurya, N. Huang, Q. Xiao, N. Ona, M. Liu, H. Shah Nawaz, H. Ni, K. Kim, M. M. Billingsley, D. J. Pochan, M. J. Mitchell, D. Weissman, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12315–12327.
- [23] P. Per Antoni, Y. Hed, A. Nordberg, D. Nyström, H. von Holst, A. Hult, M. Malkoch, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2160–2164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2126–2130.
- [24] G. L. Rodríguez-Acosta, C. Hernández-Montalbán, M. F. S. Vega-Razo, I. O. Castillo-Rodríguez, M. Martínez-García, *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*(38), 7937–7960.
- [25] M. Quadir, S. Fehse, G. Multhaupt, R. Haag, *Molecules* **2018**, *23*, 1281.
- [26] G. L. Rodríguez-Acosta, C. Hernández-Montalbán, M. F. S. Vega-Razo, I. O. Castillo-Rodríguez, M. Martínez-García, *Drug Targets Targ.* **2022**, *4*, 372–392.
- [27] R. E. Harris, R. T. Chlebowski, R. D. Jackson, R. D. Jackson, D. J. Frid, J. L. Ascenseo, G. Anderson, A. Loar, R. J. Rodabough, E. White, A. McTiernan, *Cancer Res.* **2003**, *63*(18), 6096–6101.
- [28] S. Kim, D. L. Shore, L. E. Wilson, E. I. Sanniez, J. H. Kim, J. A. Taylor, D. P. Sandler, *BMC Cancer* **2015**, *15*(1), 960.
- [29] S. Rakoff-Nahoum, *Yale J. Biol. Med.* **2006**, *79*(3–4) 123–130.
- [30] E. Gurpinar, W. E. Grizzle, G. A. Piazza, *Clin. Cancer Res.* **2013**, *20*(5), 1104–1113.
- [31] T. Veitonmäki, T. J. Murtola, L. Mänttinen, K. Taari, U.-H. Stenman, T. L. J. Tammela, A. Auvinen, *Br. J. Cancer* **2014**, *111*(7), 1421–1431.
- [32] S. Doat, S. Cénée, B. Trétarre, X. Rebillard, P.-J. Lamy, J.-P. Bringer, F. Iborra, T. Murez, M. Sanchez, F. Menegaux, *Cancer Med.* **2017**, *6*(10) 2461–2470.
- [33] D. R. Sikwal, R. S. Kalhapure, T. Govender, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *97*, 113–134.
- [34] Z. Zhou, M. Cong, M. Li, A. Tintaru, J. Li, J. Yao, Y. Xia, L. Peng, *Chem. Commun.* **2018**, *54*(47), 5956–5959.

Submitted: April 5, 2022

Accepted: July 6, 2022