



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE UN DENDRÍMERO TIPO JANUS CONJUGADO  
CON IBUPROFENO Y NAPROXENO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**

**PRESENTA**

**PABLO ABRAHAM HERNÁNDEZ ALDUCIN**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.,**

**AÑO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: MÉNDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL  
**VOCAL:** Profesor: GARCÍA ORTEGA HÉCTOR  
**SECRETARIO:** Profesor: MARTÍNEZ GARCÍA MARCOS  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ MARCOS  
**2° SUPLENTE:** Profesor: MENDOZA PÉREZ JACINTO EDUARDO

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

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

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA**

**SUSTENTANTE:**

---

**PABLO ABRAHAM HERNÁNDEZ ALDUCIN**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Marcos Martínez García por darme la oportunidad de trabajar en el laboratorio y brindarme, a lo largo de mi estancia, sus conocimientos y asesoría en el desarrollo de este trabajo.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet y Dr. Héctor García Ortega por sus valiosos comentarios y correcciones a este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de desarrollarme profesionalmente.

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

Al Instituto de Química por brindarme las facilidades en el desarrollo de este trabajo, asimismo a los técnicos académicos:

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar.

Q. María de los Ángeles Peña.

M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez.

M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso.

Q. Eréndira García Ríos.

M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz.

Q. María de la Paz Orta Pérez.

Dr. Francisco Javier Pérez Flores.

Dr. María del Carmen García González.

M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan.

# Índice

Capítulo 1. Introducción .....	1
Capítulo 2. Antecedentes.....	3
2.1 Dendrímeros .....	4
2.1.1 Historia de los dendrímeros .....	4
2.1.2 Estructura .....	8
2.1.3 Síntesis de dendrímeros .....	11
2.2 Dendrímeros tipo Janus .....	13
2.2.1 Breve historia de los dendrímeros tipo Janus.....	13
2.2.2 Estrategias de Síntesis para dendrímeros tipo Janus .....	16
2.3 Dendrímeros tipo Janus como transportadores de fármacos.....	17
2.3.1 Enlazamientos físicos .....	17
2.3.2 Enlazamientos químicos .....	17
2.4 Ibuprofeno.....	20
2.4.1 Síntesis del ibuprofeno.....	21
2.4.2 Usos .....	22
2.4.3 Actividad Farmacológica .....	22
2.5 Naproxeno.....	23
2.5.1 Síntesis del Naproxeno .....	23
2.5.1 Usos .....	25
2.5.2 Actividad farmacológica .....	25
Capítulo 3. Objetivos.....	27
3.1 Objetivo General .....	28
3.2 Objetivos particulares .....	28
Capítulo 4. Material y equipo .....	29
4.1 Equipos .....	30
4.2 Reactivos y disolventes .....	30
Capítulo 5. Sección experimental.....	32
5.1 Síntesis del tosilato de trietilenglicol 1 .....	33
5.2 Síntesis del azida del trietilenglicol 2 .....	34
5.3 Síntesis de Bis-MPA protegido 3 .....	35
5.4 Síntesis del derivado de trietilenglicol y Bis-MPA protegido 4.....	36

5.5 Desprotección del derivado de trietilenglicol y Bis-MPA 5 .....	38
5.6 Síntesis del dendrón de segunda generación 6 .....	39
5.7 Desprotección del dendrón de segunda generación 7 .....	41
5.8 Síntesis del dendrón conjugado con naproxeno 8 .....	42
5.9 Síntesis del derivado de Bis-MPA con bromuro de propargilo 9 .....	44
5.10 Síntesis del dendrón de segunda generación protegido 10 .....	45
5.11 Desprotección del dendrón de segunda generación 11 .....	46
5.12 Síntesis del dendrón de segunda generación conjugado con ibuprofeno 12 .....	48
5.13 Síntesis del dendrímero tipo Janus con ibuprofeno y naproxeno en la periferia 1350	
Capítulo 6. Análisis y discusión de resultados .....	53
6.1 Síntesis del tosilato de trietilenglicol 1 .....	54
6.2 Síntesis del azida de trietilenglicol 2 .....	56
6.3 Síntesis de Bis-MPA protegido 3 .....	58
6.4 Síntesis del derivado de trietilenglicol con Bis-MPA 4.....	60
6.5 Desprotección del derivado de trietilenglicol con Bis-MPA 5.....	62
6.6 Síntesis del dendrón de segunda generación 6 .....	63
6.7 Desprotección del dendron de segunda generación 7 .....	66
6.8 Síntesis del dendrón conjugado con naproxeno 8 .....	68
6.9 Síntesis del derivado de Bis-MPA con bromuro de propargilo 9 .....	72
6.10 Síntesis del dendrón de segunda generación protegido 10 .....	76
6.11 Desprotección del dendrón de segunda generación 11 .....	78
6.12 Síntesis del dendrón de segunda generación conjugado con ibuprofeno 12 .....	81
6.13 Síntesis del dendrímero tipo Janus con ibuprofeno y naproxeno en la periferia 1385	
Capítulo 7. Conclusiones .....	93

## ABREVIATURAS

<b>°C</b>	Grado celsius
<b>μL</b>	Microlitro
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>AINES</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>Bis-MPA</b>	Ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>cm</b>	centímetros
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b>CuI</b>	Yoduro de cobre (I)
<b>DART</b>	Análisis Directo en Tiempo Real
<b>DCC</b>	Diciclohexilcarbodiimida
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
<b>DMAP</b>	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DPTS</b>	<i>p</i> -toluensulfonato de 4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridinio
<b>g</b>	Gramo
<b>HSQC</b>	correlacion cuántica heteronuclear
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b>M<sup>+</sup></b>	Ión molecular
<b>MALDI</b>	Desorción/ionización láser asistida por matriz
<b>Me<sub>4</sub>Si</b>	Tetrametilsilano
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>mL</b>	Mililitro
<b>NaN<sub>3</sub></b>	Azida de sodio

<b>nm</b>	nanómetro
<b>PAMAM</b>	Poli(aminoamida)
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>P-TSA</b>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<b><sup>1</sup>H-RMN</b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>RESONACIAS</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
<b>TEG</b>	Trietilenglicol
<b>TLC</b>	Cromatografía en placa fina
<b>UV-Vis</b>	Espectroscopía de ultravioleta-visible
<b>δ</b>	Desplazamiento



# **Capítulo 1. Introducción**

---

Una de las enfermedades que aquejan a nuestra sociedad es la artritis reumatoide (AR) la cual es una enfermedad inflamatoria crónica que causa daño articular progresivo. En México se presenta en un rango que va del 0.5 al 1.5 por cada 100 000 habitantes, además de que genera una considerable carga económica y social para la familia y para los sistemas de salud. Produce discapacidad funcional y está asociada a disminución en la esperanza de vida de siete años para los hombres y de tres para las mujeres.

En un intento por regresar a la sociedad sus aportaciones a la investigación, es que en el presente proyecto de investigación nosotros nos enfocamos a intentar aumentar la efectividad y disminuir los daños colaterales que presentan los fármacos antiinflamatorios no esteroideos comerciales a las personas que están enfermas de algún tipo de malestar que requieran un fármaco con actividad antiinflamatoria, analgésica o antipirética mediante el diseño y síntesis de dendrímeros tipo Janus conjugados con ibuprofeno y naproxeno en una sola estructura.

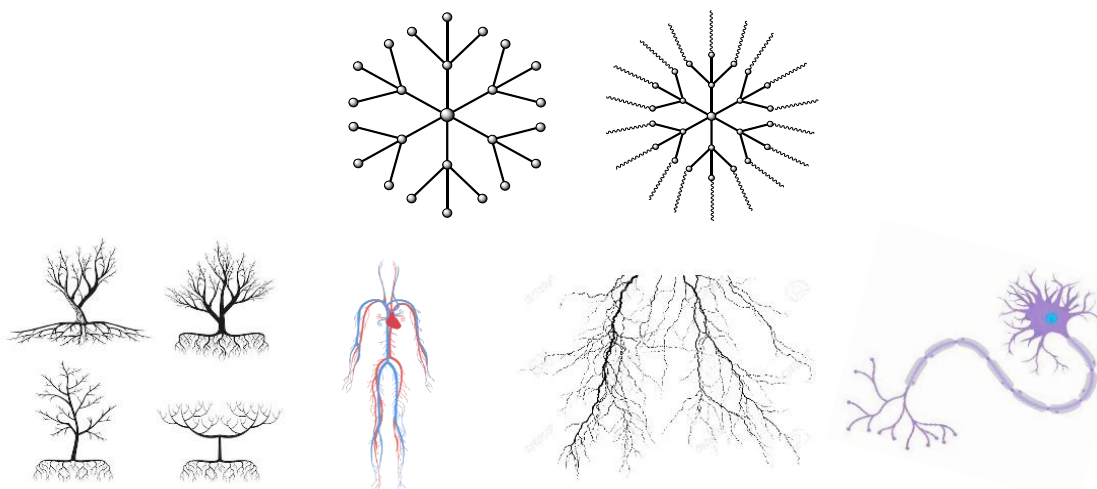
En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de un dendrímero tipo Janus de segunda generación mediante un enfoque divergente y convergente. Para esto, se sintetizaron dos dendrones por separado para finalmente ser acoplados mediante una reacción tipo "Click" azida-alquino. Primero se sintetizó el dendrón de segunda generación partiendo de la cadena de trietilenglicol y haciéndola crecer con moléculas del poliéster Bis-MPA a través de reacciones de esterificación, finalmente se acopló a Naproxeno en la periferia. Por otra parte, se realizó la síntesis de la otra cara del dendrímero tipo Janus el cual se partió del derivado de Bis-MPA y bromuro de propargilo que mediante reacciones de esterificación se creció a segunda generación, finalmente se acopló ibuprofeno en la periferia.

## **Capítulo 2. Antecedentes**

## 2.1 Dendrímeros

### 2.1.1 Historia de los dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas que presentan estructuras ramificadas bien definidas. La estructura dendrítica se puede apreciar en la naturaleza (raíces, rayos, neuronas, el sistema circulatorio, etc.) (Figura 1). Asimismo, estas estructuras se encuentran presentes en los procesos más elementales de la vida como lo es la transferencia de información y/o energía. Diversos estudios han encontrado que las propiedades de estas novedosas macromoléculas presentan múltiples aplicaciones en diversos campos de la ciencia como imitadores de proteínas,<sup>1</sup> vacunas sintéticas,<sup>2</sup> inmunógenos,<sup>3</sup> catalizadores,<sup>4</sup> transfección de genes,<sup>5</sup> transportadores de fármacos.<sup>6</sup>

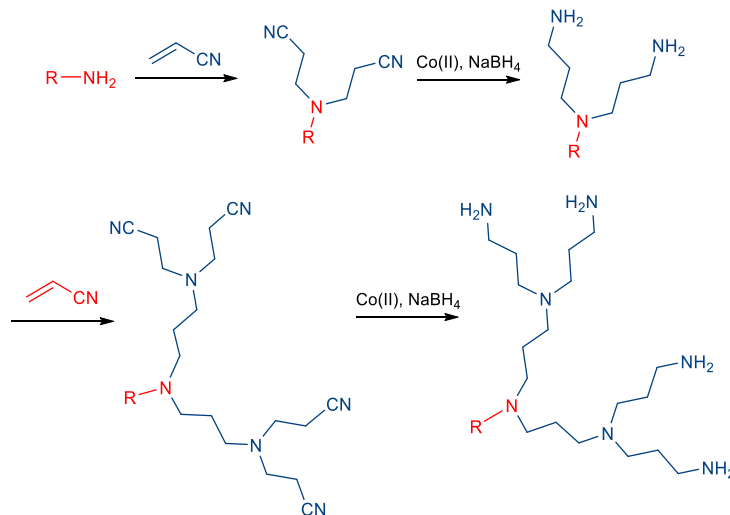


**Figura 1.** Estructura dendrítica en la naturaleza.

1. Higashi N., Koga T., Niwa M. *ChemBioChem*. **2002**, 3, 448
2. Rodríguez-Fonseca R., Bello M., Rojas-Hernandez Saúl., García-Machorro J., Gutierrez-Sánchez M., Estrada-Pérez A. R., Fragoso-Vázquez M. J., Méndez-Méndez J. V., Correa-Basurto J. *RSC Adv*. **2020**, 10, 20414.
3. Sadler K., Tam J. P. *J. Molecular Biotechnology*. **2002**, 90, 195.
4. Astruc D., Ornelas C., Ruiz J. *Acc*. **2008**, 41, 841.
5. Kaneshiro T. L., Lu Z. R. *Biomaterials*. **2009**, 30, 5660.
6. Malik N., Evagorou E. G., Duncan R. *Anticancer Drugs*. **1999**, 10, 767.

El término dendrímero proviene del griego “Dendron” (árbol) y “Meros” (partes) propuesto y acuñado por Tomalia.<sup>7</sup> y forman parte de la gran familia de polímeros dendríticos que son considerados como la cuarta clase de arquitecturas poliméricas.<sup>8</sup>

El primer indicio de los dendrímeros se remonta en el año de 1941 con la descripción de Flory,<sup>9</sup> sobre la existencia teórica de estas macromoléculas. No fue hasta 1978 que Vögtle sintetizó la primera molécula monodispersa mediante un proceso al que denominó “síntesis en cascada”. El proceso consiste en una serie repetitiva de dos pasos comenzando con una adición 1,4 de Michael entre una amina primaria y acrilonitrilo, el segundo paso implica una reducción de los grupos nitrilo en la que se emplea borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) y una sal de cobalto (II) (Esquema 1). Sin embargo, debido a los bajos rendimientos y dificultades de aislamiento no fue posible obtener moléculas de grandes dimensiones que exhibieran las propiedades que hoy en día son atribuibles al término “dendrímero”, pese a esto, Vögtle proporcionó la primera familia de dendrímeros.<sup>10</sup>



**Esquema 1.** Síntesis en cascada por Vögtle.

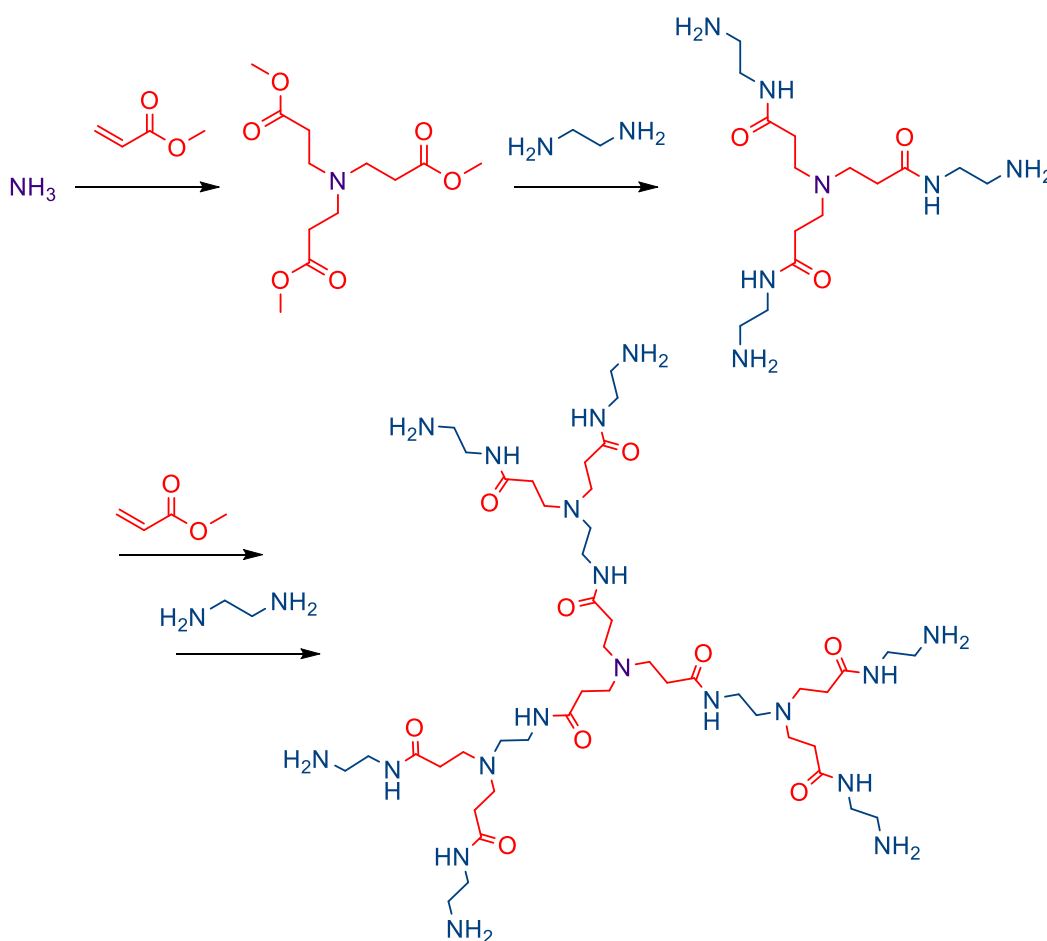
7. Tomalia A. D., Baker H., Dewald J., Hall M. R., Kallos G., Roek J., Ryder J., Smith P. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117.

8. Tomalia A.D., Fréchet M. J. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2719

9. Tomalia A.D., Fréchet M. J. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2719.

10. Albericio A., Sanclimens G., Pons M., Giralt E., Royo M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1663.

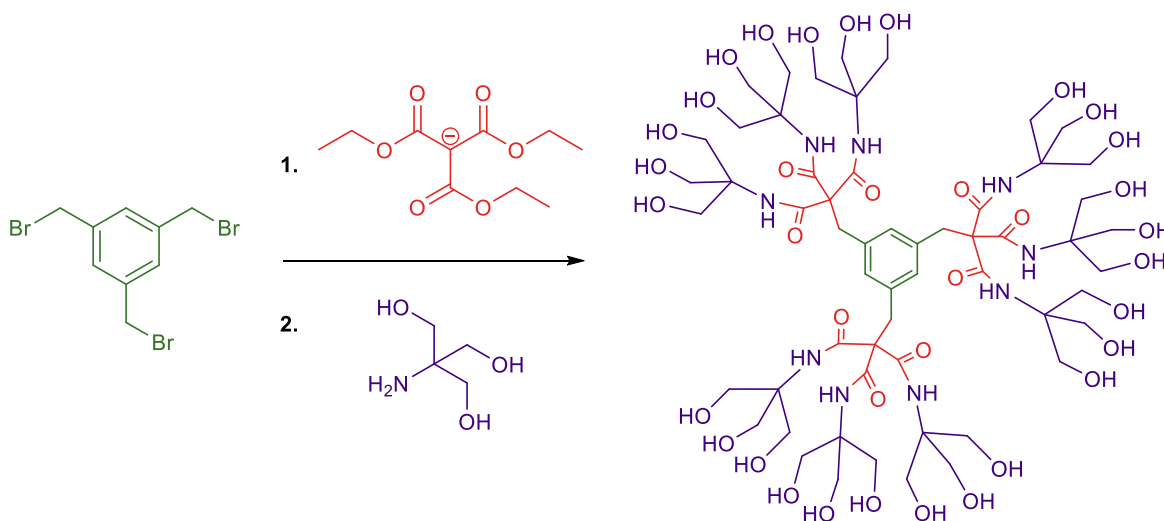
Fue en 1985 que D. A. Tomalia y col. Presentaron el primer artículo usando el término “dendrímtero”. En el artículo se describe a gran detalle la preparación de los dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) de generación 5 (núcleo de amoníaco  $\text{NH}_3$ ) y generación 7 (núcleo de etilendiamina EDA) empleando una metodología que ellos mismos desarrollaron (método divergente). El método consiste en una serie repetitiva de dos pasos. El primer paso involucra una adición 1,4 de Michael entre el núcleo y el acrilato de metilo (monómero de crecimiento) y el segundo paso consiste en una reacción de adición-eliminación entre el carbonilo del éster y etilendiamina (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis de dendrímtero PAMAM por Tomalia.

De manera paralela, en ese mismo año se reportó la síntesis de un dendrímtero con grupos hidroxilos en la periferia a los que Newkome y col. Denominaron

“arbores”.<sup>11</sup>Tanto el trabajo de Tomalia como el de Newcome describieron la síntesis divergente de moléculas polifuncionales que presentaban múltiples centros de ramificación (Esquema 3).<sup>12</sup>



**Esquema 3.** Síntesis de arbores por Newcome y col.

En ese mismo año Hawker y Fréchet reportaron una metodología diferente a la que nombraron síntesis convergente en donde sintetizaron estructuras de poli(arileter).<sup>13</sup> Esta metodología parte de un monómero que vendrá siendo la periferia del dendrón. Posteriormente los dendrones se hacen reaccionar con un núcleo polifuncional en común dando origen al dendrímero de la generación deseada.

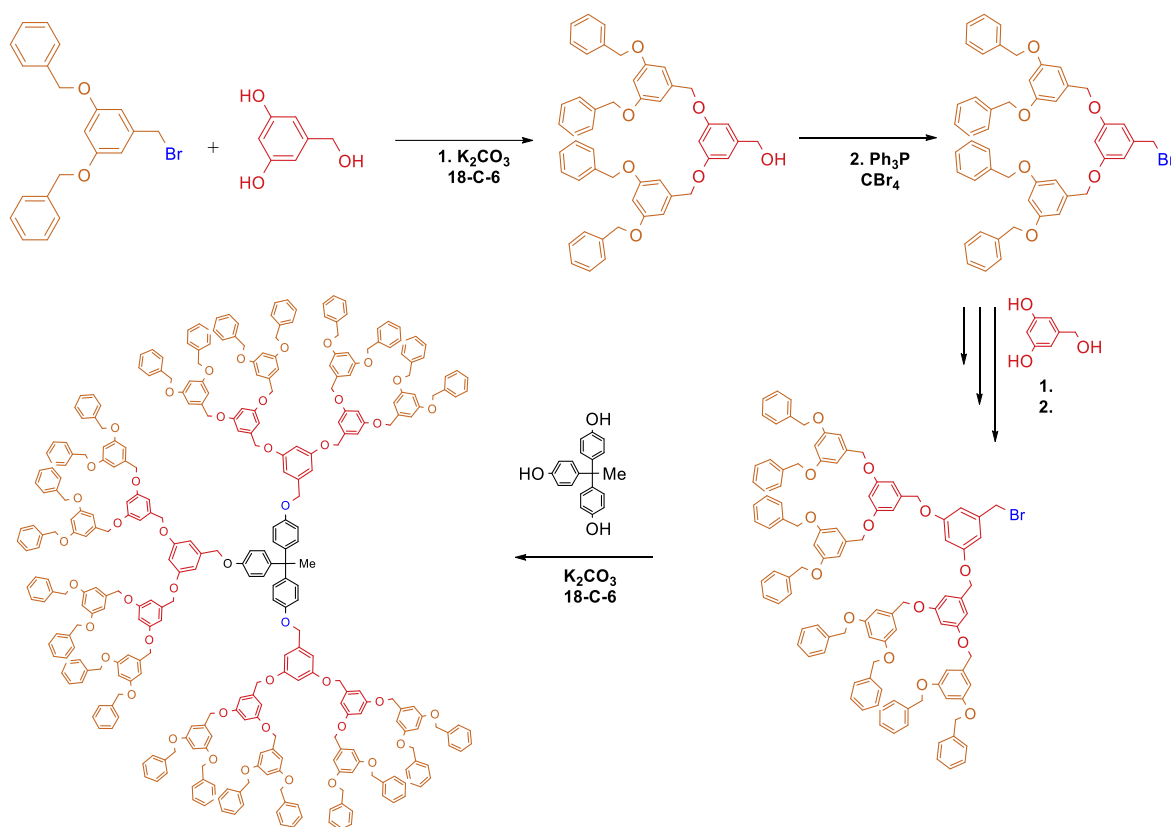
En la actualidad, la química de dendrímeros ha tenido un auge importante en diversas áreas de la ciencia debido a las propiedades que exhiben estas estructuras. Se han reportado infinidad de estructuras en el que se emplean diferentes núcleos, monómeros de crecimiento y grupos en la periferia por lo que

11. Newcome G. R., Yao Z., Baker G. G., Gupta V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2004.

12. Newcome G. R., Moorefield C. N., Vögtle F. *Dendrimers and Dendrons; Concepts, Synthesis, applications.* WILEY-VCH. **2001**.

13. Hawker C., Fréchet J. M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010-1013.

esta pequeña introducción a los dendrímeros se limita únicamente a las primeras estructuras y métodos de síntesis que dieron el primer paso en el desarrollo de este tipo de macromoléculas (Esquema 4).



**Esquema 4.** Síntesis convergente de dendrímeros de poli(ariléter) por Hawker y Fréchet.

### 2.1.2 Estructura

La estructura dendrítica se compone principalmente de tres elementos<sup>14,15,16</sup> (Figura 2):

14. Mercedes M., Serrano J. L. *An. Quím.* **2009**, *105*, 103.

15. Gowda D. V., Chirag M. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2020**, *11*, 1055.

16. Nikzamir M., Hanifehpour Y., Akbarzadeh A., Panahi Y. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2021**, *31*, 2246.

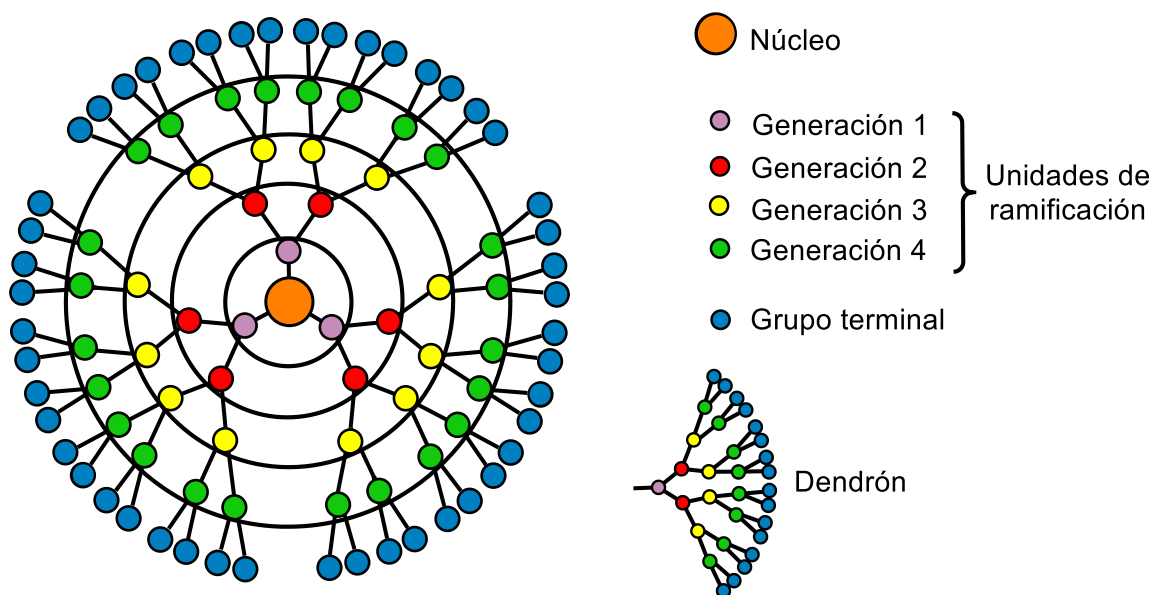


a) Núcleo: El núcleo es el átomo o molécula que se encuentra en el centro de la estructura dendrítica. Determina el tamaño, la forma, dirección y multiplicidad.

b) Unidades de ramificación: Son los puntos focales que se forman a partir del núcleo hacia la periferia generando capas a las cuales se les denota como generaciones. Debido a que el núcleo no representa una unidad de ramificación, se le designa como la generación 0. Las capas internas determinan las propiedades huésped-anfitrión para el encapsulamiento de metales, fármacos, etc. Por lo que dependen fuertemente de la forma y naturaleza de la unidad repetitiva de monómero.

c) Grupos terminales en la periferia: Representa la última capa de la estructura dendrítica. Generalmente estos grupos son los que definen, en su mayoría, las propiedades de los dendrímeros.

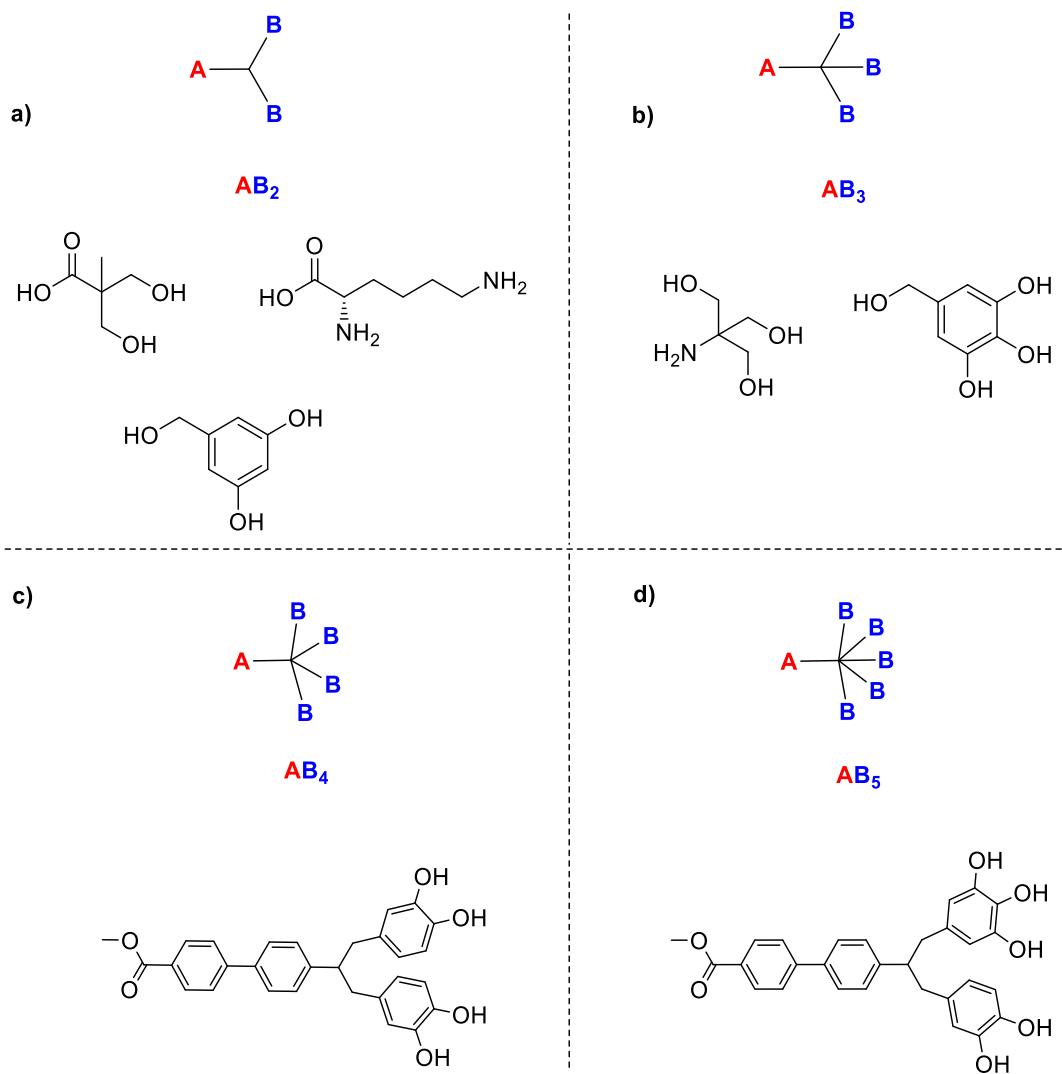
Otro término que suele ser empleado, sobre todo, en la síntesis convergente es el de “dendrón”. Un dendrón corresponde a una porción del dendrímero (brazo ramificado) el cual contiene una unidad de ramificación no unida al núcleo.<sup>17</sup>



**Figura 2.** Estructura de un dendrímero de Generación 4.

17. Sowinska M., Urbanczyk-Lipkowska Z. *New J. Chem.* **2014**,38, 2168.

Los dendrímeros y dendrones también pueden verse como polímeros ramificados perfectos en los que cada unidad repetida de monómero introduce un nuevo elemento bifuncional del tipo  $AB_n$ . Donde “A” representa la parte conectada hacia el interior en dirección al núcleo, “B” representa la parte que se proyecta hacia la periferia y “n” el número de ramificaciones introducidas por el monómero (Figura 3).<sup>18</sup>



**Figura 3.** Monómeros tipo a)  $AB_2$ ; b)  $AB_3$ ; c) tipo  $AB_4$  y d)  $AB_5$ .

18. Percec V., Rosen B. M., Wilson C. J., Wilson D. A., Peterca M., Imam M. R. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6275.

### 2.1.3 Síntesis de dendrímeros

Una de las principales diferencias entre los polímeros convencionales y los dendrímeros radica en los métodos de síntesis. En los dendrímeros es posible controlar el crecimiento de una molécula por lo que se obtienen estructuras monodispersas, caso contrario en la obtención de polímeros convencionales, en los que se obtienen mezclas estadísticas de diversas cadenas poliméricas (polidispersidad). Esta característica de los dendrímeros permite controlar el peso molecular, las ramificaciones y la versatilidad en el diseño de los grupos en la periferia, lo que brinda una inmensa variedad de compuestos y propiedades.

Existen dos principales estrategias para la síntesis de dendrímeros, el divergente y el convergente. Se han reportado otros métodos más, sin embargo, en realidad son variaciones o combinaciones de estos dos principales métodos.<sup>19</sup>

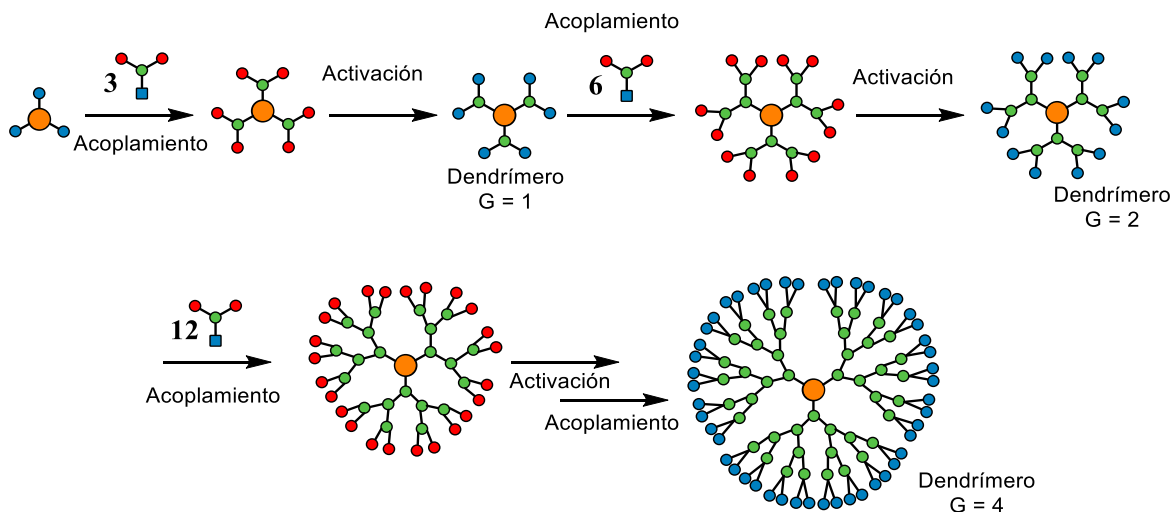
#### Método divergente

La estrategia divergente desarrollada por Tomalia y col. parte de un núcleo polifuncional y la adición de un monómero en una serie repetitiva de acoplamiento y activación. El crecimiento del dendrímero se da de forma lineal y con cada acoplamiento se forma una nueva generación (Esquema 5).

Las principales desventajas que presenta esta metodología es la purificación, esto se debe, al exceso de monómero que debe emplearse en cada etapa de crecimiento como consecuencia del aumento de sitios reactivos en la periferia, aunado a esto, la generación de estructuras imperfectas presenta propiedades similares volviendo más complicado el proceso de separación.

---

19. Touzani R. *J. Mater. Environ. Sci.* **2011**, 2, 201.



**Esquema 5.** Síntesis de dendrímeros. Método divergente.

### Método convergente

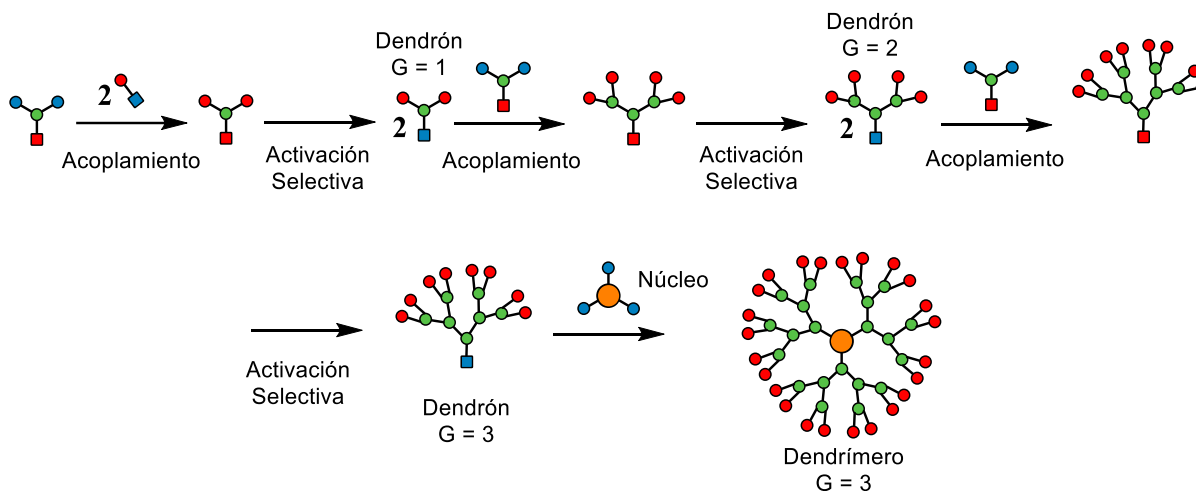
En la estrategia convergente desarrollado por Hawker y Fréchet. Parte con la síntesis de dendrones en una serie repetitiva de protección y desprotección partiendo de la periferia del dendrímero hacia el núcleo. En el primer paso, el monómero de crecimiento se acopla con otro compuesto que eventualmente será el grupo terminal, posteriormente se realiza una activación selectiva para continuar acoplando el monómero “de fuera hacia dentro”. Finalmente, los dendrones se hacen reaccionar con un núcleo polifuncional el común para obtener el dendrímero de la generación deseada.<sup>20,21</sup>

El método convergente resuelve los inconvenientes que presenta el método divergente, es decir, los sitios reactivos en cada etapa de crecimiento se mantienen constante, por lo que se reduce la formación de estructuras imperfectas, además de que éstas presentan propiedades diferentes facilitando el proceso de purificación. Una de las desventajas en el método convergente es que a medida que crece el

20. Sowinska M., Urbanczyk-Lipkowska Z. *New J. Chem.* **2014**, 38, 2168.

21. Najaf1 F., Salami-Kalajahi M. Roghani-Mamaqani H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2021**, 18, 503.

dendrón existe mayor impedimento estérico por lo que no es posible obtener estructuras dendríticas de generaciones más grandes (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de dendrímeros. Método convergente.

## 2.2 Dendrimeros tipo Janus

### 2.2.1 Breve historia de los dendrímeros tipo Janus

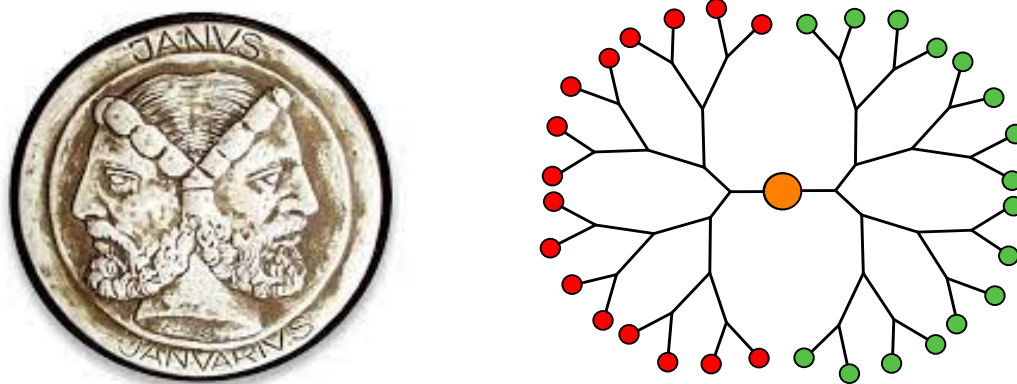
El término Janus fue propuesto por primera vez en 1991 por Pierre-Gilles de Gennes en su conferencia del premio Nobel “Materia Suave”,<sup>22</sup> en donde describe a las partículas Janus como granos anfifílicos similares a los surfactantes, pero con propiedades diferentes. En la actualidad, el término Janus se ha extendido a las nanopartículas que presentan dos o más ramificaciones que difieren en composición química o propiedades de superficie. Dicho lo anterior los dendrímeros forman parte como una subclase de la amplia gama de estructuras conocidas como nanopartículas Janus.<sup>23</sup>

22. de Gennes P. G. *Science*, **1992**, 256, 495.

23. Zhang Y., Huang J., Huang P. *Biomater. Sci.* **2019**, 7, 1262.

La mayoría de los dendrímeros poseen un simple tipo de grupos terminales lo que limita las propiedades y su aplicación. Sin embargo, se han reportado estructuras dendriméricas que presentan dos o más tipos de grupos terminales de diferente naturaleza, lo que las vuelve altamente deseables, debido a que permiten combinar diversas propiedades en una sola molécula.

Este tipo de estructuras dendríticas frecuentemente son llamados “dendrímeros Janus” haciendo referencia al antiguo dios romano de los comienzos y transiciones y generalmente es representado por una cabeza con dos caras mirando en direcciones opuestas.<sup>24</sup>



**Figura 4.** Similitud entre los dendrímeros Janus con el dios Janus.

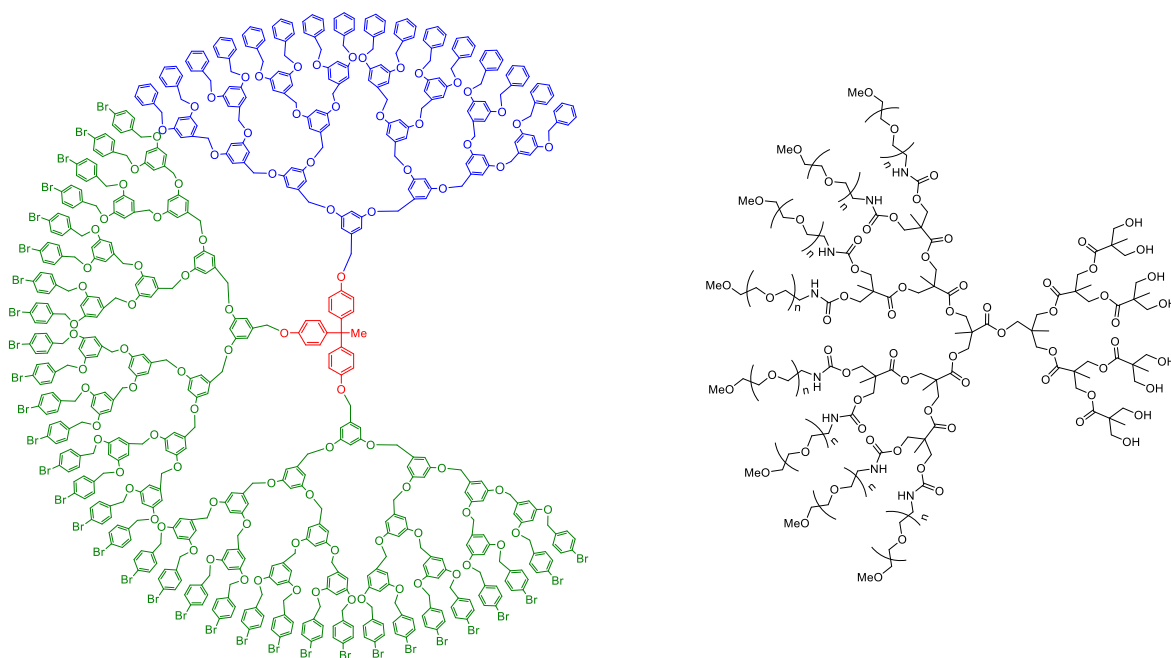
En 1992, Fréchet y col.<sup>25</sup> Sintetizaron una serie de dendrímeros basados en fragmentos de poliariéster y poliariéster, lo que representaría las primeras estructuras de dendrímeros tipo Janus. Fréchet y su grupo emplearon un enfoque convergente para la obtención de los dendrones basados en alcohol 3,5-dihidroxibencílico que posteriormente fueron acoplados al núcleo 1,1,1-tris-(4'-

24. Caminade A. M., Laurent R., Delavaux-Nicot., Majoral J. P. *New J. Chem.* **2012**, 36, 217.

25. Wooley K. L., Hawker C. J., Fréchet J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 4, 8405.

hidroxifenil)etano. Como se observa en la figura 5, la estructura presenta tres dendrones. Uno contiene grupos bencilo, mientras que dos de ellos contienen grupos bromobencilo en la periferia.

Más tarde en el 2002 Fréchet y col.<sup>26</sup> reportaron una estrategia de diseño y síntesis de dendrímeros híbridos a los que nombraron dendrímeros de moño por su forma particular. Los dendrímeros consisten en dos dendrones a base de poliéster unidos covalentemente mediante una combinación de síntesis convergente y divergente. En la estructura, un dendrón proporciona puntos funcionales para la unión de especies terapéuticamente activas, mientras que la otra parte proporciona solubilidad en agua (Figura 5).



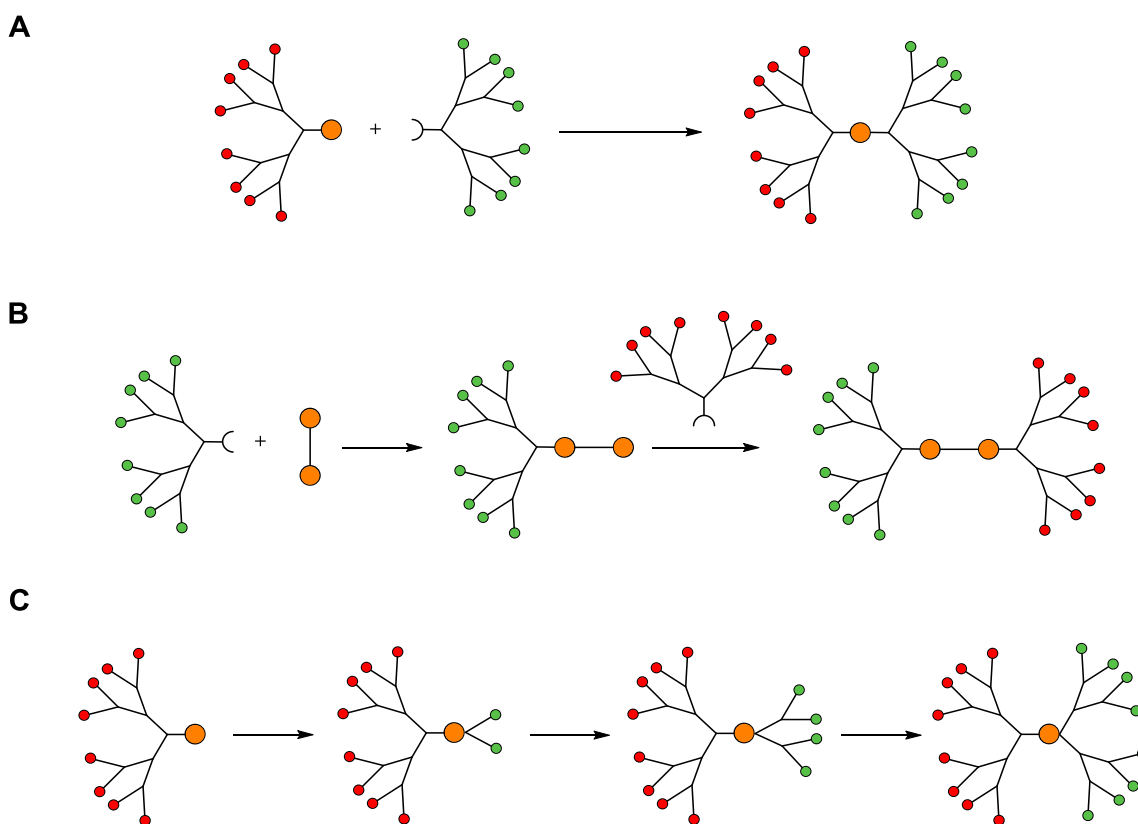
**Figura 5.** Dendrímtero tipo Janus por Fréchet y col.

26. Fréchet J. M. J., Gillies E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14137.

### 2.2.2 Estrategias de Síntesis para dendrímeros tipo Janus

Tradicionalmente la síntesis de dendrímeros tipo Janus se realiza mediante el enfoque convergente, de la periferia hacia el núcleo. Este método permite la síntesis de diversos dendrones con diferentes funcionalidades en la periferia.

El método más simple consiste en hacer reaccionar dos dendrones con grupos complementarios lo que dará origen a un núcleo (Esquema 7A). Otra posibilidad de síntesis es hacer reaccionar uno de los dendrones de manera controlada con un núcleo polifuncional (al menos un núcleo bifuncional) y posteriormente el otro dendrón es acoplado en el sitio reactivo sobrante del núcleo (Esquema 7B). Una tercera estrategia consiste en hacer crecer ramificaciones de manera divergente desde un punto focal a partir de un dendrón (Esquema 7C).



**Esquema 7.** Diferentes estrategias para la síntesis de dendrímeros Janus.



### 2.3 Dendrimeros tipo Janus como transportadores de fármacos

En años recientes, ha sido de gran interés el estudio y diseño de los dendrimeros tipo Janus, especialmente en el campo de la biomedicina en donde se emplean como transportadores de fármacos. Es importante notar que la arquitectura tridimensional, la multivalencia de los grupos funcionales en la periferia y su alta compatibilidad permite la incorporación de agentes biológicos activos para su liberación posterior.<sup>27</sup> La apropiada unión entre un fármaco y un transportador puede mejorar notablemente la solubilidad, el enfoque a tejidos específicos y su habilidad para cruzar barreras biológicas, además de reducir efectos secundarios.<sup>28</sup> Las interacciones entre dendrimeros portadores y fármacos pueden clasificarse mediante el tipo de enlazamiento, pueden ser del tipo físicos o químicos.

#### 2.3.1 Enlazamientos físicos

Los dendrimeros pueden ser empleados como cajas dendríticas para la incorporación de fármacos hidrofílicos o hidrofóbicos debido a las cavidades vacías que presenta y en general a su diseño estructural. La relación entre las cavidades y los fármacos pueden involucrar interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno o la encapsulación física. La rápida y fácil preparación es una de las ventajas que presenta respecto al enlazamiento químico,<sup>29-30</sup> además de no afectar la actividad farmacológica del fármaco, sin embargo, las desventajas de este tipo de sistemas es que no son lo suficientemente estables y tienden a liberarse prematuramente.

#### 2.3.2 Enlazamientos químicos

Una de las principales características de los dendrimeros es la multivalencia. Dicha característica puede ser explotada mediante la unión de fármacos en la periferia.<sup>31</sup> La naturaleza de las uniones dendrímico-fármaco pueden presentarse de tipo covalente o electrostática. En comparación con los enlazamientos físicos, los

---

27. Shyma M. S., Sheri P. S. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2020**, *12*, 1309.

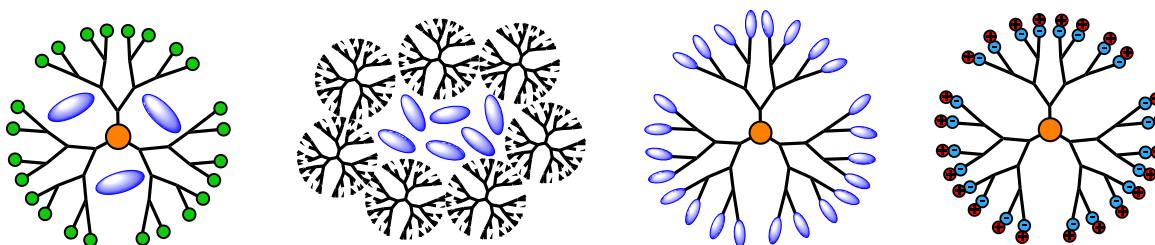
28. Javier-de-la-Mata F., Galdiero M. *Molecules.* **2017**, *22*, 1581.

29. Madann K., Kumar S., Poonia N., Pandita D., Lather V. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2014**, *6*, 139.

30. Neelov E., Popova D., Tarasenko I. *Int. J. Biol. Biomed.* **2017**, *11*, 194.

31. Reymond J. L., Darbre T., Stocker A., Javor S., Baeriswyl S. *Helv. Chim. Acta.* **2019**, *102*, 1900178.

enlazamientos químicos son más estables y la liberación del fármaco en cuestión se da mediante la ruptura química (debido a un cambio físico o estímulo como cambio de pH, temperatura, etc.) o rompimiento enzimático de enlaces hidrolíticamente lábiles, generalmente enlaces éster y amida (Figura 6).



**Figura 6.** Tipo de interacciones dendrímero-fármaco.

Meredith T. Morgan y col.<sup>32</sup> Desarrollaron un dendrímero de poliéster biocompatible a base de metabolitos naturales, glicerol y ácido succínico con el fin de encapsular camptotecinas (10-hidroxicamptotecina y 7-butil-10-aminocamptotecina) las cuales presentan actividad antiproliferativa en distintos tipos de cáncer. El sistema dendrímero-7-butil-10-aminocamptotecina fue el agregado mas potente contra la línea celular de pulmón NCI-H460. Además, la solubilidad de los fármacos fue mejorada (Figura 7).

32. Morgan M. T., Nakanishi Y., Kroll D. J., Griset A. P., Carnahan M. A., Wathier M., Orbelies N. H., Manikumar G., Wani M. C., Grinstaff M. W. *Cancer Res.* **2006**, 66, 11913.

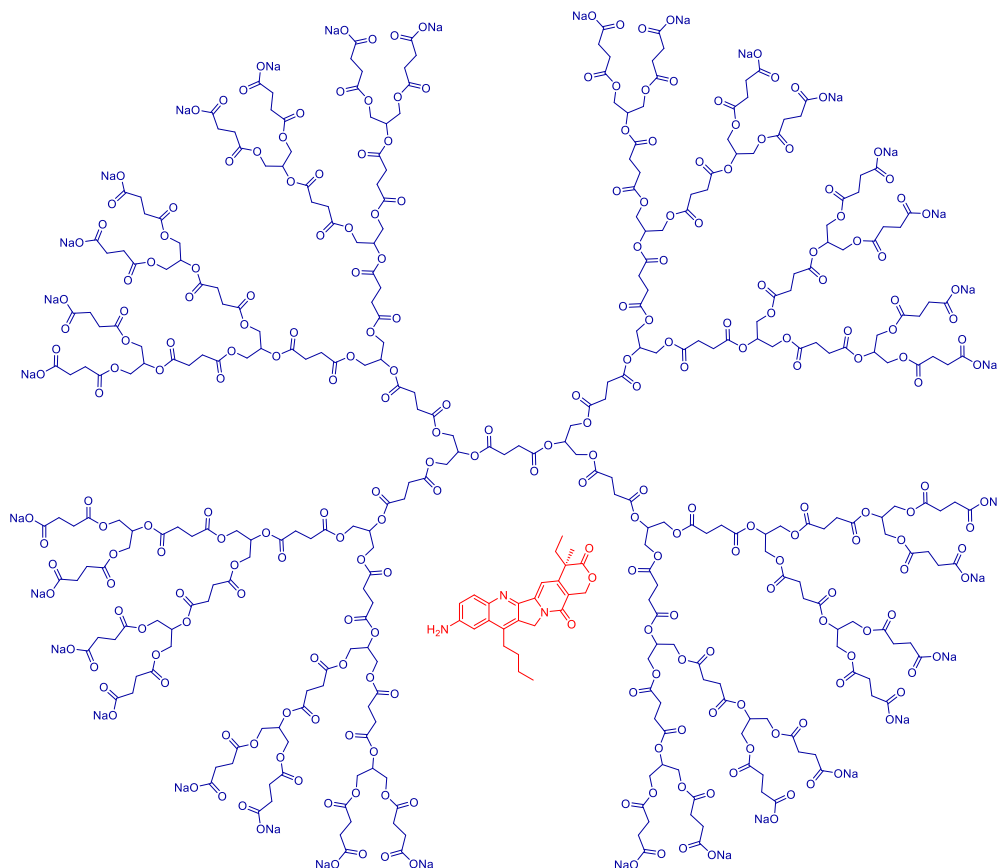
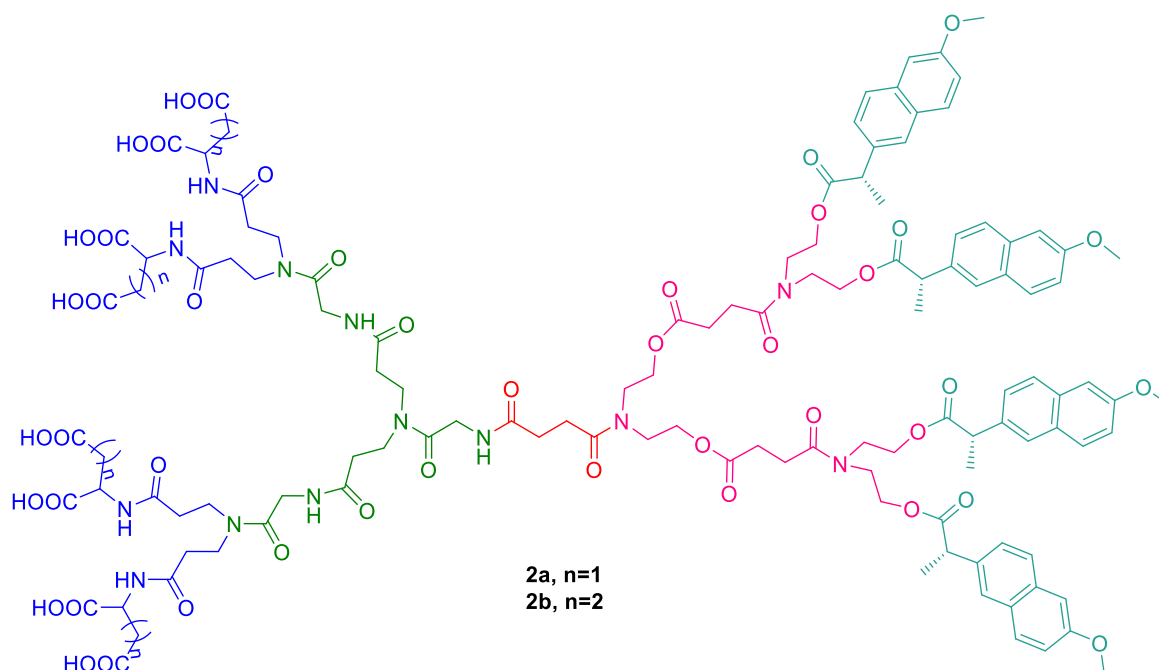


Figura 7. Dendrímtero.

Guo Li y col.<sup>33</sup> con el objetivo de diseñar un nuevo y potencial acarreador de fármaco dirigido a la estructura ósea, sintetizaron una serie de dendrímeros tipo Janus a base de aminoácidos (L-Asp, L-Glu) con moléculas de naproxeno en la periferia. De acuerdo con el reporte dos de los dendrímeros mostraron tasas de unión altas (mayores al 95 %) a la hidroxiapatita (HAP). Además, la solubilidad del naproxeno fue mejorada especialmente la del dendrímero 2b (Figura 8). Por otro lado, los estudios de viabilidad celular mostraron que los dendrímeros no presentaron citotoxicidad significativa contra la línea celular de riñón humano HEK293.

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



**Figura 8.** Dendrimeros de segunda generación por Guo Li y col.

Por otra parte, los fármacos empleados juegan un papel importante en la actividad biológica como conjugados dendrimericos, en el presente trabajo de investigación se emplearon dos fármacos diferentes, es por eso que en la siguiente sección profundizaré un poco sobre las propiedades de los fármacos.

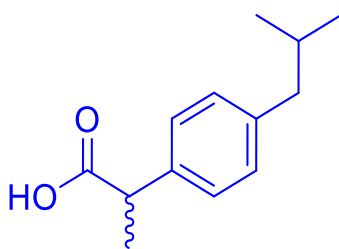
#### 2.4 Ibuprofeno

El ibuprofeno es un analgésico, antipirético que pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y fue el primer miembro de los derivados de ácido propiónico que fue introducido en 1969 en el Reino Unido y hasta 1970 en el resto del mundo bajo prescripción médica (Figura 9).<sup>34</sup> Hoy en día, el ibuprofeno es catalogado como un fármaco de venta libre y su producción mundial asciende un poco más de 30 kilotoneladas al año.<sup>35</sup> La actividad antiinflamatoria del ibuprofeno

34. Bushra R., Aslam N. *Oman. Med. J.* **2010**, 25, 155.

35. Brillas E. *Chemosphere.* **2022**, 286, 131849.

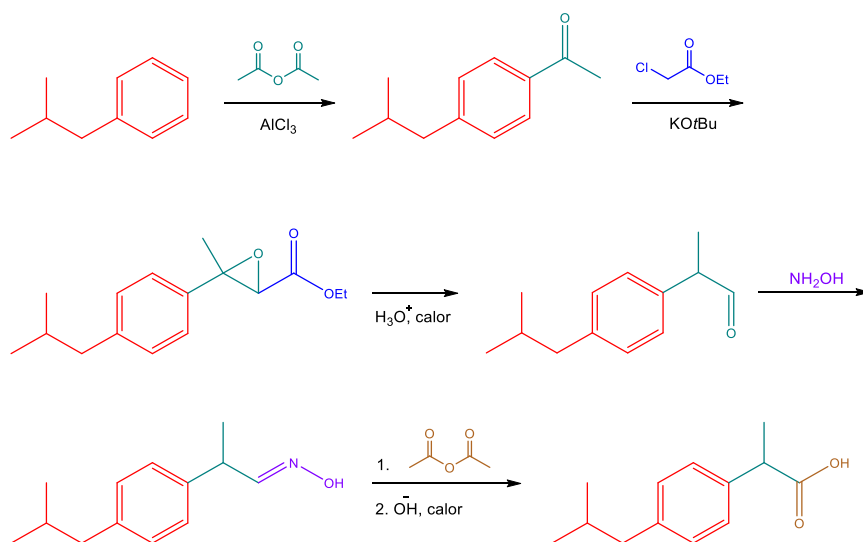
fue descubierta por Stewart Adams y col. en Boots Pure Chemical Company Ltd, Nottingham, UK en 1992.<sup>36</sup>



**Figura 9.** Estructura del ibuprofeno.

### 2.4.1 Síntesis del ibuprofeno

La ruta clásica desarrollada por Boots en 1961 consistió en seis pasos. El primer paso corresponde a una acilación de Friedel-Crafts, seguida de una reacción Darzen y posteriormente la hidrólisis y descarboxilación para la obtención de un aldehído que finalmente es convertido a ibuprofeno mediante la ruta de la oxima (Esquema 8).<sup>37</sup>

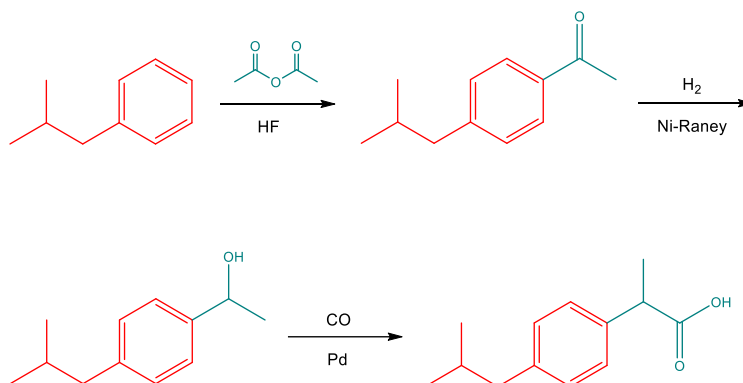


**Esquema 8.** Síntesis clásica de ibuprofeno.

36. Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects

37. Acetti D., Brenna E., Fronza G., Fuganti C. *Talanta* 76. **2008**, 76, 651.

En 1992, la compañía Hoechst modificó el protocolo para mejorar el proceso de síntesis mediante el uso de fluoruro de hidrógeno como una alternativa al uso del cloruro de aluminio debido a su toxicidad. En el último paso de la reacción se realiza la inserción de un átomo de carbono mediante monóxido de carbono (CO) sin necesidad de un paso adicional como la hidrólisis o deshidratación (Esquema 9).



**Esquema 9.** Síntesis de ibuprofeno por el proceso Boots-Hoechst (BHC).

### 2.4.2 Usos

El ibuprofeno es altamente usado como analgésico, antiinflamatorio y agente antipirético. La mezcla racémica y el S-(+)-enantiómero son usados principalmente en el tratamiento de dolor leve y moderado relacionado con la dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor dental postoperatorio, manejo de espondilitis, osteoartritis, artritis reumatoide y trastornos de tejidos blandos.<sup>38</sup>

### 2.4.3 Actividad Farmacológica

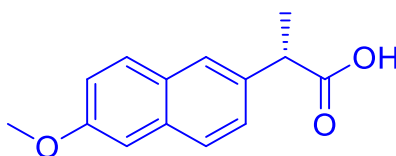
El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de los isomorfos de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), principalmente de la COX-2. Con esto se reduce la síntesis de

38. Potthast H., Dressman J. B. Junginger H. E., Midha K. K. Oeser H., Shah V. P. Vogelpoel H. Barends D. M. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 2121.

prostaglandinas las cuales se ven involucradas en el proceso de inflamación, dolor y fiebre.<sup>39, 40</sup>

## 2.5 Naproxeno

El naproxeno es un AINE con propiedades analgésicas y antiinflamatorias desarrollado por John H. Fried y col (Figura 10).<sup>41</sup> en 1969 e introducido al mercado en 1976 por Syntex.<sup>42</sup> Pertenece a la familia de derivados de ácido propiónico y usualmente es empleado para el alivio de dolores leves e inflamación en enfermedades reumáticas.<sup>43,44</sup> En la actualidad, el naproxeno es un fármaco de venta libre, lo que lo posiciona en el segundo lugar, después del ibuprofeno, como el AINE más prescrito en los Estados Unidos de América en el año 2018.



**Figura 10.** Estructura del (S)-naproxeno.

### 2.5.1 Síntesis del Naproxeno

La síntesis clásica del naproxeno parte de una reacción de Friedel-Crafts al 2-metoxinaftaleno. Después es convertido al ácido nafilacético mediante un rearreglo tipo Willgerodt-Kindler.<sup>45</sup> Posteriormente se lleva a cabo una metilación que produce los dos enantiómeros R y S. Finalmente, se lleva a cabo el proceso de saponificación y mediante el uso de cinconidina es que se obtiene el enantiómero S

39. Rainsford K. D. *Int. J. Clin. Pract.* **2013**, 67, 9.

40. Praveen Rao P. N., Knaus E. E. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2008**, 11, 81.

41. Fried J. H., Harrison I. T., Lewis B., Nelson P., Rooks W., Roszkowski A., Tomolonis A. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 203.

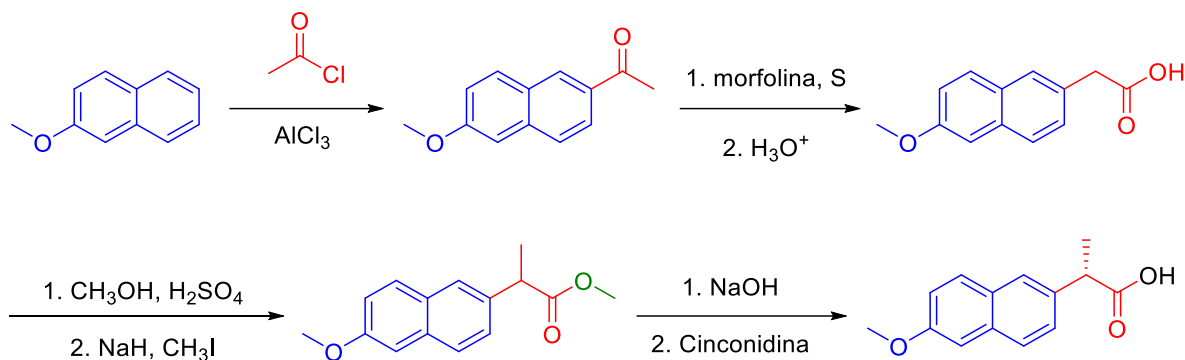
42. Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery. G. S. *Drugs.* **2012**, 18, 241.

43. Todd P. A., Clissold S. P. *Drugs.* **1990**, 40, 91.

44. Davies N. D., Anderson K. E. *Clin. Pharmacokinetic.* **1997**, 32, 268.

45. Priebbenow D. L., Bolm C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7870.

de naproxeno (Esquema 10).<sup>46</sup> La producción de naproxeno mediante esta metodología fue solo de 500 Kg debido a tres características no favorables: a) La generación del 1-isomero en la reacción de Friedel-Crafts; b) La generación considerable de Hidróxido de aluminio que se forma y c) el empleo de reactivos indeseables como nitrobenzeno (usado en la acilación), sulfuro de amonio (reacción de Willgerodt-Kindler), hidruro de sodio (NaH) y yoduro de metilo.



**Esquema 10.** Síntesis clásica del Naproxeno.

Teniendo en cuenta las complicaciones del proceso de síntesis anterior se desarrollaron nuevas metodologías que permitieran obtener el S-naproxeno de manera más limpia y barata. Una de estas metodologías emplea el b-naftol como materia de partida, el cual es sometido a una reacción de bromación obteniéndose el 1,6-dibromonaftol. Enseguida se elimina el bromo lábil de la posición 1 con bisulfito de sodio y se realiza una metilación para obtener el 2-bromo-6-metoxinaftaleno (BMN). El BMN es convertido al reactivo de Grignard, se adiciona el cloruro de zinc y el etilbromopropionato y una base para la obtención de naproxeno. Finalmente se resuelve mediante la adición de cinconidina para resolver la mezcla y obtener el enantiómero S. El proceso se empleó a gran escala entre los años de 1972 a 1975. La principal desventaja de este método fue el bajo rendimiento (50-60%) en la conversión del BMN a naproxeno, sin embargo, una pequeña modificación y una serie de mejoras en los procesos de producción diez años

46. Harrington P. J., Lodewijk E. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, 1, 72.



después, permitió obtener rendimientos por encima del 90%. La modificación implicó la formación del reactivo de Grignard de BMN que luego es adicionado directamente a la sal de ácido bromopropiónico para la obtención de una mezcla de enantiómeros de naproxeno. Aunado a esto, se reemplazó el uso de cinchonidina por una N-alquilglucamina el cual es de fácil acceso y menos cara.

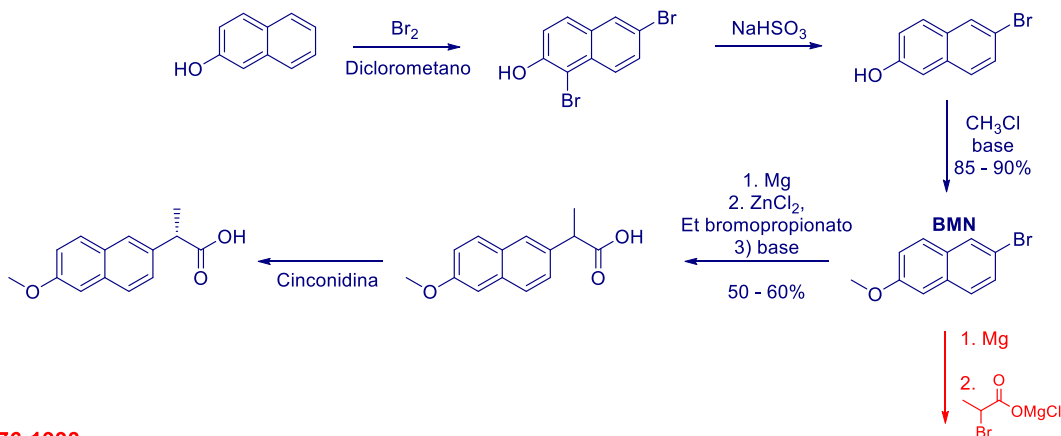
### 2.5.1 Usos

El naproxeno es comúnmente utilizado para la reducción de dolor leve o severo. También es prescrito para enfermedades como fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, gota, lesiones como fracturas, tendinitis y bursitis.<sup>47</sup>

### 2.5.2 Actividad farmacológica

Al igual que el ibuprofeno, el naproxeno es un inhibidor no selectivo de los isomorfos de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) (Esquema 11).

1972-1975



1976-1993



Esquema 11. Síntesis de naproxeno.

47. Rodrigues M. R., Lanzarini C. M., Ricci-Junior E. *Pharm. Dev. Technol.* **2011**, 16, 12.

---

---

Con base en lo mencionado anteriormente sobre las propiedades de los dendrímeros tipo Janus y la posibilidad de sintetizar los dendrones con grupos terminales diferentes para después ser acoplados por medio de una reacción “Click” azida-alquino y de las propiedades de los fármacos noesteroidales como el ibuprofeno y el naproxeno así como sus aplicaciones analgésicas y antiinflamatorias, es que en el presente proyecto de investigación nos propusimos como objetivo, unir estas moléculas en una sola estructura y contribuir en el conocimiento sobre la síntesis de este tipo de nanoestructuras, los dendrímeros tipo Janus.

## **Capítulo 3. Objetivos**

---

---

### 3.1 Objetivo General

- Realizar la síntesis del dendrímero tipo Janus con dos fármacos antiinflamatorios diferentes en su estructura. En una cara con ibuprofeno en la periferia y en la otra cara con naproxeno en la periferia.

### 3.2 Objetivos particulares

- Realizar la síntesis del dendrón del derivado del Bis-MPA con la azida del trietilenglicol con naproxeno en la periferia
- Realizar la síntesis del dendrón del derivado del Bis-MPA con el propargilo con ibuprofeno en la periferia
- Acoplar los dos dendrones por medio de una reacción tipo "Click" azida-alquino para obtener el dendrímero conjugado tipo Janus con dos fármacos diferentes.

## **Capítulo 4. Material y equipo**

#### 4.1 Equipos

- **Resonancia Magnética Nuclear**

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

- **Espectrofotometría de UV-Vis**

Espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu, U160.

- **Espectrofotometría de FT-IR**

Espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27.

- **Espectrometría de Masas**

Espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC.

Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700.

Espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A.

#### 4.2 Reactivos y disolventes

- **Reactivos**

2,2- dimetoxipropano	Aldrich 98 %
Ácido 2,2- bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA)	Aldrich 98 %

---

---

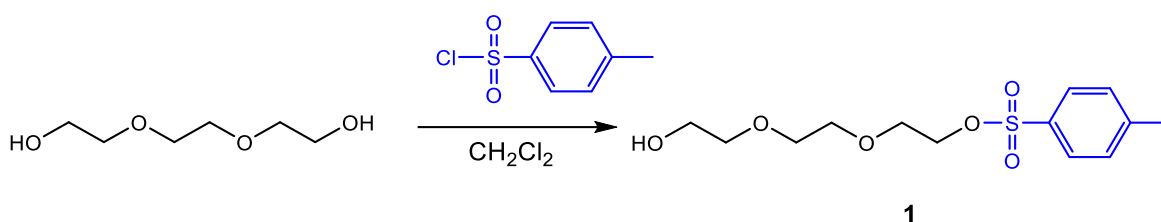
Ácido acético glacial (AcOH)	J. T. Baker
Azida de sodio (NaN <sub>3</sub> )	Karal 99%
Bicarbonato de sodio (NaHCO <sub>3</sub> )	Aldrich >99 %
Bromuro de propargilo	Aldrich 80 %
Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo	Aldrich >99 %
DOWEX ® 50WX8	Aldrich
Amoniaco acuoso	J. T. Baker 30 %
Hidróxido de potasio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

## **Capítulo 5. Sección experimental**



### 5.1 Síntesis del tosilato de trietilenglicol 1

En un matraz de fondo redondo se disolvió el trietilenglicol (12 g, 79.91 mmol) en 15 mL de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Posteriormente se adicionó la trietilamina (1.7 mL, 12.20 mmol) y luego se adicionó lentamente el cloruro de *p*-toluensulfonilo (1.5 g, 7.87 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó bajo agitación constante por 12 h. Finalizado el tiempo de reacción la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (3 x 16 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano (8:2) obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (1.769 g, 2.42 mmol) con un rendimiento del 74 %.



Esquema 1. Síntesis del compuesto 1.

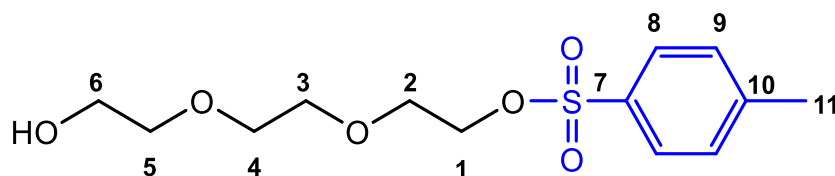


Figura 1. Compuesto 1.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (1.769 g, 2.42 mmol). 74%

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

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

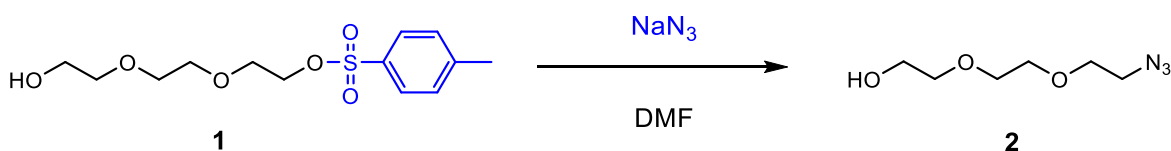
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(11)), 2.63 (H, OH), 3.56-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(2)), 3.61 (s, 4H, CH<sub>2</sub>(3, 4)), 3.69-3.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(5, 6)), 4.16-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(1)), 7.35 (d, 2H, *J* = 8 Hz, CH(9)), 7.80 (d, 2H, *J* = 8 Hz, CH(8)).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 21.6 ( $\text{CH}_3(11)$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2(6)$ ), 68.6 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 69.1 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 70.7 ( $\text{CH}_2(2)$ ), 127.9 ( $\text{CH}(9)$ ), 129.8 ( $\text{CH}(8)$ ), 132.9 ( $\text{C}(10)$ ), 144.9 ( $\text{C}(7)$ ).

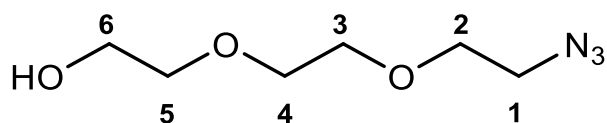
**Masas** (DART m/z): 305  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 5.2 Síntesis del azida del trietilenglicol 2

En un matraz de fondo redondo se disolvió el TEGTs (1.769 g, 2.42 mmol) en 10 mL de dimetilformamida (DMF). Una vez disuelto el TEGTs, se adicionó el azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ) (0.491 g, 7.55 mmol). La reacción se dejó bajo agitación constante por 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo, enseguida se realizaron lavados con agua (2 x 16 mL) y salmuera (2 x 16 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (0.790 g, 4.51 mmol) con un rendimiento del 78 % (Esquema 2).



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



**Figura 2.** Compuesto 2.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.790 g, 4.51 mmol). 78 %.

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

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

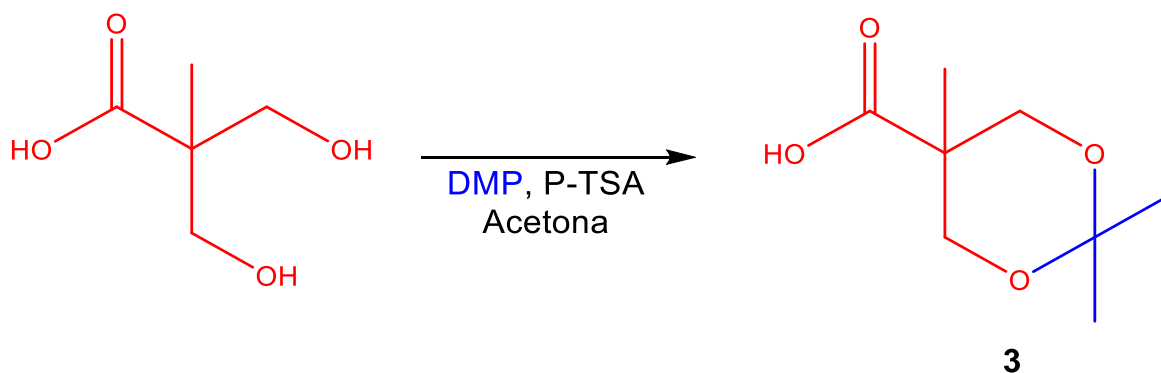
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.38 (H, OH), 3.38-3.40 (m, 2H, CH<sub>2(1)</sub>), 3.60-3.62 (m, 2H, CH<sub>2(2)</sub>), 3.66-3.69 (m, 6H, CH<sub>2(3, 4, 5)</sub>), 3.72-3.74 (m, 2H, CH<sub>2(6)</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 50.6 (CH<sub>3(1)</sub>), 61.7 (CH<sub>2(6)</sub>), 70.0 (CH<sub>2(3)</sub>), 70.4 (CH<sub>2(4)</sub>), 70.6 (CH<sub>2(2)</sub>), 72.5 (CH<sub>2(5)</sub>).

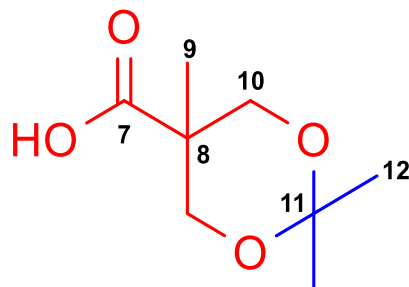
**Masas** (DART m/z): 176 [M + H]<sup>+</sup>.

### 5.3 Síntesis de Bis-MPA protegido 3

En un matraz de fondo redondo se disolvió el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (Bis-MPA) (4 g, 29.82 mmol) en 50 mL de acetona, posteriormente se adicionó el ácido p-toluensulfónico monohidratado (0.4 g, 2.10 mmol). Una vez disueltos se adicionó el 2,2-dimetoxipropano (DMP) (5.5 mL, 44.73 mmol). La reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 15 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) (0.176 g, 2.10 mmol) y se dejó agitando por 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 10 mL), se secó la fase orgánica con sulfato de sodio (NaSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente obteniéndose un sólido blanco (3.688 g, 21.17 mmol) con un rendimiento de 71 % (Esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis de Bis-MPA protegido 3.



**Figura 3.** Compuesto 3.

**Aspecto físico:** Sólido blanco.

**Rendimiento:** (3.688 g, 21.17 mmol). 71%.

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

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3137, 3035, 2993, 2890, 2798, 2647, 2617, 1718, 1455, 1380, 1351, 1284, 1253, 1200, 1157, 1138, 1071, 1021, 988, 936, 953, 867, 824, 789, 716, 597, 517, 437.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>9</sub>)), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>12</sub>)), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>12</sub>)), 3.67 (d, 2H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>10</sub>)), 4.18 (d, 2H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>10</sub>)).

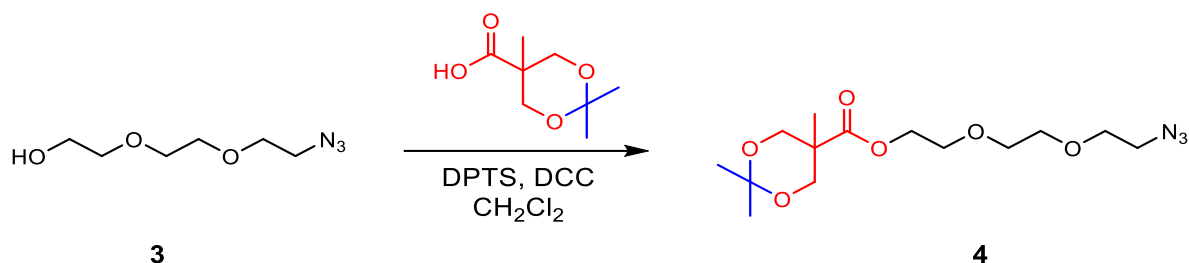
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.5 (CH<sub>3</sub>(<sub>9</sub>)), 22.0 (CH<sub>3</sub>(<sub>12</sub>)), 25.4 (CH<sub>3</sub>(<sub>12</sub>)), 41.9 (C(<sub>8</sub>)), 66.0 (CH<sub>2</sub>(<sub>10</sub>)), 98.5 (C(<sub>11</sub>)), 180.2 (C=O(<sub>7</sub>)).

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

#### 5.4 Síntesis del derivado de trietilenglicol y Bis-MPA protegido 4

En un matraz de fondo redondo se disolvió el TEGN<sub>3</sub> **2** (0.772 g, 4.41 mmol) en 10 mL de diclorometano, enseguida se adicionó el Bis-MPA protegido **3** (0.921 g, 5.29 mmol) y el p-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS) (1.556 g, 5.288 mmol). Una vez disueltos, se adicionó gota a gota 5 mL de una solución de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1.636 g, 7.93 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante una noche. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo para después filtrar sobre celita. La solución de acetato de etilo se transfirió a un embudo de separación y se realizaron lavados con una solución

saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna aumentando la polaridad gradualmente comenzando con hexano hasta una mezcla de acetato de etilo/hexano (3:7). Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (0.956 g, 2.88 mmol) con un rendimiento del 65% (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del compuesto 4.

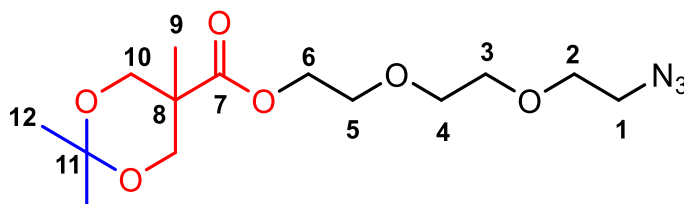


Figura 4. Compuesto 4.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.956 g, 2.88 mmol). 65%.

**UV-Vis** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm): 275, 230.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2990, 2938, 2870, 2100, 1729, 1453, 1371, 1256, 1220, 1198, 1120, 1078, 1040, 992, 934, 871, 830, 730, 669, 645, 587, 554, 520.

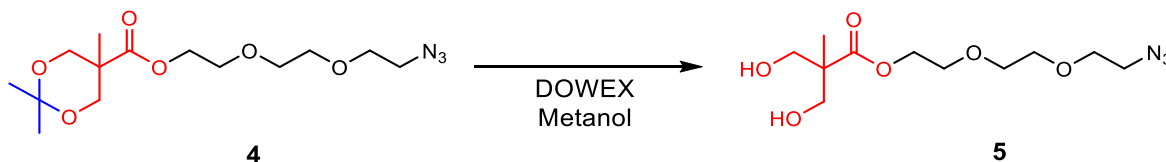
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(9)), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(12)), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(12)), 3.35-3.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(1)), 3.61-3.67 (m, 8H, CH<sub>2</sub>(10, 4, 3, 2)), 3.69-3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(5)), 4.17 (d, 2H, J = 12 Hz, CH<sub>2</sub>(10)), 4.27-4.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(6)).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 18.8 ( $\text{CH}_3(9)$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3(12)$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3(12)$ ), 41.9 ( $\text{C}(8)$ ), 50.8 ( $\text{CH}_2(1)$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2(6)$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2(2)$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 70.8 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 70.8 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 98.2 ( $\text{C}(11)$ ), 174.3 ( $\text{C}=\text{O}(7)$ ).

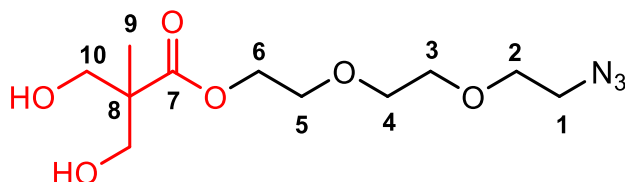
**Masas** (DART m/z): 332 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

### 5.5 Desprotección del derivado de trietilenglicol y Bis-MPA 5

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **4** (0.300 g, 0.90 mmol) en 20 mL de metanol, posteriormente se adicionó 300 mg de resina DOWEX® 50WX8. La reacción se dejó bajo agitación constante por 5 horas a 50 °C. Finalizado el tiempo de reacción se filtró la resina y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Una vez seco el producto, se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano (8:2) y posteriormente con una mezcla hexano/acetato de etilo (6:4) respectivamente. Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (0.213 g, 0.73 mmol) con un rendimiento del 81% (Esquema 5).



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



**Figura 5.** Compuesto **5**.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.213 g, 0.73 mmol). 81%.

**UV-Vis** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm): 284, 234.

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2937, 2877, 2099, 1724, 1456, 1346, 1285, 1220, 1116, 1034, 938, 862, 641, 555, 500.

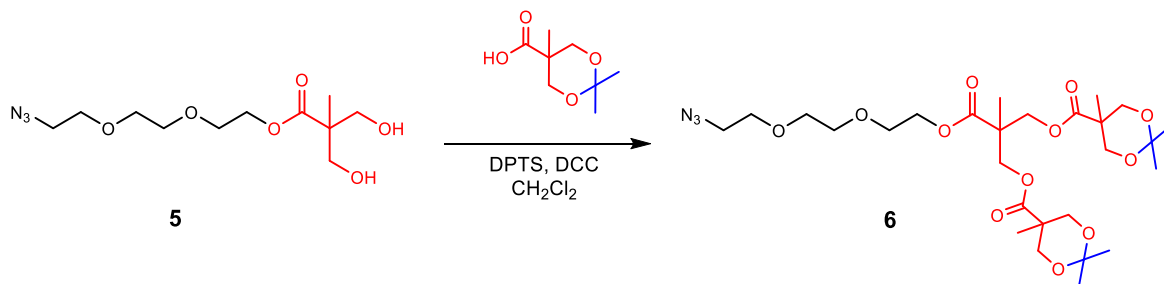
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 1.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3(9)$ ), 3.09 (2H, OH), 3.37-3.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2(1)$ ), 3.63-3.65 (m, 6H,  $\text{CH}_2(4, 3, 2)$ ), 3.69-3.72 (m, 4H,  $\text{CH}_2(5, 10)$ ), 3.81 (d, 2H,  $J=12$  Hz,  $\text{CH}_2(10)$ ), 4.31-4.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2(6)$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 17.1 ( $\text{CH}_3(9)$ ), 49.7 ( $\text{CH}_2(8)$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2(1)$ ), 63.5 ( $\text{CH}_2(6)$ ), 67.7 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 68.9 ( $\text{CH}_2(2)$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 70.5 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 175.7 ( $\text{C}=\text{O}(7)$ ).

**Masas** (DART  $m/z$ ): 292 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

### 5.6 Síntesis del dendrón de segunda generación 6

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **5** (0.159 g, 0.54 mmol) en 10 mL de diclorometano, enseguida se adicionó el compuesto **1** (0.228 g, 1.31 mmol) y la DPTS (0.385 g, 1.309 mmol). Una vez disueltos, se adicionó gota a gota 5 mL de una solución de DCC (0.405 g, 1.96 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante una noche. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo para después filtrar sobre celita. La solución de acetato de etilo se transfirió a un embudo de separación y se realizaron lavados con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por columna aumentando la polaridad gradualmente comenzando con una mezcla de acetato de etilo/hexano (2:8), (3:7) y (4:6). Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (0.198 g, 0.33 mmol) con un rendimiento del 60% (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del compuesto 6.

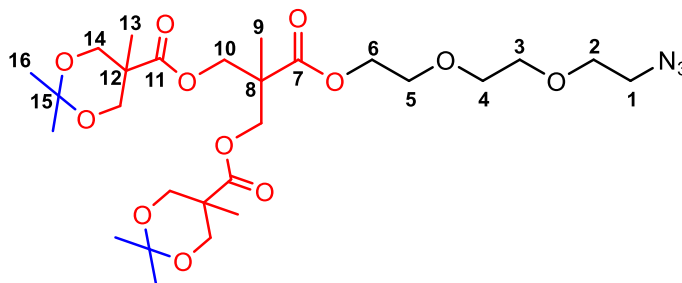


Figura 6. Compuesto 6.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.198 g, 0.33 mmol). 60%.

**UV-Vis** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm): 274, 231.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2990, 2938, 2872, 2103, 1732, 1454, 1371, 1326, 1238, 1217, 1198, 1119, 1078, 1040, 1023, 1001, 934, 864, 829, 766, 730, 665, 586, 556, 520.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.15 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(13)), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(9)), 1.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(16)), 1.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(16)), 3.37-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(1)), 3.60 (d, 4H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(14)), 3.62-3.71 (m, 8H, CH<sub>2</sub>(5, 4, 3, 2)), 4.14 (d, 4H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(14)), 4.26-4.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(6)), 4.32 (s, 4H, CH<sub>2</sub>(10)).

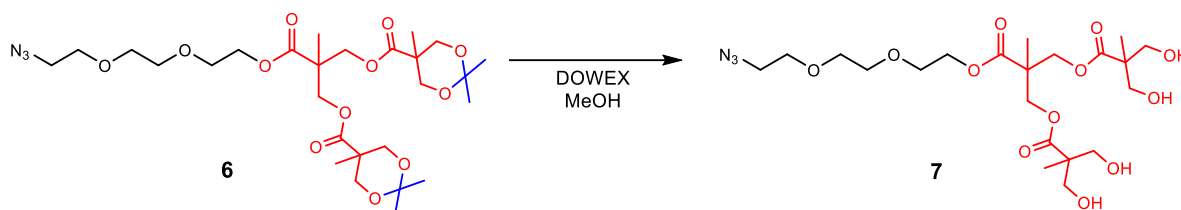
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.8 (CH<sub>3</sub>(13)), 18.6 (CH<sub>3</sub>(9)), 22.3 (CH<sub>3</sub>(16)), 25.0 (CH<sub>3</sub>(16)), 42.1 (C(8)), 46.8 (C(12)), 50.8 (CH<sub>2</sub>(1)), 64.4 (CH<sub>2</sub>(6)), 65.4 (CH<sub>2</sub>(10)), 66.1 (CH<sub>2</sub>(14)), 69.0 (CH<sub>2</sub>(2)), 70.2 (CH<sub>2</sub>(3)), 70.7 (CH<sub>2</sub>(4)), 70.8 (CH<sub>2</sub>(5)), 98.2 (C(15)), 172.6 (C=O(11)), 173.6 (C=O(7)).

**Masas** (DART m/z): 604 [M + H]<sup>+</sup>.



### 5.7 Desprotección del dendrón de segunda generación 7

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **6** (0.954 g, 1.82 mmol) en 20 mL de metanol, posteriormente se adicionó 300 mg de resina DOWEX® 50WX8. La reacción se dejó en agitación constante por una noche a 50 °C. Finalizado el tiempo de reacción se filtró la resina y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Una vez seco el producto, se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano (7:3). Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (0.470 g, 0.90 mmol) con un rendimiento del 57 % (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del compuesto 7.

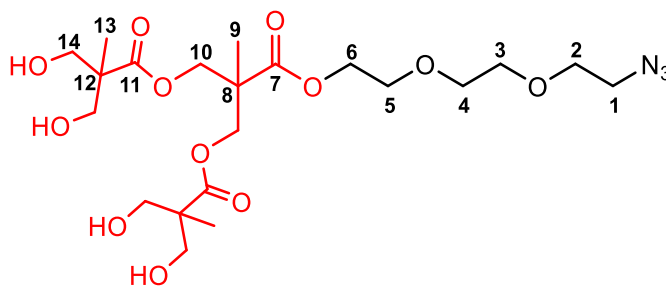


Figura 7. Compuesto 7.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.470 g, 0.90 mmol). 57%.

**UV-Vis** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm): 258, 245, 231.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3285, 2980, 2938, 2883, 2114, 1728, 1461, 1393, 1374, 1282, 1236, 1196, 1115, 1052, 1040, 1028, 992, 957, 878, 859, 812, 762, 665, 651, 557, 528, 495, 462, 409.

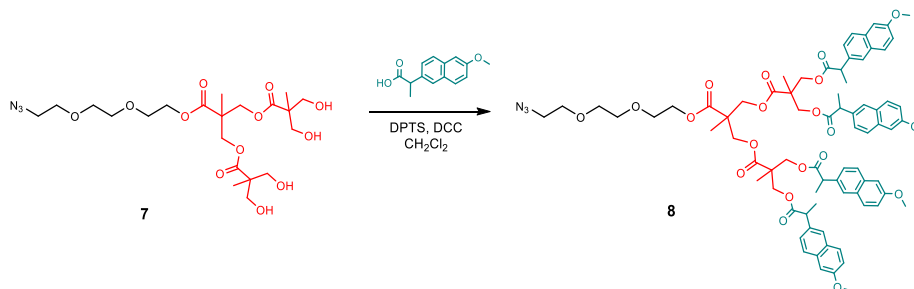
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 1.06 (s, 6H,  $\text{CH}_3(13)$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3(9)$ ), 3.36-3.48 (4H, OH), 3.36-3.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2(1)$ ), 3.64-3.73 (m, 4H,  $\text{CH}_2(10)$ ), 3.64-3.73 (m, 8H,  $\text{CH}_2(5, 4, 3, 2)$ ), 3.78 (d, 4H,  $J= 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2(14)$ ), 4.28 (d, 4H,  $J= 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2(14)$ ), 4.39 (d, 2H,  $J= 12$  Hz,  $\text{CH}_2(6)$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 17.2 ( $\text{CH}_3(13)$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3(9)$ ), 46.5 ( $\text{C}(8)$ ), 49.9 ( $\text{C}(12)$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2(1)$ ), 64.4 ( $\text{CH}_2(6)$ ), 65.0 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 67.3 ( $\text{CH}_2(14)$ ), 69.0 ( $\text{CH}_2(2)$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 70.7 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 173.1 ( $\text{C}=\text{O}(11)$ ), 175.2 ( $\text{C}=\text{O}(11)$ ).

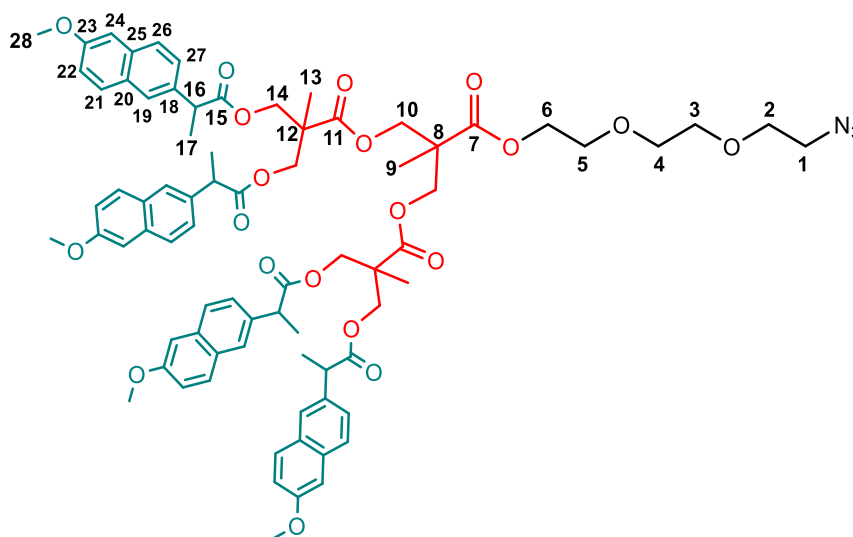
**Masas** (DART m/z): 524 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

### 5.8 Síntesis del dendrón conjugado con naproxeno 8

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **7** (0.200 g, 0.38 mmol) en 15 mL de diclorometano, enseguida se adicionó el naproxeno (0.422 g, 1.83 mmol) y la DPTS (0.539 g, 1.83 mmol). Una vez disueltos, se adicionó gota a gota 5 mL de una solución de DCC (0.567 g, 2.75 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo para después filtrar sobre celita. La solución de acetato de etilo se transfirió a un embudo de separación y se realizaron lavados con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por columna comenzando con una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2), (7:3) y (6:4). Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (0.304 g, 0.22 mmol) con un rendimiento del 58% (Esquema 8).



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



**Figura 8.** Compuesto 8.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.304 g, 0.22 mmol). 58%.

**UV-Vis** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm): 332, 318, 274, 237.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2936, 2102, 1731, 1632, 1605, 1505, 1484, 1461, 1418, 1392, 1375, 1324, 1262, 1229, 1216, 1121, 1089, 1060, 1028, 924, 891, 852, 811, 745, 662, 555, 522, 474.

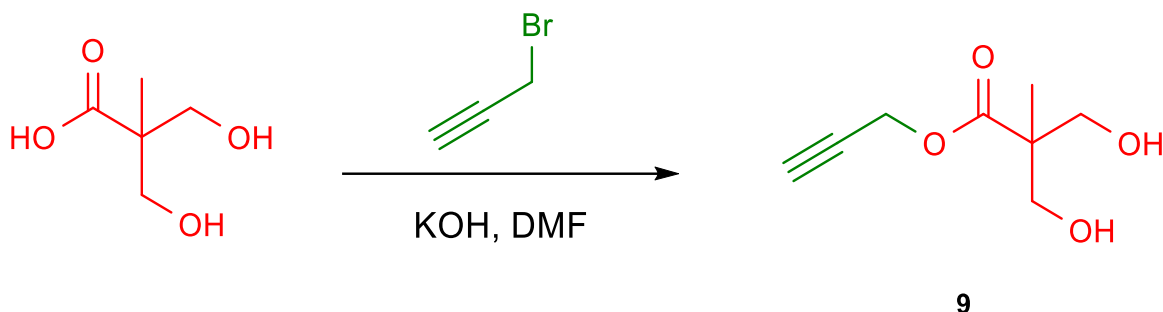
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 0.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>9</sub>)), 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>13</sub>)), 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>13</sub>)), 1.46-1.51 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 3.30-3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>1</sub>)), 3.53-3.55 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(<sub>5, 4, 3</sub>)), 3.56-3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>2</sub>)), 3.73-3.83 (m, 4H, CH(<sub>16</sub>)), 3.73-3.83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(<sub>10</sub>)), 3.89 (s, 12H, CH<sub>3</sub>(<sub>28</sub>)), 3.97-4.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(<sub>6</sub>)), 4.05-4.15 (m, 8H, CH<sub>2</sub>(<sub>14</sub>)), 7.07-7.67 (m, 24H, CH(<sub>18, 20, 21, 23, 25, 26</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 17.0 (CH<sub>3</sub>(<sub>9</sub>)), 17.6 (CH<sub>3</sub>(<sub>13</sub>)), 18.1 (CH<sub>3</sub>(<sub>17</sub>)), 45.3 (CH(<sub>16</sub>)), 46.2 (C(<sub>8</sub>)), 46.5 (C(<sub>12</sub>)), 50.7 (CH<sub>2</sub>(<sub>1</sub>)), 55.3 (CH<sub>2</sub>(<sub>2</sub>)), 64.2 (CH<sub>2</sub>(<sub>6</sub>)), 65.1 (CH<sub>2</sub>(<sub>10</sub>)), 65.6 (CH<sub>2</sub>(<sub>14</sub>)), 68.8 (CH<sub>2</sub>(<sub>2</sub>)), 70.1 (CH<sub>2</sub>(<sub>3</sub>)), 70.5 (CH<sub>2</sub>(<sub>4</sub>)), 70.7 (CH<sub>2</sub>(<sub>5</sub>)), 105.7 (CH(<sub>24</sub>)), 119.1 (CH(<sub>22</sub>)), 126.0 (CH(<sub>26</sub>)), 126.2 (CH(<sub>19</sub>)), 127.2 (CH(<sub>27</sub>)), 128.9 (C(<sub>20</sub>)), 129.3 (CH(<sub>21</sub>)), 133.8 (C(<sub>25</sub>)), 135.3 (C(<sub>18</sub>)), 157.7 (C(<sub>23</sub>)), 171.8 (C=O(<sub>15</sub>)), 172.0 (C=O(<sub>11</sub>)), 173.9 (C=O(<sub>7</sub>)).

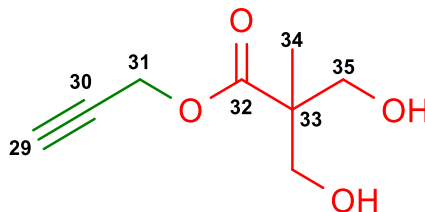
**Masas** (MALDI-TOF m/z): 1371 [M]<sup>+</sup>.

### 5.9 Síntesis del derivado de Bis-MPA con bromuro de propargilo 9

En un matraz de fondo redondo se disolvió el Bis-MPA (3.013 g, 22.46 mmol) en 15 mL de dimetilformamida (DMF). Una vez disuelto se adicionó el hidróxido de potasio (KOH) (1.435 g, 25.57 mmol) y se dejó en agitación constante a 100 °C por 1.5 horas. Posteriormente se agregó gota a gota el bromuro de propargilo (4.1 mL, 46.01 mmol) con un embudo de adición. La reacción se dejó agitando por 40 horas a una temperatura de 70 °C. Finalizada la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El producto se redisolvió en diclorometano y se realizaron lavados con salmuera (3 x 30 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente obteniéndose un líquido marrón (5.081 g, 29.50 mmol) con un rendimiento de 79 % (Esquema 9).



**Esquema 9.** Protección de Bis-MPA con bromuro de propargilo,  
**Compuesto 9.**



**Figura 9.** Compuesto 9.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.5.081 g, 29.50 mmol). 79%.

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

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

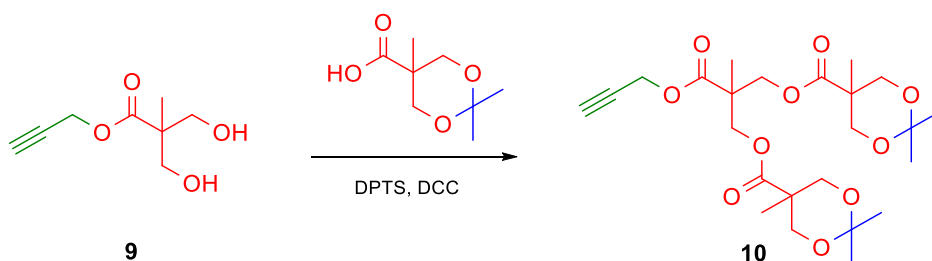
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>34</sub>)), 2.49 (t, 1H, *J*= 2.4 Hz, CH(<sub>29</sub>)), 2.99 (2H, OH), 3.71 (d, 2H, *J*= 11.2 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>35</sub>)), 3.89 (d, 2H, *J*= 11.2 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>35</sub>)), 4.74 (d, 2H, *J*= 2.4, CH<sub>2</sub>(<sub>31</sub>)).

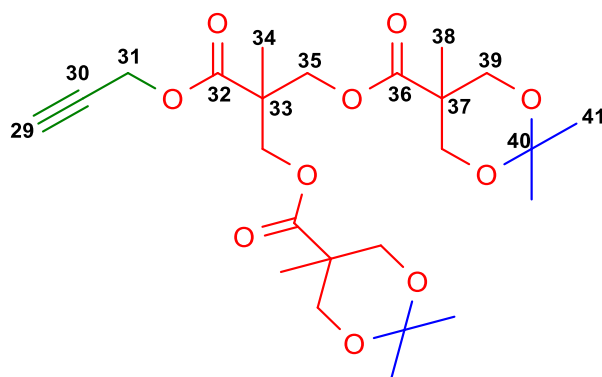
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 17.1 (CH<sub>3</sub>(<sub>34</sub>)), 49.4 (C(<sub>33</sub>)), 52.5 (CH<sub>2</sub>(<sub>31</sub>)), 67.7 (CH<sub>2</sub>(<sub>35</sub>)), 75.3 (CH(<sub>29</sub>)), 77.3 (C(<sub>30</sub>)), 175.1 (C=O(<sub>32</sub>)).

**Masas** (DART m/z): 173 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5.10 Síntesis del dendrón de segunda generación protegido 10

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **9** (0.620 g, 3.60 mmol), el compuesto **3** (1.251 g, 7.19 mmol) y la DPTS (2.118 g, 7.19 mmol) en 8 mL de diclorometano. Una vez disueltos, se adicionó gota a gota 5 mL de una solución de DCC (2.280 g, 11.05 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante una noche. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo para después filtrar sobre celita. La solución de acetato de etilo se transfirió a un embudo de separación y se realizaron lavados con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por columna comenzando con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1), (8:2) y finalmente con (7:3). Se obtuvo un sólido blanco (1.140 g, 2.35 mmol) con un rendimiento del 65 % (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntesis del compuesto **10**.**Figura 10.** Compuesto **10**.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (1.140 g, 2.35 mmol). 65%.

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.15 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(38)), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(34)), 1.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(41)), 1.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(41)), 2.46 (t, 1H, *J*= 4 Hz, CH(29)), 3.62 (d, 4H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(39)), 4.14 (d, 4H, *J*= 12 Hz, CH<sub>2</sub>(39)), 4.29-4.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(35)), 4.71 (d, 2H, *J*= 4 Hz, CH<sub>2</sub>(31)).

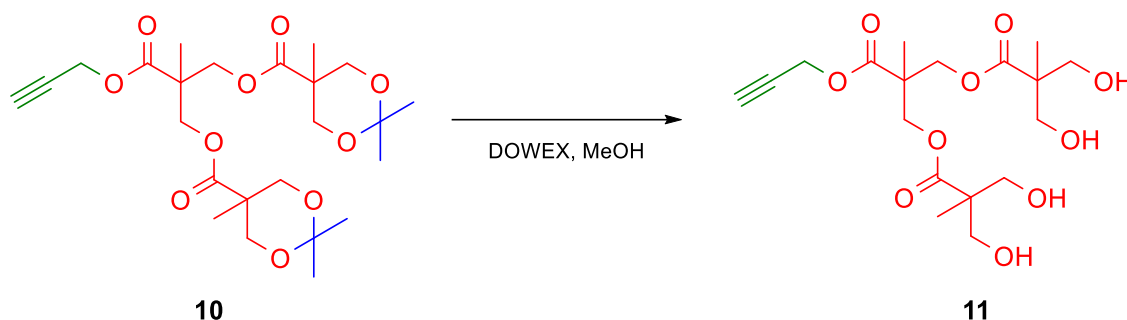
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 17.7 (CH<sub>3</sub>(38)), 18.6 (CH<sub>3</sub>(34)), 22.3 (CH<sub>3</sub>(41)), 25.1 (CH<sub>3</sub>(41)), 42.1 (C(33)), 46.9 (C(37)), 52.8 (CH<sub>2</sub>(31)), 65.3 (CH<sub>2</sub>(39)), 66.1 (CH<sub>2</sub>(35)), 75.4 (C(30)), 77.3 (CH(29)), 98.2 (C(40)), 171.9 (C=O(36)), 173.6 (C=O(32)).

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

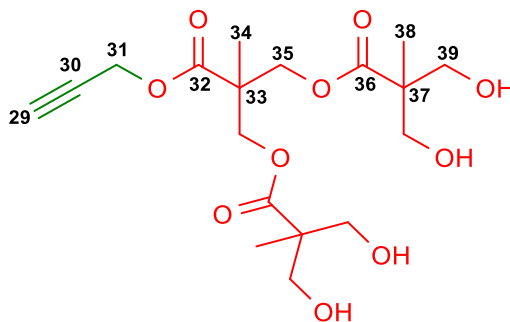
**5.11 Desprotección del dendrón de segunda generación 11**

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.770 g, 1.59 mmol) en 20 mL de metanol, posteriormente se adicionó 300 mg de resina DOWEX® 50WX8. La reacción se dejó bajo agitación constante por 12 h a 50 °C. La reacción

fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizado el tiempo de reacción se filtró la resina y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Una vez seco el producto, se purificó por columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano (7:3) y posteriormente con acetato de etilo. Se obtuvo un líquido amarillo (0.600 g, 1.48 mmol) con un rendimiento del 93 % (Esquema 11).



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



**Figura 11.** Compuesto 11.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.600 g, 1.48 mmol). 93%.

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

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3480, 3397, 3301, 3257, 2982, 2942, 2889, 2852, 2124, 1716, 1628, 1531, 1481, 1458, 1424, 1363, 1333, 1290, 1232, 1209, 1154, 1127, 1064, 1018, 1005, 958, 936, 909, 893, 872, 781, 720, 670.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(<sub>38</sub>)), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(<sub>34</sub>)), 2.50 (t, 1H, *J*= 2.4 Hz, CH(<sub>29</sub>)), 3.44 (1H, OH), 3.67 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)), 3.70 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)), 3.80 (d, 2H, *J*= 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)), 3.82 (d, 2H, *J*= 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>(<sub>39</sub>)),

4.27 (d, 2H,  $J= 10.8$  Hz,  $\text{CH}_2(35)$ ), 4.43 (d, 2H,  $J= 10.8$  Hz,  $\text{CH}_2(35)$ ), 4.73 (d, 2H,  $J= 2.4$  Hz,  $\text{CH}_2(31)$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 17.2 ( $\text{CH}_3(38)$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3(34)$ ), 46.5 ( $\text{C}(33)$ ), 49.8 ( $\text{C}(37)$ ), 52.9 ( $\text{CH}_2(31)$ ), 64.8 ( $\text{CH}_2(39)$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2(35)$ ), 75.6 ( $\text{C}(30)$ ), 77.4 ( $\text{CH}(29)$ ), 172.3 ( $\text{C}=\text{O}(36)$ ), 175.2 ( $\text{C}=\text{O}(32)$ ).

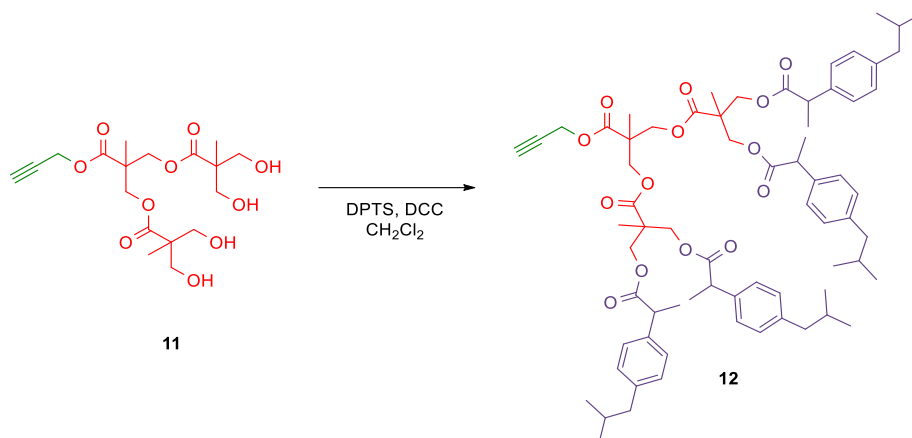
**Masas** (DART  $m/z$ ): 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 5.12 Síntesis del dendrón de segunda generación conjugado con ibuprofeno

### 12

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **11** (0.143 g, 0.35 mmol) en 10 mL de diclorometano, enseguida se adicionó el Ibuprofeno (0.350 g, 1.70 mmol) y la DPTS (0.500 g, 1.70 mmol). Una vez disueltos, se adicionó gota a gota 5 mL de una solución de DCC (0.525 g, 2.54 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo para después filtrar sobre celita. La solución de acetato de etilo se transfirió a un embudo de separación y se realizaron lavados con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por columna comenzando con una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2). Se obtuvo un aceite ligeramente amarillo (0.318 g, 0.27 mmol) con un rendimiento del 78 % (Esquema 12).





Esquema 12. Síntesis del compuesto 12.

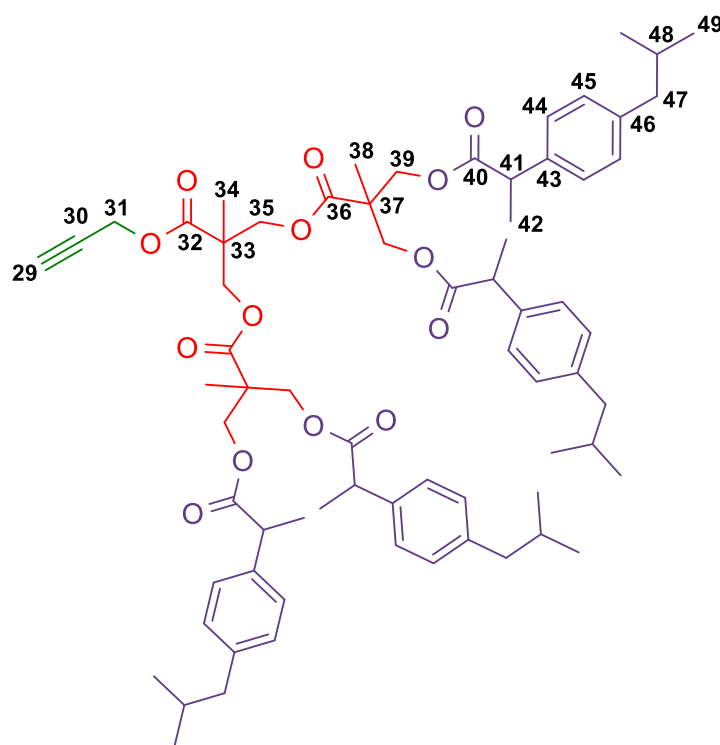


Figura 12. Compuesto 12.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.318 g, 0.27 mmol). 78%.

**UV-Vis** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm): 418, 265, 243, 349.

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2930, 2868, 2159, 2029, 1976, 1736, 1512, 1464, 1366, 1319, 1234, 1200, 1150, 1123, 1093, 1069, 1013, 932, 882, 848, 799, 776, 672, 634, 547.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 0.87-0.99 (m, 33H,  $\text{CH}_3(49, 38, 34)$ ), 1.42-1.45 (m, 12H,  $\text{CH}_3(42)$ ), 1.83 (m, 4H,  $\text{CH}(48)$ ), 2.42-2.44 (m, 8H,  $\text{CH}_2(47)$ ), 2.42-2.44 (m, 1H,  $\text{CH}(29)$ ), 3.59-3.67 (m, 4H,  $\text{CH}(41)$ ), 3.95-4.14 (m, 4H,  $\text{CH}_2(39, 35)$ ), 4.61-4.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2(31)$ ), 7.04-7.13 (m, 16H,  $\text{CH}(44, 45)$ ).

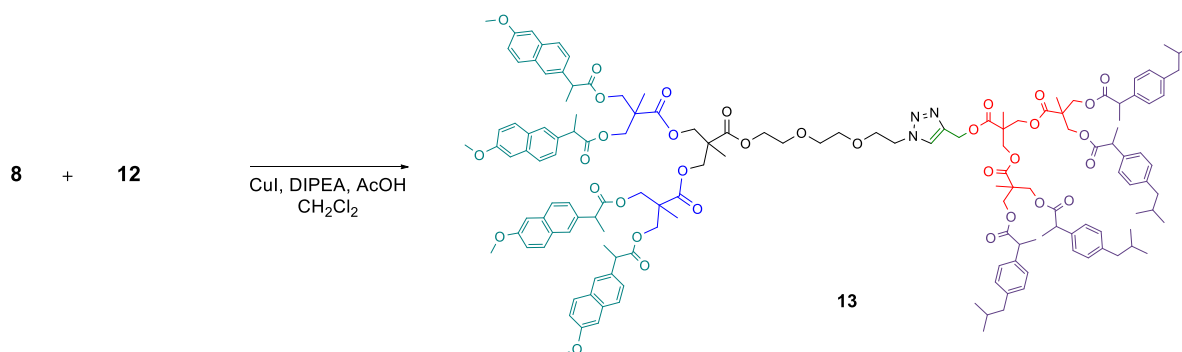
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 17.5 ( $\text{CH}_3(38)$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3(42)$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3(34)$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3(49)$ ), 30.3 ( $\text{CH}(48)$ ), 45.0 ( $\text{CH}(41)$ ), 45.1 ( $\text{CH}_2(47)$ ), 46.5 ( $\text{C}(37)$ ), 46.6 ( $\text{C}(33)$ ), 52.8 ( $\text{CH}_2(31)$ ), 64.9-65.6 ( $\text{CH}_2(35, 39)$ ), 75.6 ( $\text{C}(30)$ ), 77.3 ( $\text{CH}(29)$ ), 127.3 ( $\text{CH}(45)$ ), 129.4 ( $\text{CH}(44)$ ), 137.5 ( $\text{C}(48)$ ), 140.7 ( $\text{C}(43)$ ), 171.7 ( $\text{C}=\text{O}(36)$ ), 171.8-172.0 ( $\text{C}=\text{O}(40)$ ), 174.0 ( $\text{C}=\text{O}(32)$ ).

**Masas** (MALDI-TOF  $m/z$ ): 1.79.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

### 5.13 Síntesis del dendrímero tipo Janus con ibuprofeno y naproxeno en la periferia 13

En un matraz de fondo redondo se disolvió el yoduro de cobre (I) (0.002 g, 0.010 mmol) en 3 mL de diclorometano. Enseguida se adicionó el ácido acético glacial (0.0012 mL, 0.022 mmol) y la *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA) (0.004 mL, 0.022 mmol). Por otro lado, se mezclaron los dendrones **8** y **12** en 3 mL de diclorometano y posteriormente se adicionaron gota a gota al matraz de reacción. La reacción se dejó bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se fue monitoreando por cromatografía en placa fina. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa fina (TLC). Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en 10 mL de acetato de etilo. Posteriormente se realizaron lavados con una solución de amoníaco acuoso al 5% (4 x 5 mL) y con salmuera (2 x 10 mL). Se colectó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de hexano/acetato

de etilo (6:4). Se obtuvo un líquido viscoso de color amarillo con un rendimiento del 24%.



Esquema 13. Síntesis del compuesto 13.

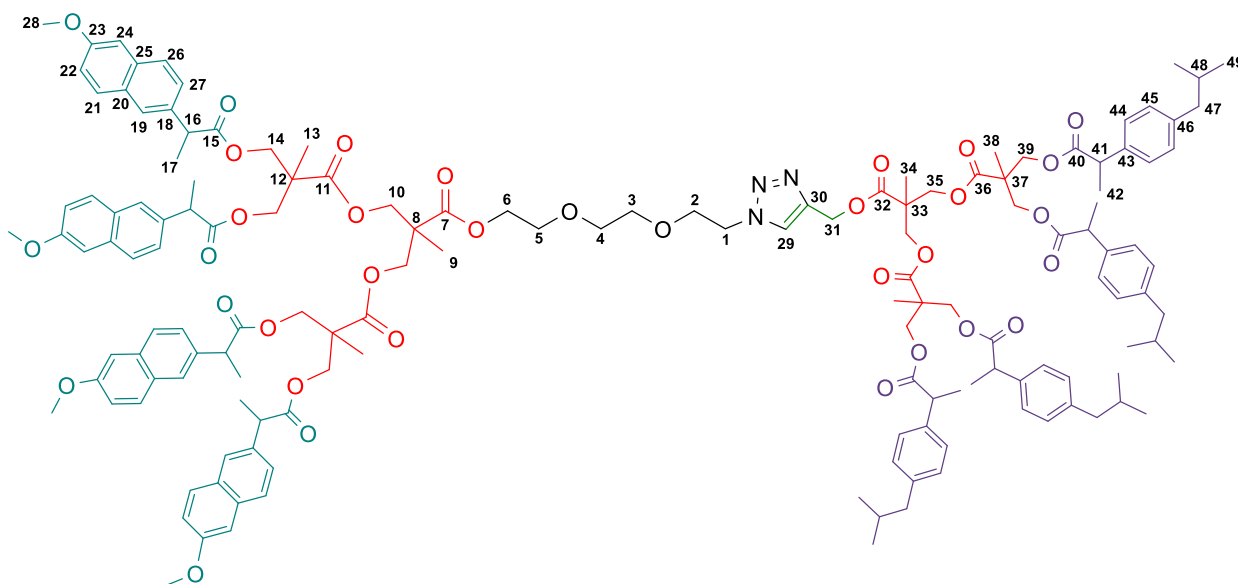


Figura 13. Compuesto 13.

**Aspecto físico:** Líquido ligeramente amarillo.

**Rendimiento:** (0.318 g, 0.27 mmol). 24%

**UV-Vis** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm): 349, 332, 300, 264, 257, 237.

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2931, 2869, 1731, 1633, 1605, 1505, 1462, 1420, 1392, 1375, 1323, 1294, 1262, 1231, 1194, 1145, 1131, 1091, 1060, 1029, 925, 893, 853, 813, 731, 662, 548, 530, 474.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 0.71-0.87 (m, 42H,  $\text{CH}_3(49, 38, 34, 9, 13)$ ), 1.33-1.43 (m, 24H,  $\text{CH}_3(17, 42)$ ), 1.74 (m, 4H,  $\text{CH}(48)$ ), 2.34 (d, 8H,  $J= 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2(47)$ ), 3.39-3.58 (m, 8H,  $\text{CH}_2(1, 2, 3, 5)$ ), 3.65-3.75 (m, 4H,  $\text{CH}(16)$ ), 3.65-3.75 (m, 4H,  $\text{CH}_2(10)$ ), 3.80 (s, 12H,  $\text{CH}_3(28)$ ), 3.85-4.07 (m, 4H,  $\text{CH}_2(10)$ ), 4.35 (t, 2H,  $J= 5$  Hz,  $\text{CH}_2(6)$ ), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2(31)$ ), 6.95-7.60 (m, 41H,  $\text{CH}(19, 21, 22, 24, 26, 27, 44, 45, 29)$ ).

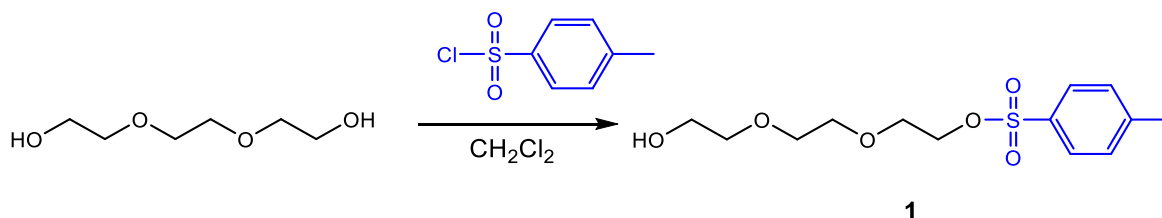
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 17.0 ( $\text{CH}_3(9)$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3(34)$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3(38)$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3(13)$ ), 18.1-18.2 ( $\text{CH}_3(17, 42)$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3(49)$ ), 30.3 ( $\text{CH}(48)$ ), 44.9-45.3 ( $\text{CH}(16, 41)$ ), 45.1 ( $\text{CH}_2(47)$ ), 46.3 ( $\text{C}(8)$ ), 46.4 ( $\text{C}(12)$ ), 46.5 ( $\text{C}(33, 37)$ ), 50.2 ( $\text{CH}_2(1)$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3(28)$ ), 58.4 ( $\text{CH}_2(31)$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2(6)$ ), 64.8 ( $\text{CH}_2(10)$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2(35)$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2(14)$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2(39)$ ), 68.8 ( $\text{CH}_2(2)$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2(3)$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2(4)$ ), 70.5 ( $\text{CH}_2(5)$ ), 105.7 ( $\text{CH}(24)$ ), 119.1 ( $\text{CH}(22)$ ), 125.1 ( $\text{CH}(29)$ ), 126.0 ( $\text{CH}(26)$ ), 126.3 ( $\text{CH}(19)$ ), 127.3 ( $\text{CH}(45, 27)$ ), 129.0 ( $\text{C}(20)$ ), 129.3 ( $\text{CH}(21)$ ), 129.4 ( $\text{CH}(44)$ ), 133.8 ( $\text{C}(25)$ ), 135.3 ( $\text{C}(18)$ ), 137.4 ( $\text{C}(46)$ ), 140.7 ( $\text{C}(43)$ ), 141.9 ( $\text{C}(30)$ ), 157.8 ( $\text{C}(23)$ ), 171.8-174.0 ( $\text{C}=\text{O}(32, 36, 40, 7, 11, 15)$ ).

**Masas** (DART m/z): 2533.02 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

# **Capítulo 6. Análisis y discusión de resultados**

### 6.1 Síntesis del tosilato de trietilenglicol 1

La síntesis del dendrímero comenzó con la tosilación de uno de los grupos hidroxilo de trietilenglicol mediante la adición de cloruro de *p*-toluensulfonilo en diclorometano (Esquema 1).



**Esquema 1.** Síntesis del tosilato del trietilenglicol **1**.

Una vez que se purificó el compuesto **1**, se caracterizó por  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 1), en el espectro se observa; un singulete a 2.45 ppm que se asignó a los hidrógenos del metilo presente en el anillo aromático, a 2.63 ppm una señal ancha que corresponde al grupo hidroxilo **OH**, de 3.56 a 3.58 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos del grupo metileno **2**, a 3.61 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos de los metilenos **3** y **4**, de 3.69 a 3.72 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **5** y **6**, de 4.16 a 4.18 ppm un multiplete correspondiente a los hidrógenos del metileno **1**. Finalmente, a 7.35 ppm y 7.80 ppm se observan dos dobletes, con constantes de acoplamiento de  $J = 8$  Hz, correspondientes a los protones **9** y **8** respectivamente.

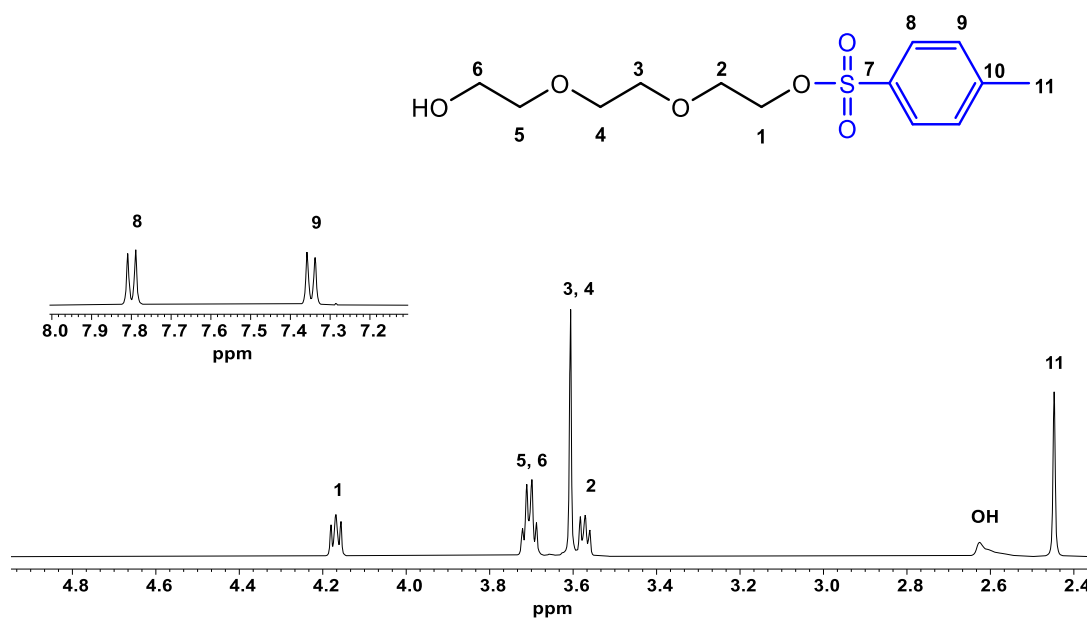
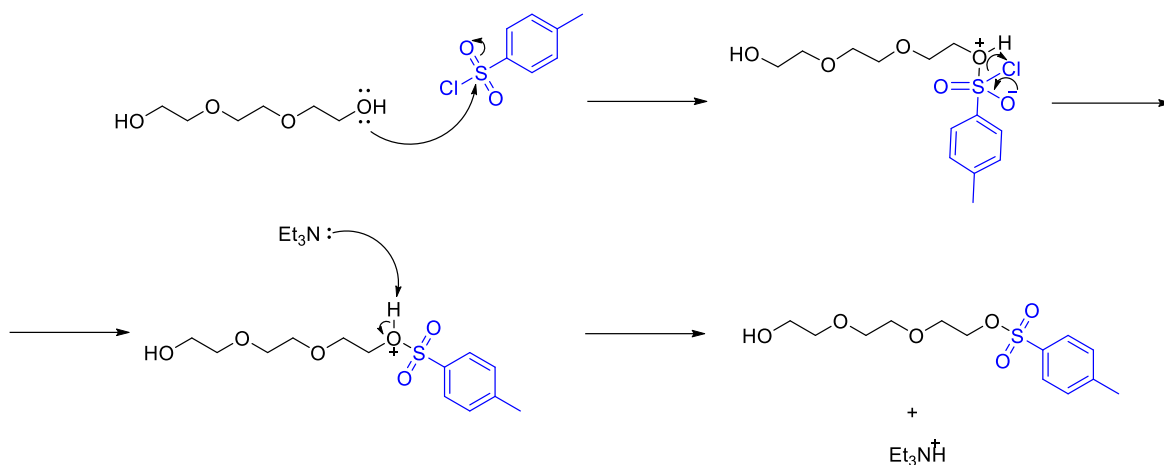


Figura 1. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto 1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

### Mecanismo de reacción

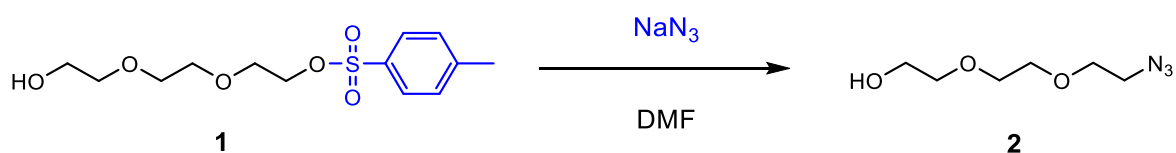
La reacción inicia con la adición nucleofílica de uno de los grupos hidroxilo al átomo de azufre del cloruro de *p*-toluensulfonilo desplazando los electrones  $\pi$  del enlace S-O al átomo de oxígeno. La carga negativa del oxígeno pasa a formar nuevamente el doble enlace S=O y a su vez, el grupo cloro sale como grupo saliente. Posteriormente, la trietilamina abstrae un protón heterolíticamente generando la carga neutra al átomo de oxígeno generando el trietilenglicol monotosilado (Esquema 2).



Esquema 2. Mecanismo de reacción.

## 6.2 Síntesis del azida de trietilenglicol 2

Después de obtener el derivado de trietilenglicol monotosilado **1**, se procedió a la sustitución del grupo tosilo por un grupo azida mediante una reacción tipo  $S_N2$ . Para esto, se adicionó azida de sodio al compuesto **1** en DMF (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del compuesto 2.

Una vez purificado el compuesto **2**, se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 2), en el espectro se observa; a 2.37 ppm una señal ancha que corresponde al protón del grupo **OH**, a 3.39 ppm y 3.61 ppm dos tripletes correspondientes a los hidrógenos de los metilenos **1** y **2**, con una constante de acoplamiento de  $J= 4$  Hz respectivamente. De 3.67 a 3.70 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **3**, **4** y **5** y finalmente a 3.73 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento de 4 Hz correspondiente a los hidrógenos del metileno **6**.



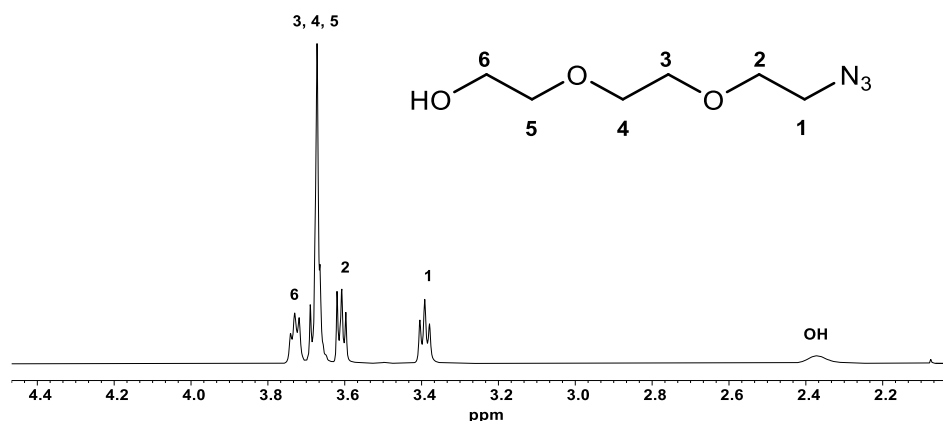
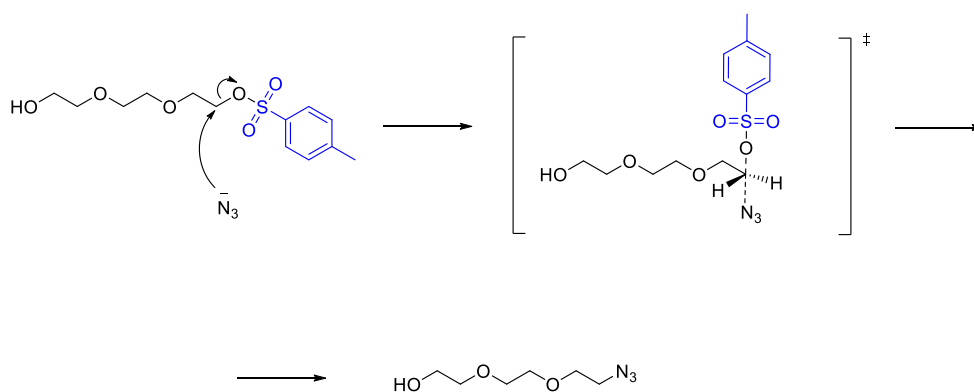


Figura 2. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **2** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

### Mecanismo de reacción

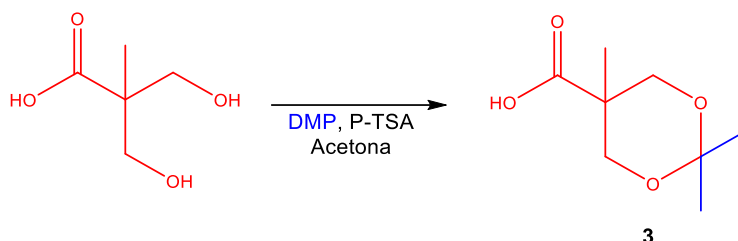
Inicialmente ocurre un ataque nucleofílico del grupo azida al carbono adyacente al grupo tosilo formando el complejo activado con la formación del enlace carbono-azida y el rompimiento del enlace carbono-oxígeno dando lugar al derivado de trietilenglicol con un grupo azida (Esquema 4).



Esquema 4. Mecanismo de reacción.

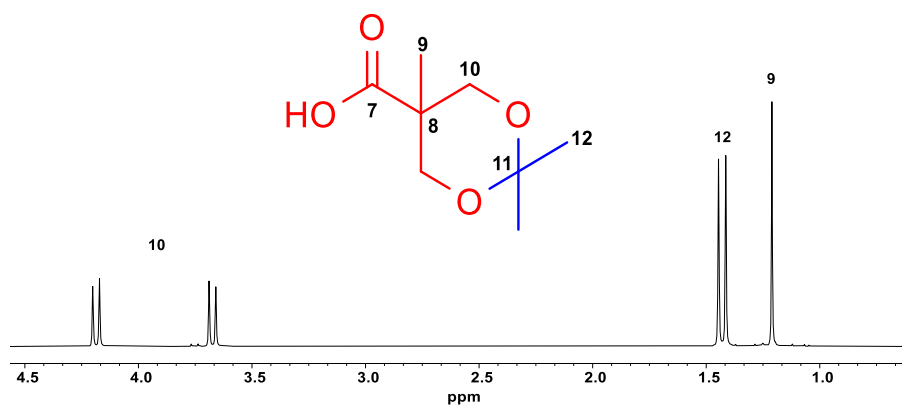
### 6.3 Síntesis de Bis-MPA protegido 3

Por otra parte, se realizó la reacción de protección de Bis-MPA con el 2,2-dimetoxipropano (DMP) en acetona y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador (Esquema 5).



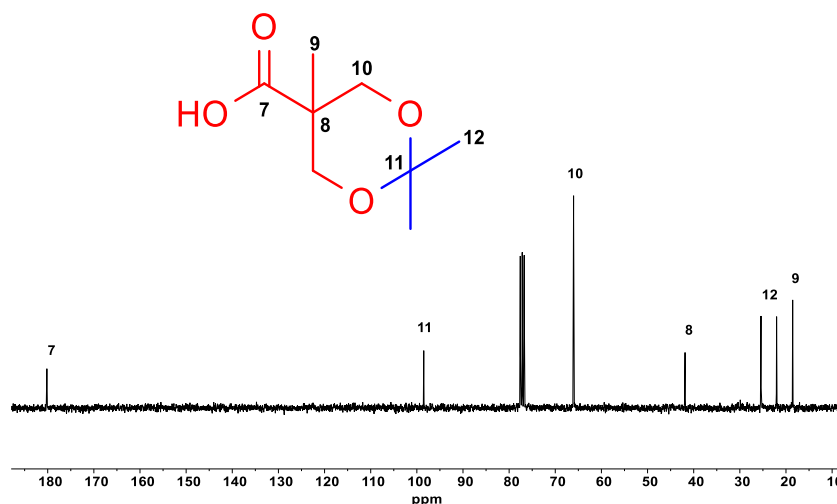
**Esquema 5.** Síntesis de Bis-MPA protegido **3**.

Una vez purificado el compuesto **3**, se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$ , en el espectro se observa; a 1.21 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos del grupo metilo **9**, a 1.41 ppm y 1.45 ppm dos singuletes que corresponden a los hidrógenos de los grupos metilo **12** y finalmente se observan dos dobletes a 3.67 ppm y 4.18 ppm correspondientes a los hidrógenos de los grupos metileno **10**, con una constante de acoplamiento  $J= 12$  Hz.



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

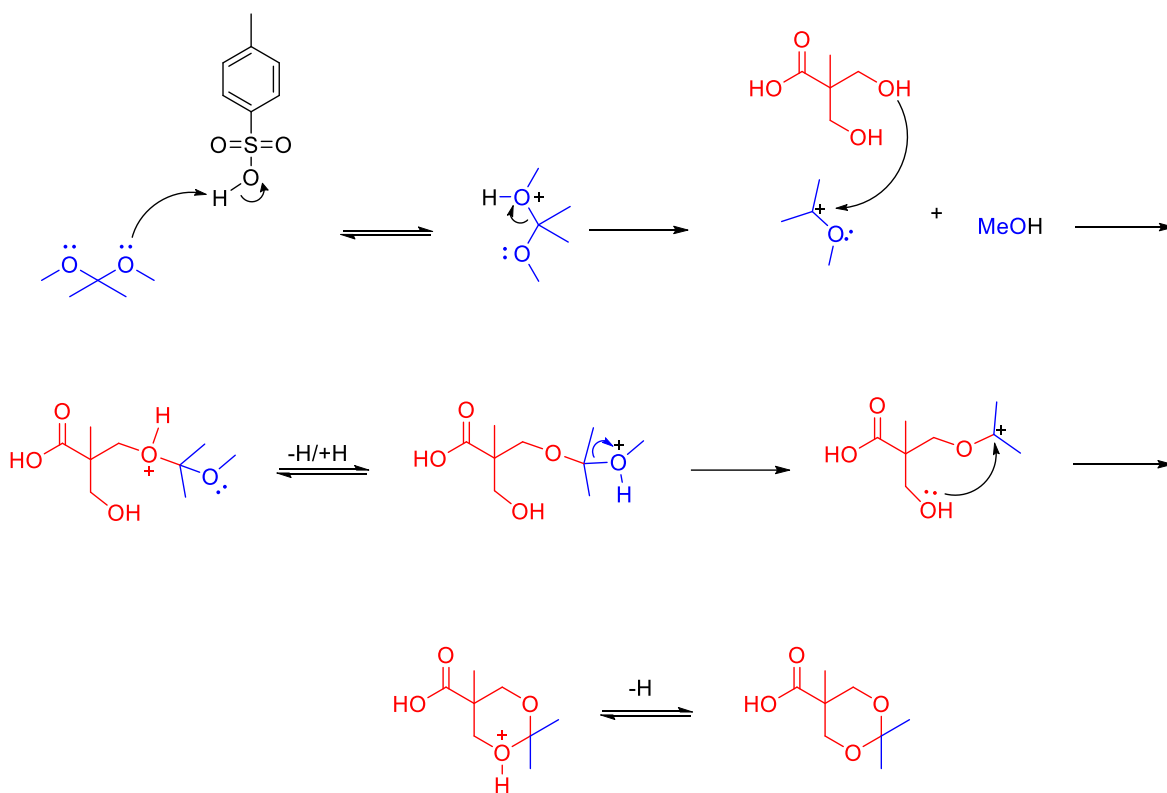
Por otra parte, también se caracterizó por  $^{13}\text{C}$ -RMN (Figura 4). En el espectro se observa; una señal a 18.5 ppm que corresponde al carbono del metilo **9**, a 22.0 ppm y 25.4 ppm dos señales correspondientes a los carbonos de los metilos **12**, a 41.9 ppm una señal correspondiente al carbono tetrasustituido **8**, a 66.0 ppm una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos **10**, a 98.5 ppm una señal correspondiente al carbono tetrasustituido **8** y finalmente a 180.2 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo **7**.



**Figura 4.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del Bis-MPA protegido **3** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

### Mecanismo de reacción

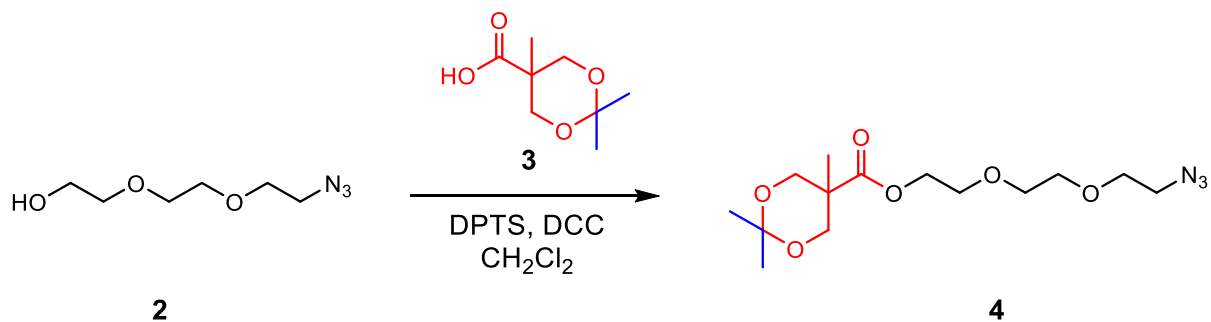
El ácido *p*-toluensulfónico dona un protón a un grupo metoxi del DMP generando una carga positiva al átomo de oxígeno volviéndolo más electronegativo, dando paso a la formación de un carbocatión secundario estabilizado y metanol como subproducto. Enseguida se da el ataque nucleofílico de uno de los grupos hidroxilo de Bis-MPA al carbocatión secundario, posteriormente se da una transferencia de protón y nuevamente se genera un carbocatión secundario liberando otra molécula de metanol. El grupo hidroxilo remanente en la molécula de Bis-MPA forma un enlace con el átomo de carbono con carga positiva generando el Bis-MPA protegido con un átomo de hidrógeno que finalmente es removido por el *p*-toluensulfonato (Esquema 6).



Esquema 6. Mecanismo de reacción.

#### 6.4 Síntesis del derivado de trietilenglicol con Bis-MPA 4

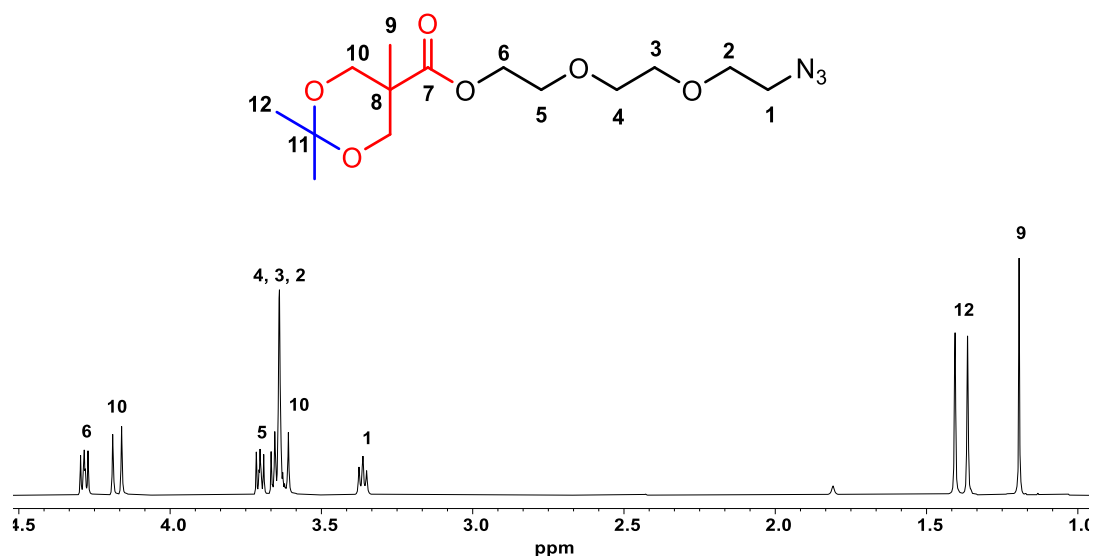
El compuesto 4 se obtuvo a partir de los compuestos 2 y 3, se hicieron reaccionar mediante una esterificación de Steglich. Para esto se empleó DCC y DPTS como catalizador en diclorometano.



Esquema 7. Síntesis del compuesto 4.

Una vez purificado el compuesto 4, se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 5) en el espectro se observa; a 1.19 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos del

metilo en la posición **9**, dos singuletes a 1.36 ppm y 1.41 ppm que corresponden a los hidrógenos de los metilos en la posición **12**, de 3.35 a 3.38 ppm un multiplete correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno **1**, un multiplete de 3.61 a 3.67 ppm correspondientes a los hidrógenos de la cadena de trietilenglicol **2**, **3**, **4** y a los hidrógenos del metilenos en la posición **10** del Bis-MPA. De 3.69 a 3.72 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos del metileno unido al oxígeno en la posición **5**, a 4.17 ppm un doblete correspondiente a los hidrógenos del Bis-MPA **10**, con una constante de acoplamiento  $J = 12$  Hz. Finalmente, a 4.30 ppm se observa un multiplete asignado a los hidrógenos del metileno-O adyacente al éster **6**.

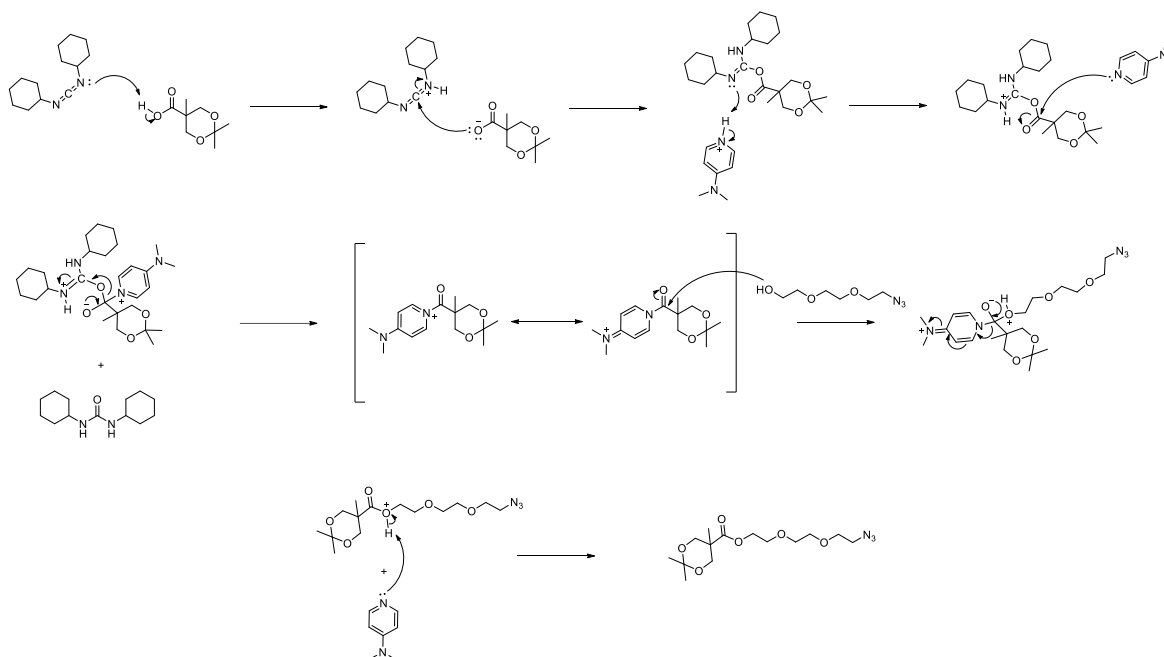


**Figura 5.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **4** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

### Mecanismo de reacción

La esterificación de Steglich inicia con la desprotonación del grupo ácido, en este caso, la DCC adquiere el protón del Bis-MPA. En el siguiente paso, se da el ataque nucleofílico del anión de Bis-MPA al carbono de DCC, enseguida se protona el

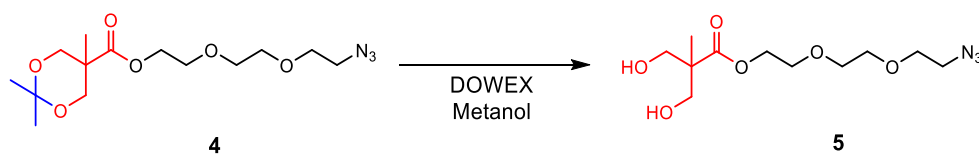
átomo de nitrógeno con el hidrógeno ácido de la DPTS. Una vez que se activa el ácido con DCC, la DMAP se adiciona al carbonilo de Bis-MPA lo que genera que se libere la DCU y el Bis-MPA activado con la DMAP. A continuación se genera una reacción de adición del grupo hidroxilo del derivado de trietilenglicol al carbonilo de la especie activa formando el enlace éster, finalmente el protón es removido para generar al compuesto **4**.



Esquema 8. Mecanismo de reacción.

### 6.5 Desprotección del derivado de trietilenglicol con Bis-MPA **5**

El compuesto **5** se obtuvo al desproteger el cetal **4** para lo cual se adicionó metanol y una resina de intercambio DOWEX (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis del compuesto **5**.

Una vez purificado el compuesto **5**, primero se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 6). En el espectro se puede observar; a 1.09 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos del grupo metilo **9**, a 3.09 ppm una señal ancha que corresponde al

protón del grupo hidroxilo **OH**, de 3.37 a 3.39 ppm un multiplete correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno adyacente al grupo azida **1**, de 3.63 a 3.65 ppm se observa un multiplete correspondiente a los hidrógenos de los grupos metileno de la cadena de trietilenglicol **2**, **3** y **4**, de 3.69 a 3.72 ppm un multiplete que corresponde a dos hidrógenos del metileno de la cadena de trietilenglicol **5** y a los hidrógenos de los metilenos en la posición **10**, a 3.81 ppm un doblete correspondiente a los dos hidrógenos del metileno en la posición **10**, con una constante de acoplamiento  $J = 12$  Hz, finalmente se observa un multiplete de 4.31 a 4.34 ppm que corresponde a los hidrógenos del grupo metileno adyacente al grupo éster **6**.

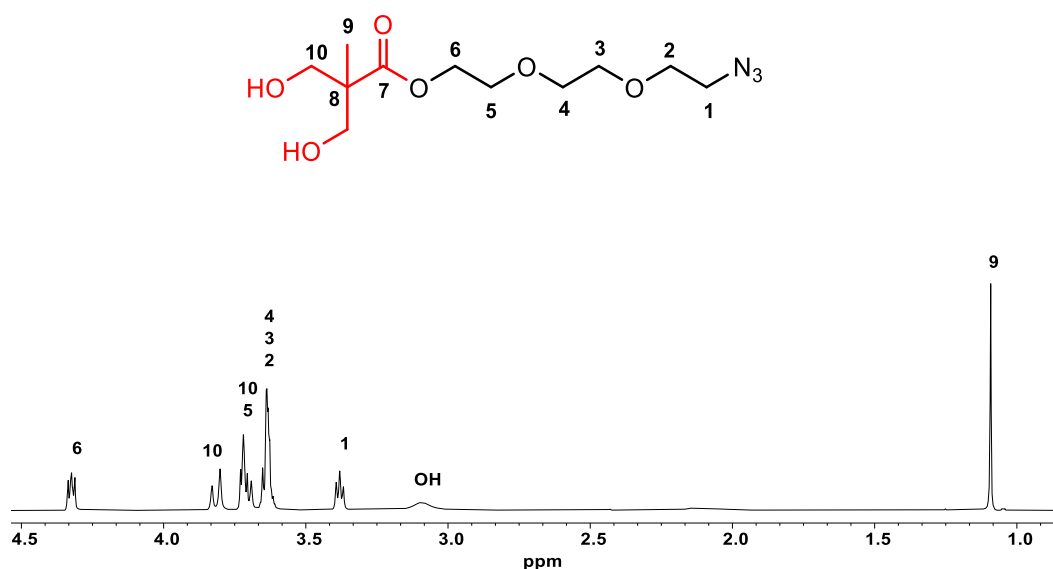
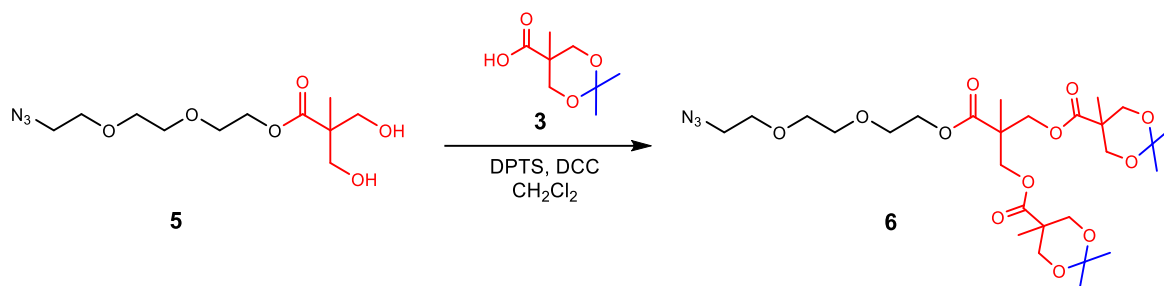


Figura 6. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **5** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

## 6.6 Síntesis del dendrón de segunda generación **6**

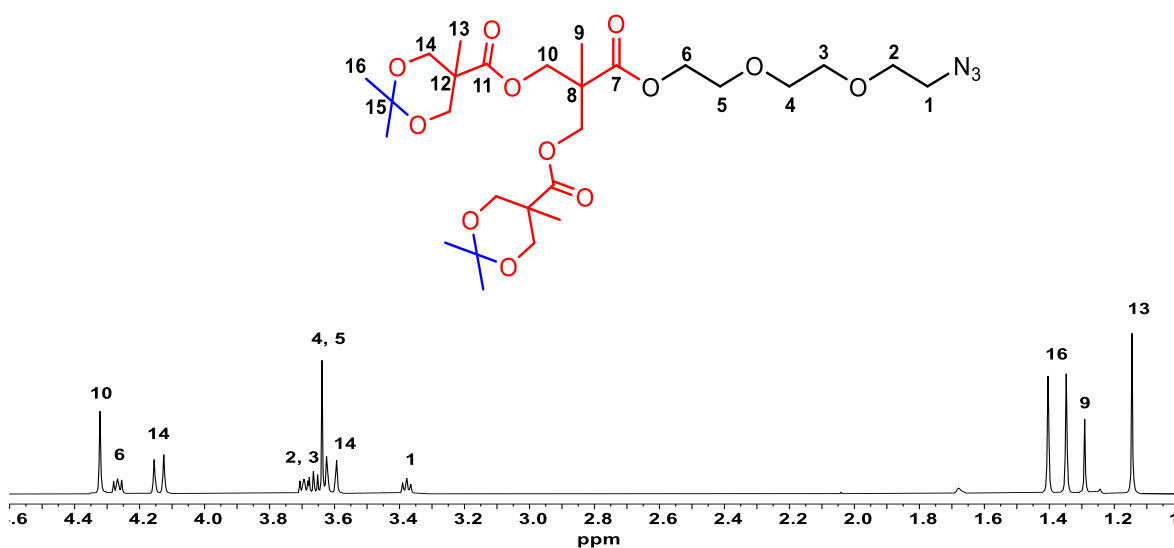
El compuesto **6** se obtuvo mediante una esterificación de Steglich entre el compuesto **3** y el compuesto **5**. (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del compuesto 6.

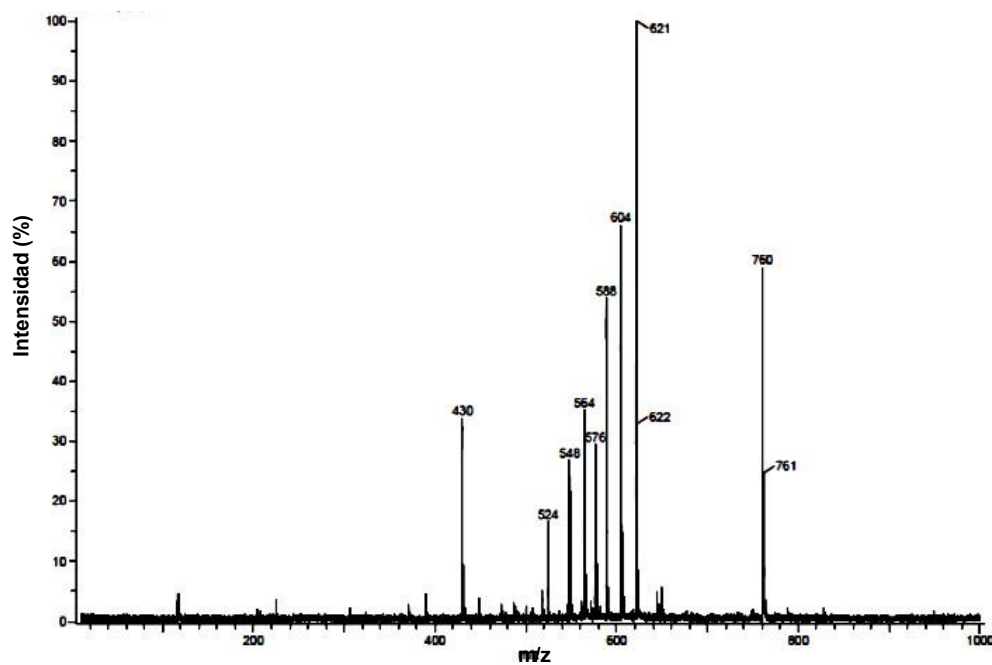
Una vez purificado el compuesto 6, se caracterizó primero por <sup>1</sup>H-RMN (Figura 7). En el espectro se pueden observar: a 1.15 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos de los metilos 13, a 1.29 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos de los metilos 9, dos singuletes a 1.35 ppm y a 1.40 ppm correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo 16. Un multiplete de 3.37 a 3.39 ppm asignado a los hidrógenos del grupo metileno 1, a 3.60 ppm un doblete debido a los hidrógenos de los metilenos provenientes del Bis-MPA 14, con una constante de acoplamiento  $J= 12$  Hz, de 3.62 a 3.71 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos provenientes de la cadena de trietilenglicol 2, 3, 4 y 5, a 4.14 ppm un doblete asignado a los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del Bis-MPA 14, con una constante de acoplamiento  $J= 12$  Hz, de 4.26 a 4.28 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos del grupo metileno adyacente al grupo éster 6, finalmente se observa un singulete que debido a los hidrógenos los grupos metileno unidos a oxígeno del Bis-MPA 10.





**Figura 7.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **6** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

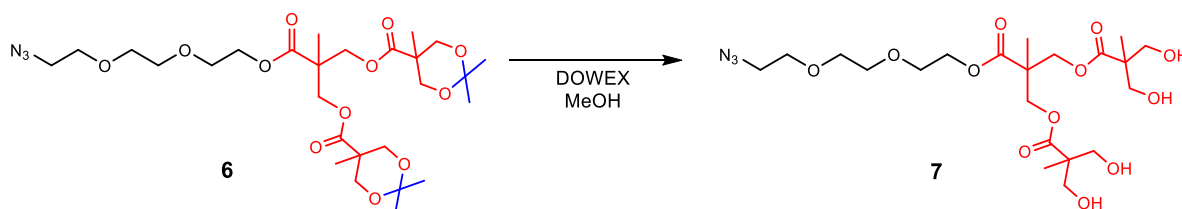
La obtención del compuesto **6** se confirmó por espectrometría de masas mediante ionización DART. En la figura 8 se muestra el espectro en donde se observa un pico a 604 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto **6**.



**Figura 8.** Espectro de masas DART del compuesto **6**.

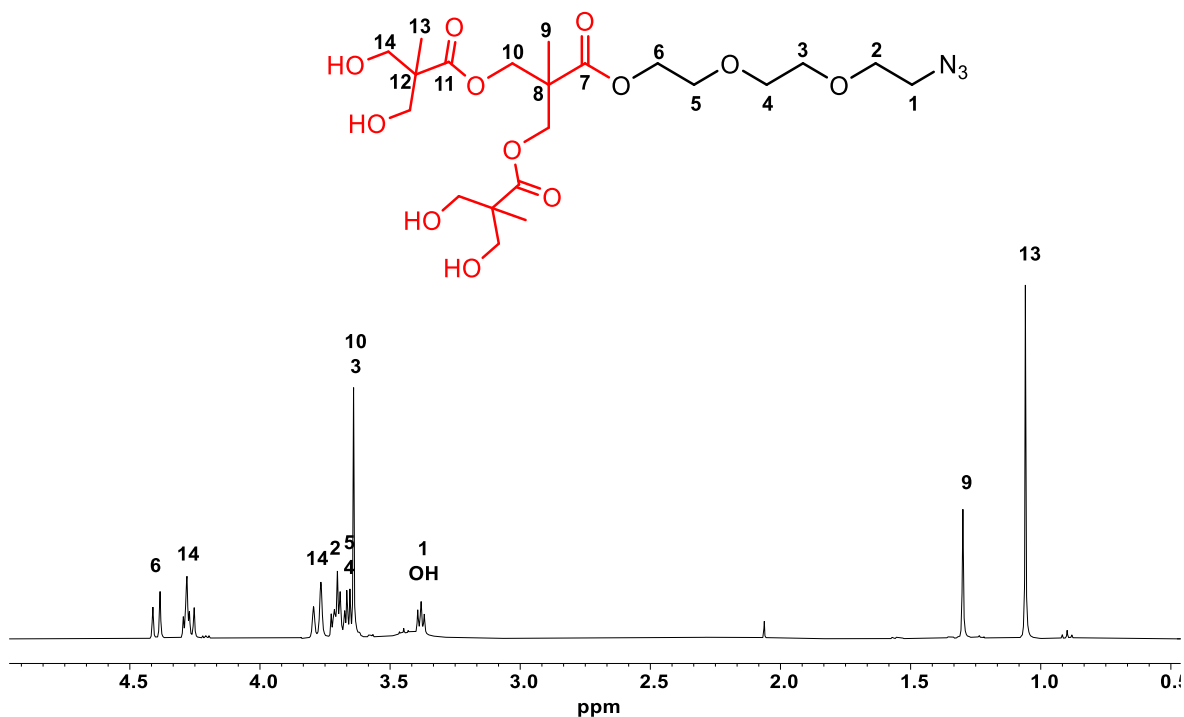
### 6.7 Desprotección del dendron de segunda generación 7

Una vez confirmada la obtención del compuesto **6** se procedió a desproteger los cetales y obtener el dendrón de segunda generación desprotegido (Compuesto **7**). Para esto, se adicionó metanol y se empleó una resina de intercambio iónico DOWEX (Esquema 11).



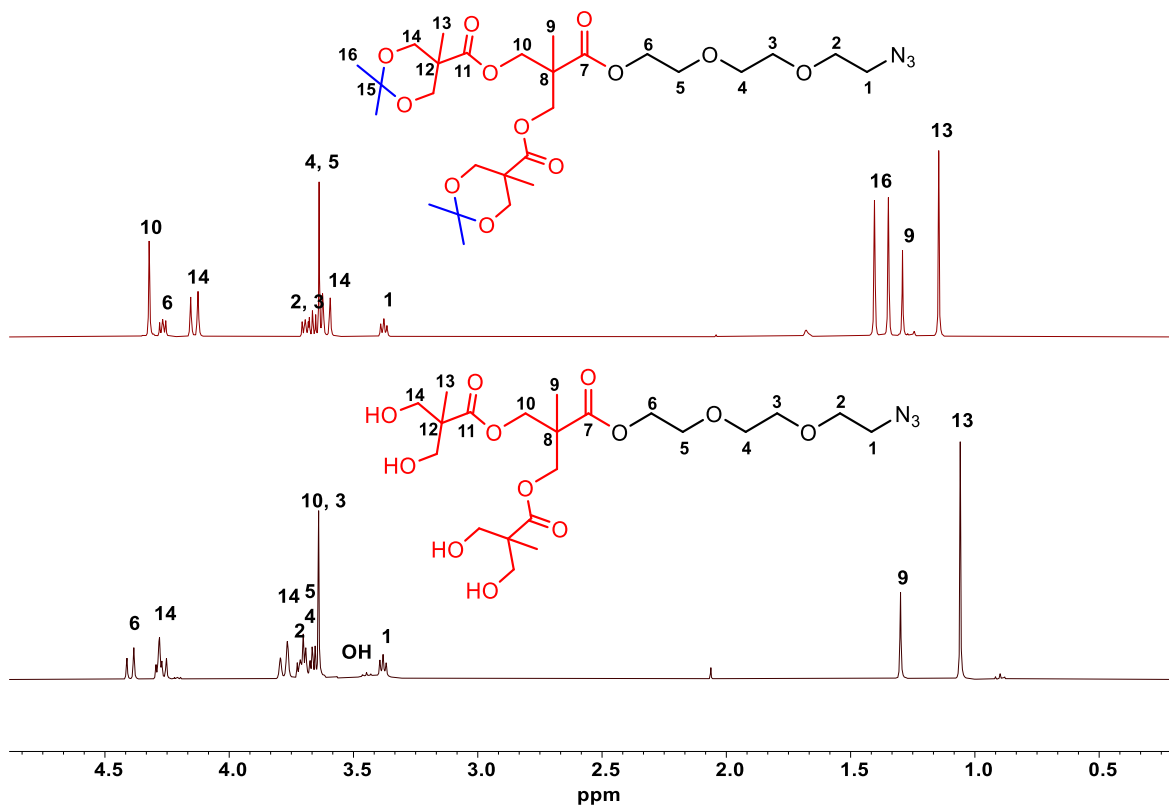
Esquema 11. Síntesis del compuesto 7.

El compuesto **7**, primero se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 9) en el espectro se observa; a 1.06 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos de los metilos **13** del Bis-MPA, a 1.30 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos **9** del Bis-MPA, de 3.36 a 3.48 ppm un multiplete asignado a los hidrógenos de los grupos **OH** y a los hidrógenos del grupo metileno adyacente al grupo azida **1**, de 3.64 a 3.73 ppm un multiplete debido a los hidrógenos de los metilenos **10** del Bis-MPA y a los hidrógenos de los metilenos de la cadena de trietilenglicol **2**, **3**, **4** y **5**, a 3.78 ppm y a 4.28 ppm dos dobletes signados a los hidrógenos de los grupos metilenos **14**, con una constante de acoplamiento  $J= 11.2$  Hz, respectivamente, finalmente a 4.39 ppm se observa un doblete que corresponde a los hidrógenos del metileno adyacente al grupo éster **6**, con una constante de acoplamiento  $J= 12$  Hz.



**Figura 9.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **7** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

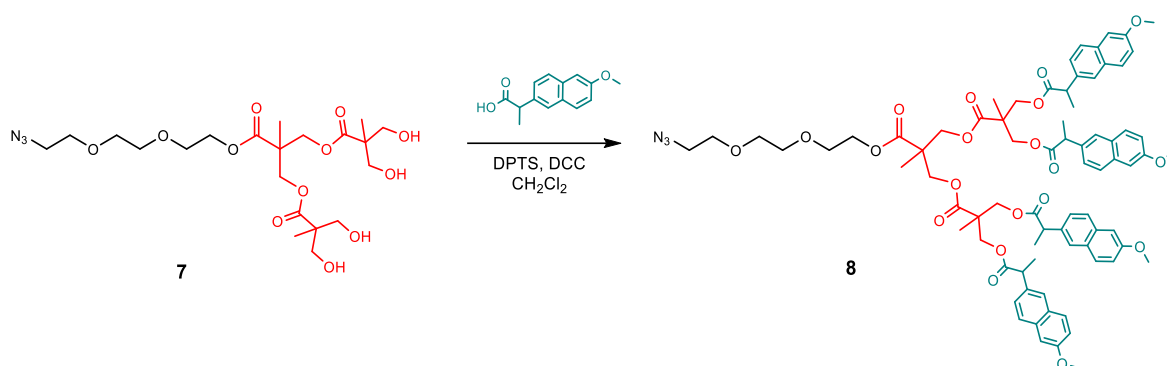
Como se muestra en la figura 10, se hizo una comparación entre los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **6** y del compuesto **7**, en donde ya no se observan los dos singuletes a 1.35 ppm y 1.40 ppm que correspondían a los hidrógenos de los metilos del Bis-MPA **16**, otro indicio que confirma la síntesis del compuesto **7** es la presencia de una señal ancha de 3.36 a 3.48 ppm que corresponde a los protones de los grupos hidroxilo **OH**.



**Figura 10.** Comparación de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **7** con el del compuesto **6** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

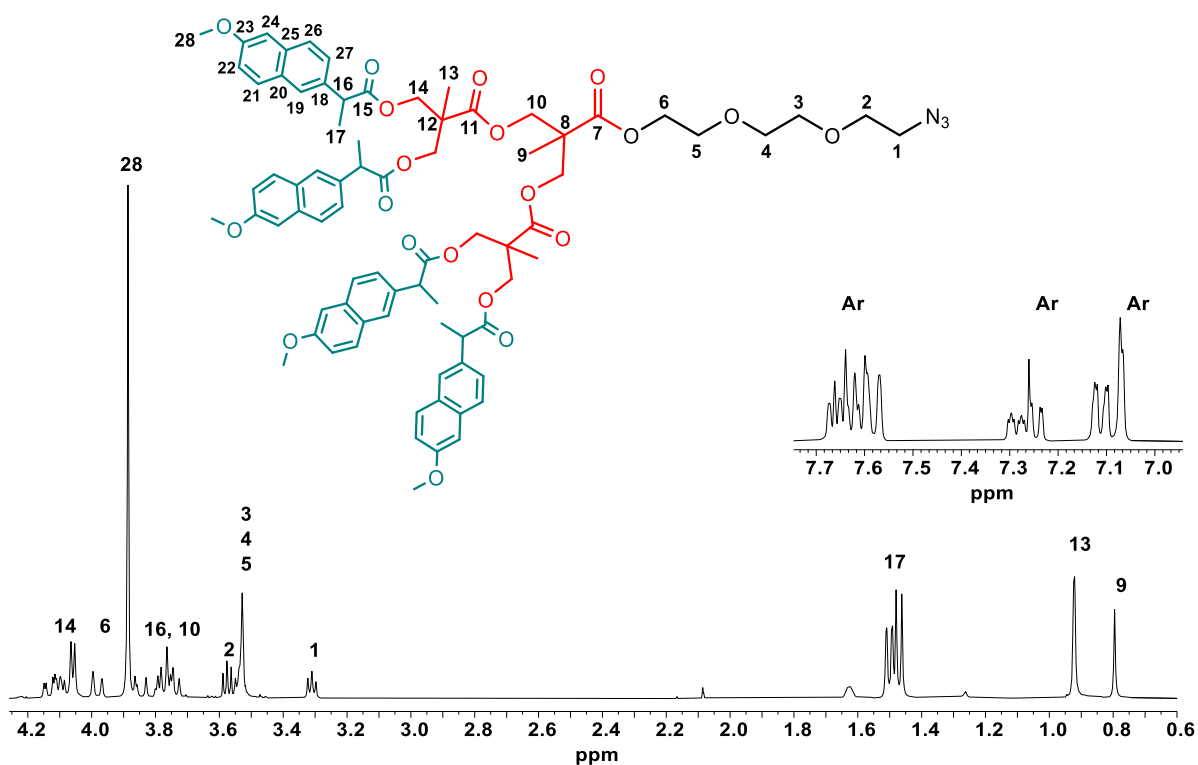
### 6.8 Síntesis del dendrón conjugado con naproxeno **8**

El compuesto **8** se sintetizó a partir del compuesto **7** con naproxeno mediante una reacción de esterificación de Steglich.



**Esquema 12.** Síntesis del compuesto **8**.

Una vez purificado el compuesto **8**, se caracterizó por <sup>1</sup>H-RMN (Figura 11), en el espectro se observa; a 0.80 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos del metilo del Bis-MPA **9**, a 0.92 ppm dos singuletes correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo del Bis-MPA **12**, de 1.46 a 1.51 ppm un multiplete que asignado a los hidrógenos de los grupos metilo del naproxeno **17**, de 3.30 a 3.32 ppm un multiplete debido a los hidrógenos del grupo metileno **1** que se encuentra adyacente al grupo azida, de 3.53 a 3.55 ppm un multiplete correspondiente a los hidrógenos de los grupos metileno de la cadena de trietilenglicol **3**, **4** y **5**, un multiplete de 3.56 a 3.59 ppm asignado a los hidrógenos del grupo metileno **2**, de 3.73 a 3.83 ppm un multiplete correspondiente a los hidrógenos de los grupos metino provenientes del naproxeno **16** y a los hidrógenos de los grupos metileno del Bis-MPA **10**, a 3.89 ppm se observa singulete correspondiente a los hidrógenos del grupo metoxi del naproxeno, de 3.97 ppm a 4.00 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos del grupo metileno adyacente al éster **6**, de 4.05 a 4.15 ppm correspondiente a los hidrógenos de los grupos metileno del Bis-MPA **14**. Finalmente, de 7.07 a 7.67 ppm se observan tres multipletes asignados a los hidrógenos del sistema aromático del naproxeno.



**Figura 11.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **8** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

Con el objetivo de confirmar la asignación de las señales en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se realizó el estudio por <sup>13</sup>C-RMN DEPT-135 (Figura 12) en donde se puede observar de manera clara la correcta asignación de los grupos CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH presentes en la estructura del conjugado dendrimérico con ibuprofeno en su estructura. En el espectro se observan los carbonos CH<sub>3</sub> y CH hacia la parte superior y los CH<sub>2</sub> hacia la parte inferior.

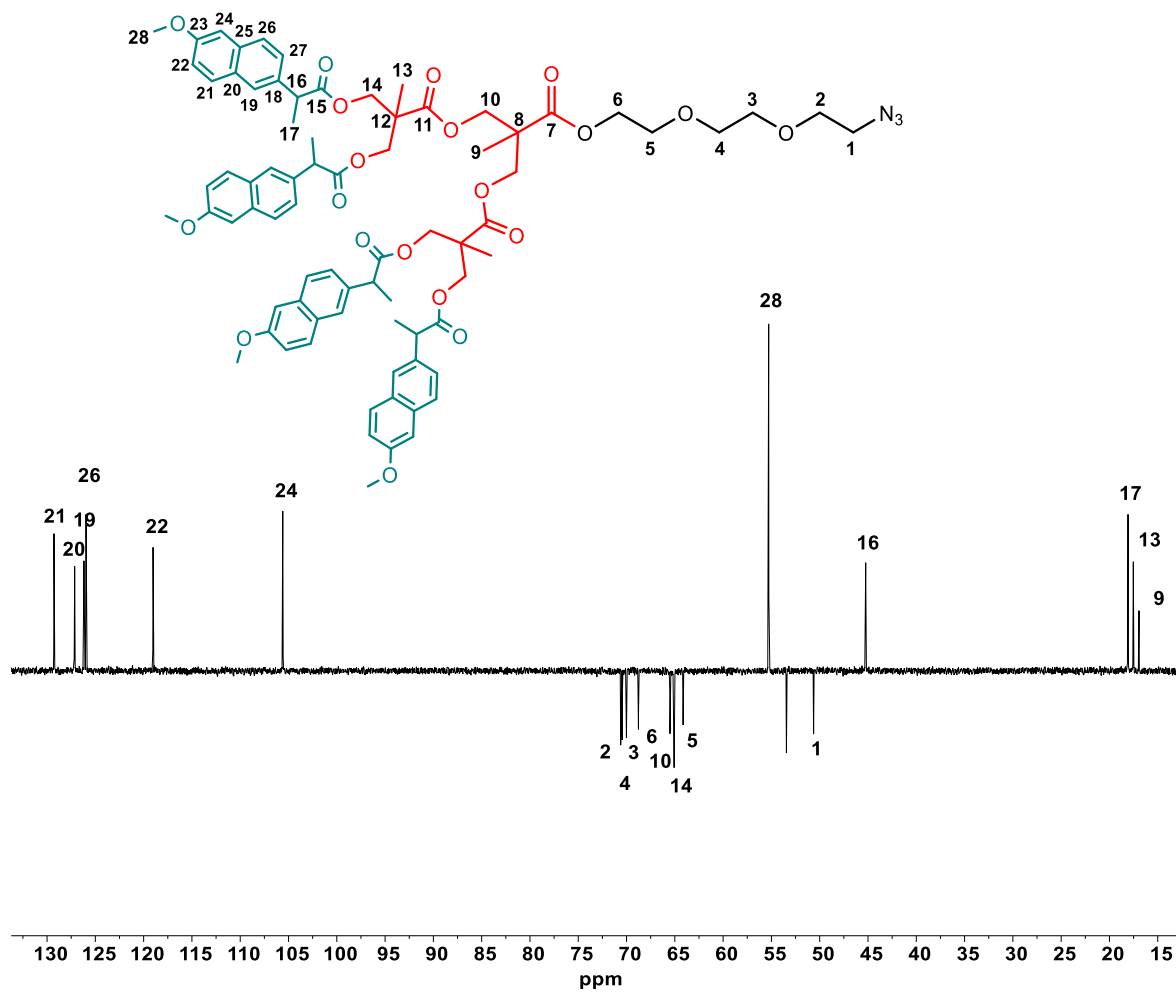


Figura 12. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DEPT 135) del compuesto 8 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

La formación del compuesto **8** también se confirmó por espectrometría de masas mediante ionización MALDI-TOF. En el espectro figura 13, se observa un pico a 1344 m/z que corresponde al ion molecular compuesto **8**.

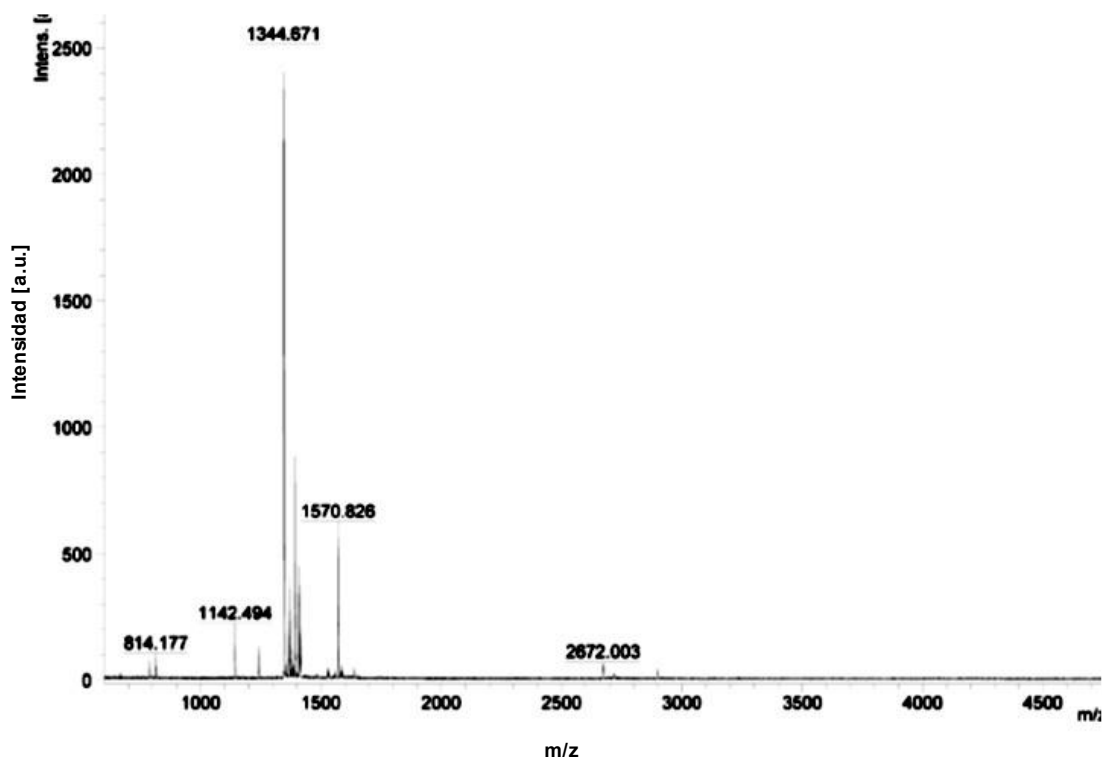


Figura 13. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **8**.

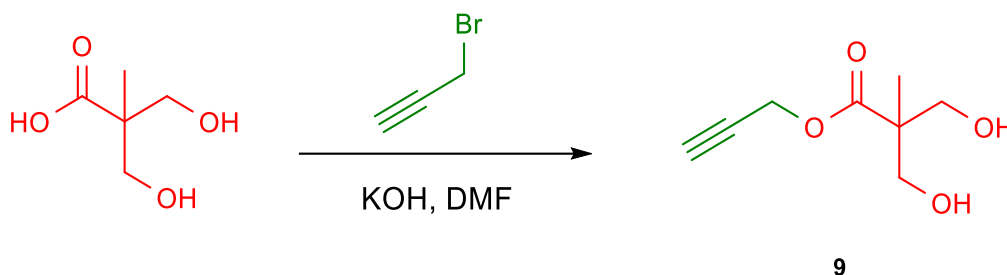
Con base en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, UV-vis, Infrarrojo y espectrometría de masas se puede concluir que se sintetizó de manera exitosa el dendrón conjugado con naproxeno. El conjugado en su estructura presenta cuatro moléculas de naproxeno y está constituido por tres moléculas de Bis-MPA.

### 6.9 Síntesis del derivado de Bis-MPA con bromuro de propargilo **9**

Una vez que se sintetizó la mitad del dendrímero conjugado con naproxeno y funcionalizado con el grupo azida (compuesto **8**), se inició la síntesis de la otra mitad

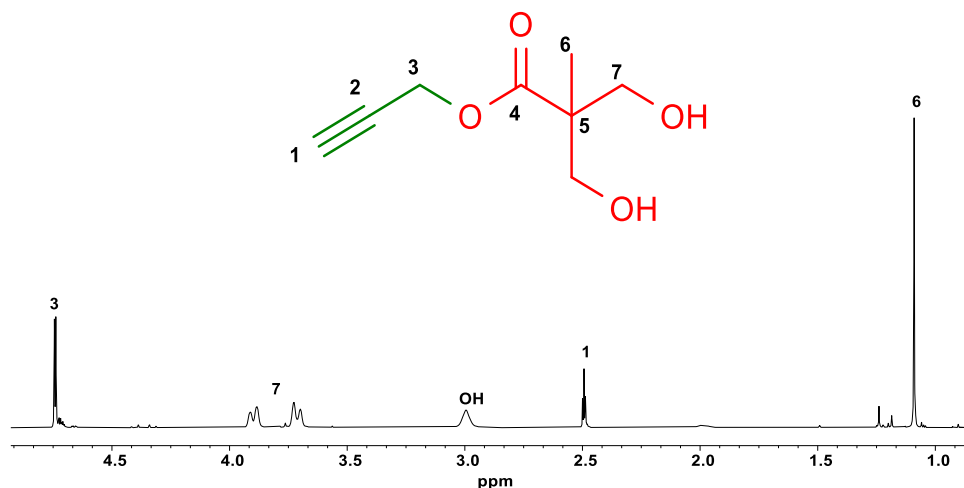


del dendrímero tipo Janus. Para esto se hizo reaccionar el Bis-MPA con bromuro de propargilo, hidróxido de potasio (KOH) en DMF (Esquema 13).



**Esquema 13.** Síntesis del compuesto **9**.

El compuesto **9**, se caracterizó por  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 14). En el espectro se puede observar; a 1.09 ppm un singulete correspondiente a los hidrógenos del grupo metilo **6**, a 2.49 ppm un triplete correspondiente al protón del alquino **1**, con una constante de acoplamiento  $J= 2.4$  Hz, a 2.99 ppm se observa una señal ancha asignada a los protones de los grupos **OH**, a 3.71 ppm y 3.89 ppm se observan dos dobletes correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilenos **7**, con una constante de acoplamiento  $J= 11.2$  Hz, finalmente a 4.74 ppm un doblete correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno **3** del grupo éster, con una constante de acoplamiento  $J= 2.41$  Hz.



**Figura 14.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **9** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

En la figura 15 se presenta el espectro de FT-IR del compuesto **9**, en el cual se observa una banda ancha a 3288 cm<sup>-1</sup> correspondientes a las vibraciones de los grupos OH, también se observa una banda a 3288 cm<sup>-1</sup> correspondiente a las vibraciones de estiramiento C-H del alquino terminal y otra banda a 2124 cm<sup>-1</sup> que debida al estiramiento del triple enlace C-C. Por otra parte, también se observa una banda en 1730 cm<sup>-1</sup> debida al estiramiento del grupo carbonilo (C=O) del éster acompañada de dos bandas en 1387 cm<sup>-1</sup> y 1038 cm<sup>-1</sup> correspondientes al estiramiento C-O.

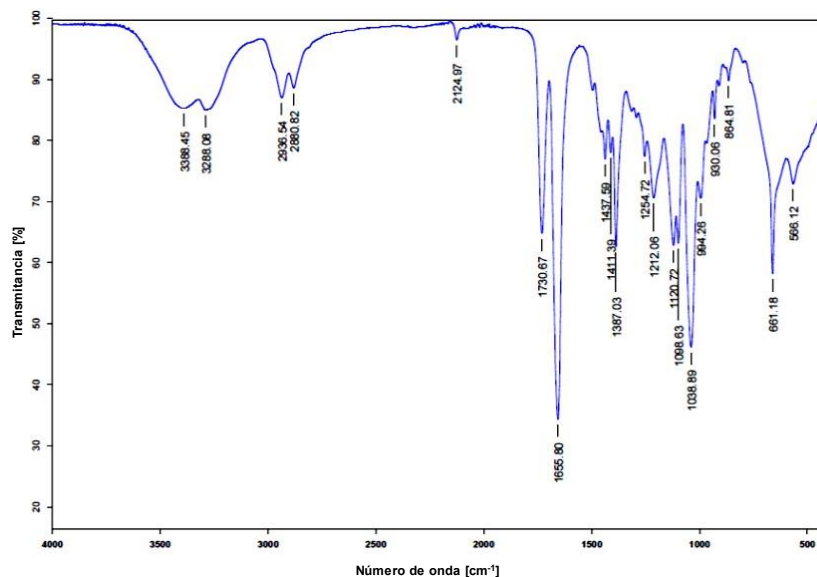
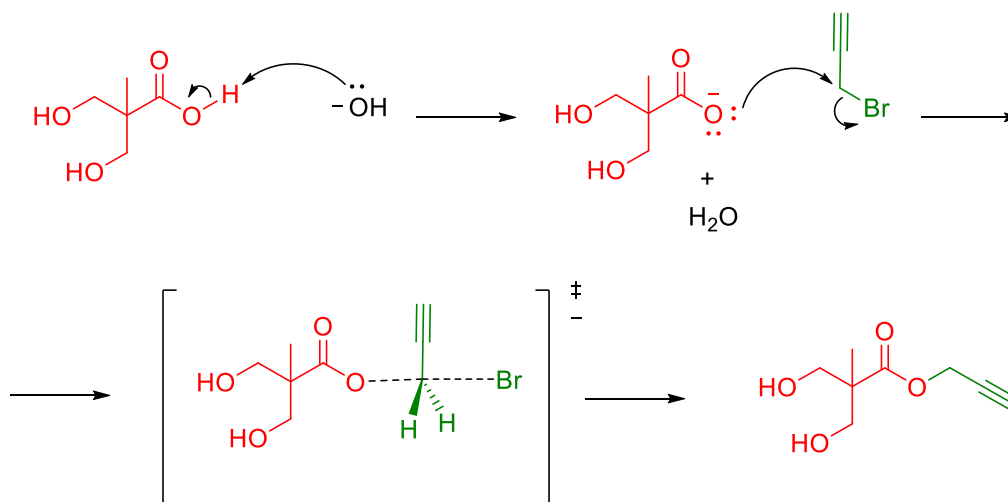


Figura 15. Espectro de FT-IR del compuesto 9.

### Mecanismo de reacción

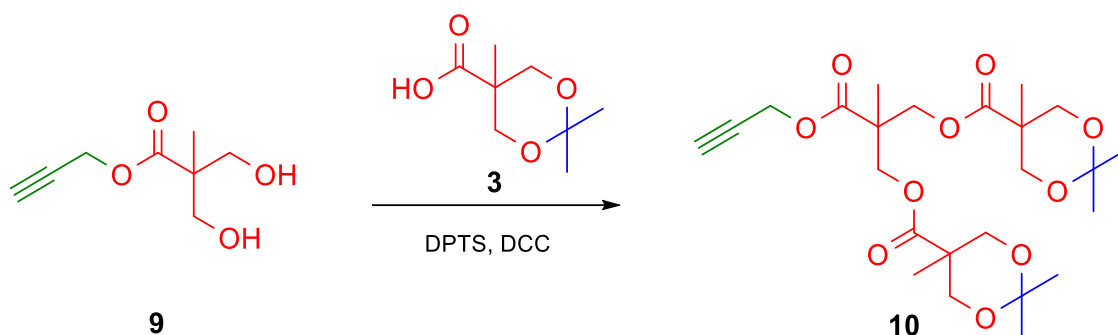
El mecanismo de la reacción es del tipo  $S_N2$ . El proceso comienza con la desprotonación del Bis-MPA. Enseguida la carga negativa del carboxilato forma un enlace con el metileno del bromuro de propargilo generando el rompimiento del enlace C-Br simultáneamente y finalmente formando el compuesto 9.



Esquema 14. Propuesta de mecanismo.

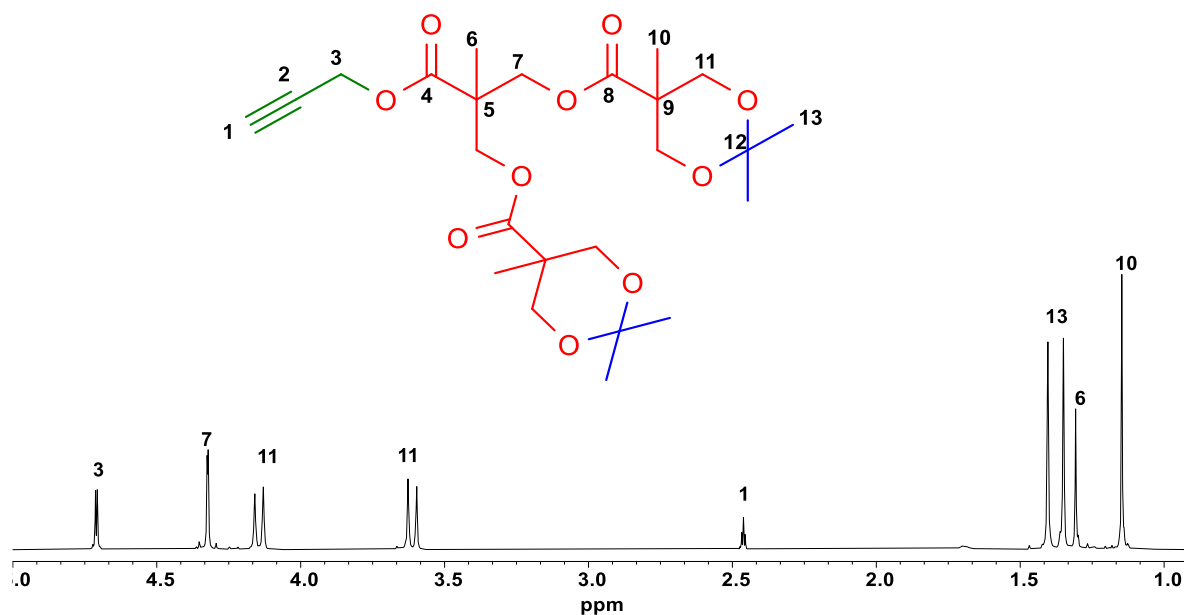
### 6.10 Síntesis del dendrón de segunda generación protegido **10**

Después de obtener el Bis-MPA funcionalizado con propargilo (compuesto **9**), se procedió a sintetizar el dendrón **10** mediante la adición del monómero de crecimiento (compuesto **3**) en condiciones para una esterificación de Steglich.



Esquema 15. Síntesis del compuesto **10**.

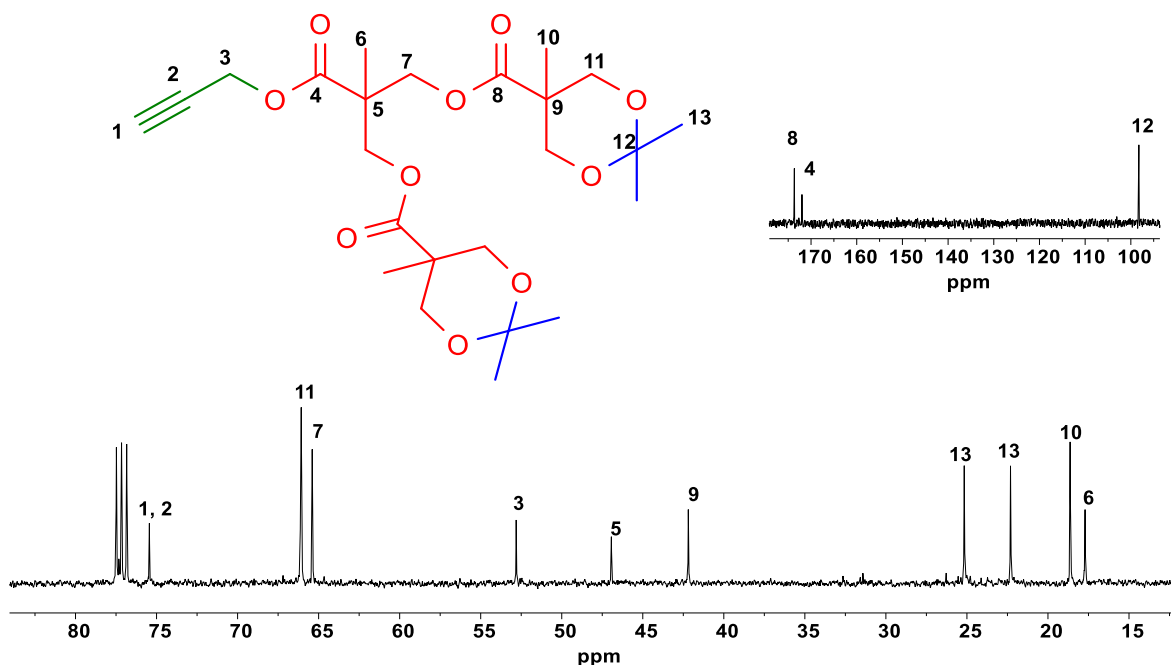
Una vez obtenido y purificado el compuesto **10**, se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 16), en el espectro se pueden observar; un singulete a 1.15 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilenos **10**, a 1.31 ppm un singulete que asignado a los hidrógenos del metilo **6**, a 1.35 y a 1.40 ppm se observan dos singuletes correspondientes los hidrógenos de los metilos **13**, a 2.46 ppm un triplete que corresponde al hidrógeno del metino **1** con una constante de acoplamiento  $J= 4$  Hz, a 3.62 ppm y 4.14 ppm se observan dos dobletes correspondientes a los hidrógenos **11** del Bis-MPA, con una constante de acoplamiento de  $J= 12$  Hz, un multiplete de 4.29 a 4.35 ppm que corresponde a los hidrógenos de los grupos metilos del Bis-MPA **11**, finalmente, un doblete a 4.71 ppm correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno adyacente al éster **3**, con una constante de acoplamiento  $J= 4$  Hz.



**Figura 16.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **10** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

En la figura 17 se presenta el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, en el cual se pueden observar; a 17.7 ppm una señal asignada a los carbonos de los grupos metilo del Bis-MPA de segunda generación **6**, a 18.6 ppm una señal correspondiente a los carbonos de los grupos metilo que proviene del Bis-MPA de primera generación **10**, a 22.3 ppm y a 25.2 ppm se observan dos señales que corresponden a los carbonos de los metilos **13**, a 42.2 ppm y 46.9 ppm dos señales que corresponden a los carbonos tetrasustituidos **9** y **5** respectivamente, a 52.8 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del metileno unido a oxígeno **3**, a 65.4 ppm y 66.1 ppm dos señales correspondientes a los carbonos de los metilenos unidos a oxígeno **7** y **11** respectivamente. A 75.4 ppm se observa la señal correspondiente al carbono cuaternario del alquino **2**, la señal a 77.3 ppm se asignó al carbono del metino **1**, finalmente se presentan tres señales debidas a los carbonos tetrasustituidos a 98.2

ppm, a 172.0 ppm y a 173.0 ppm. El primero corresponde al carbono cuaternario **12** y las dos últimas señales se asignaron a los carbonilos **4** y **8** respectivamente.



**Figura 17.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **10** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

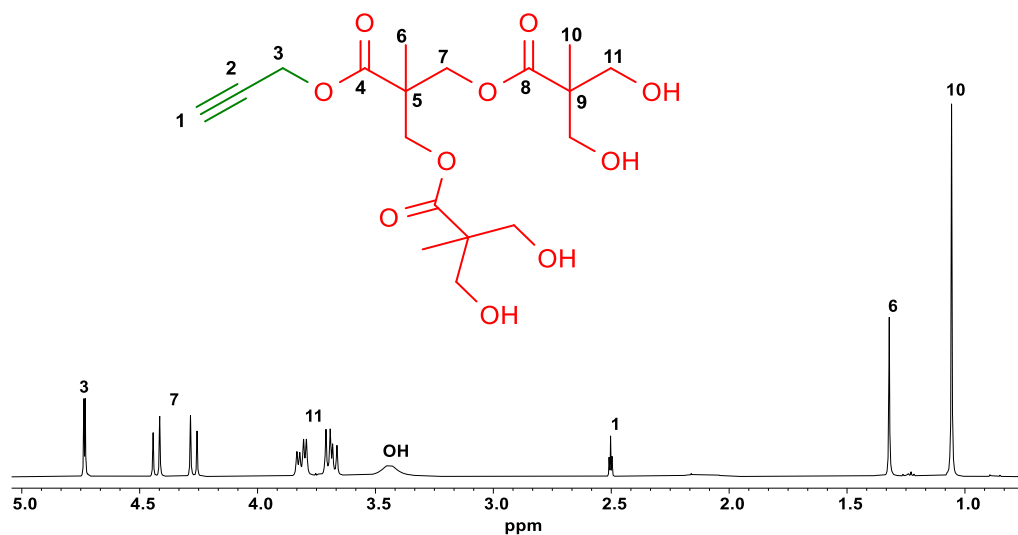
### 6.11 Desprotección del dendrón de segunda generación **11**

A el compuesto **10**, se le realizó una reacción de desprotección de los grupos hidroxilo. Para esto se llevo a cabo una metanólisis empleando una resina de intercambio iónico DOWEX (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntesis del compuesto **11**.

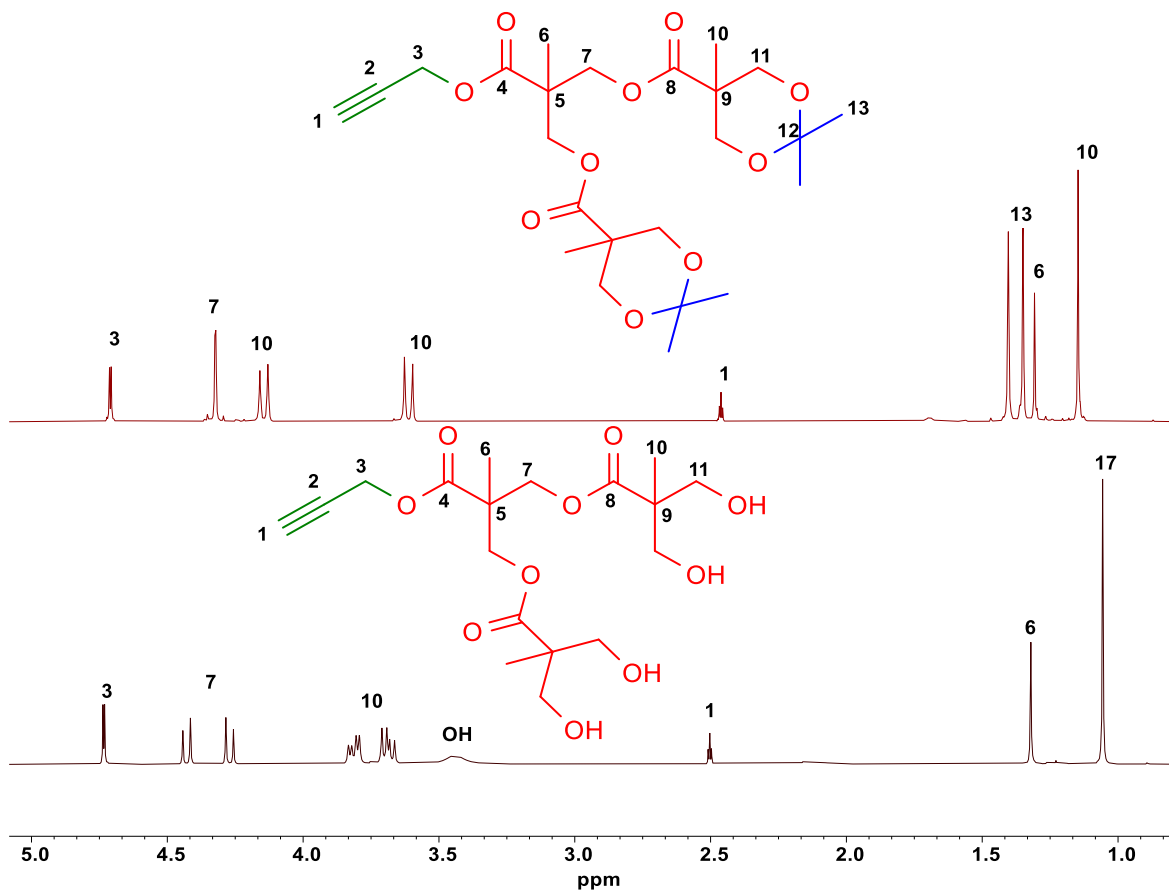
El compuesto **11**, se caracterizó por  $^1\text{H}$ -RMN. En el espectro figura 18, se observa a 1.07 ppm un singulete que corresponde a los hidrógenos de los grupos metilo provenientes del Bis-MPA de segunda generación **10**, a 1.33 ppm se observa una señal singulete correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo de Bis-MPA de primera generación **6**, un triplete a 2.50 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo metino **1**, con una constante de acoplamiento  $J= 7.6$  Hz, una señal ancha a 3.44 ppm asignada al protón del grupo **OH**, posteriormente se observan dos dobletes a 3.70 y a 3.80 ppm correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilenos **11**, con una constante de acoplamiento  $J= 7.6$  Hz y  $J= 4.8$  Hz respectivamente, a 4.27 y a 4.43 ppm se observan dos dobletes que corresponden a los hidrógenos de los grupos metilenos provenientes del Bis-MPA de primera generación **7**, con una constante de acoplamiento  $J= 10.8$  Hz, finalmente se observa un doblete a 4.73 ppm asignado a los hidrógenos del metileno unido a oxígeno **3** con una constante de acoplamiento  $J= 2.4$  Hz.



**Figura 18.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **11** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

En la figura 19 se muestran los espectros de <sup>1</sup>H-RMN para comparar el compuesto **11** con el compuesto protegido **10**. Para el compuesto **11** en el espectro ya no se observan los singuletes a 1.35 ppm y 1.40 ppm que correspondían a los hidrógenos de los grupos CH<sub>3</sub> protectores. Otro indicio que confirma la síntesis del compuesto **11**, es la presencia de una señal ancha a 3.44 ppm debida a los protones de los grupos hidroxilo **OH**.



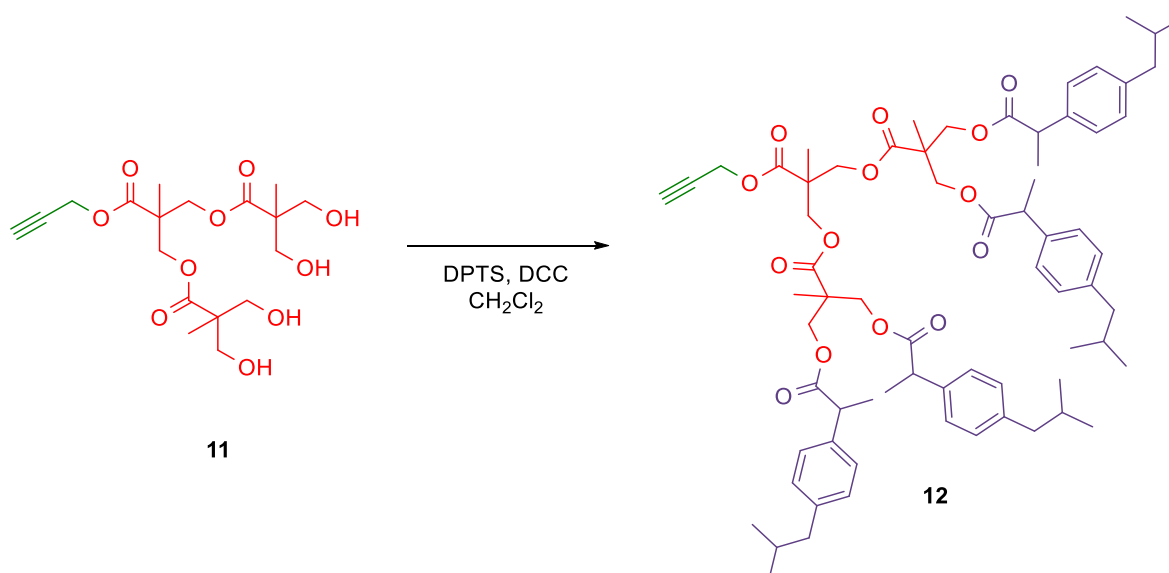


**Figura 19.** Comparación de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **11** respecto al compuesto **10** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

## 6.12 Síntesis del dendrón de segunda generación conjugado con ibuprofeno

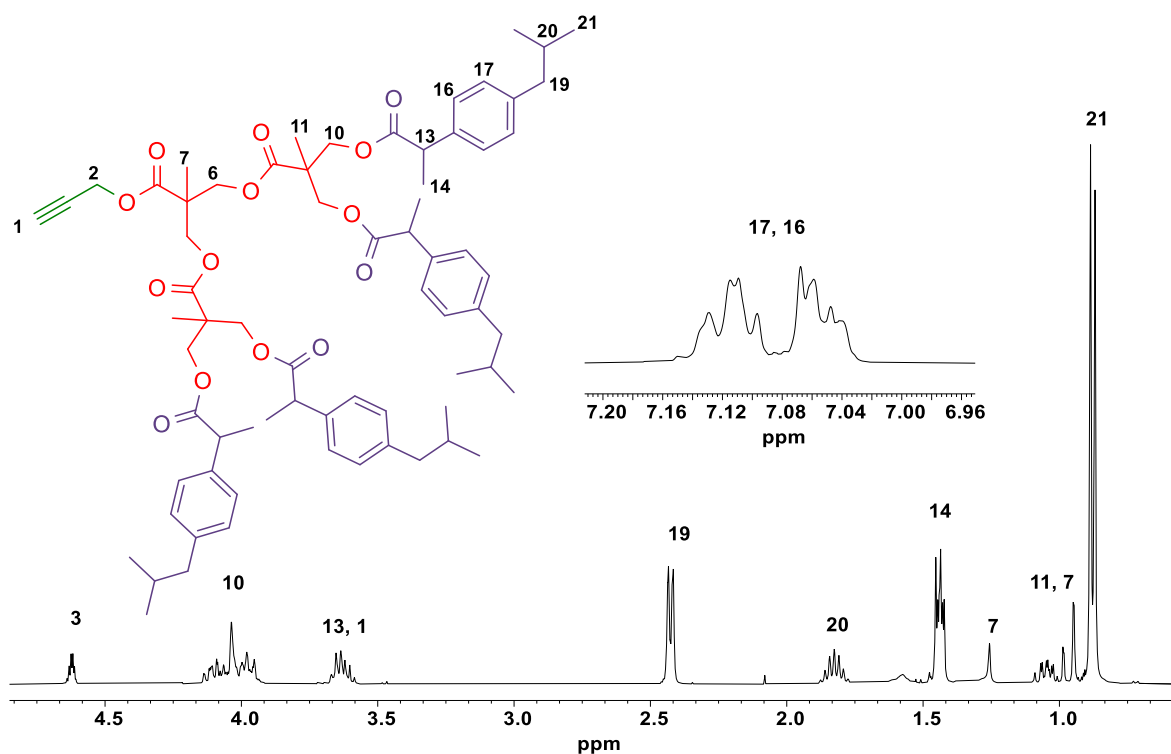
### 12

A el compuesto **11** se procedió a realizarle una reacción de acoplamiento para funcionalizar la periferia con ibuprofeno, empleando las condiciones para una esterificación de Steglich (Esquema 17).



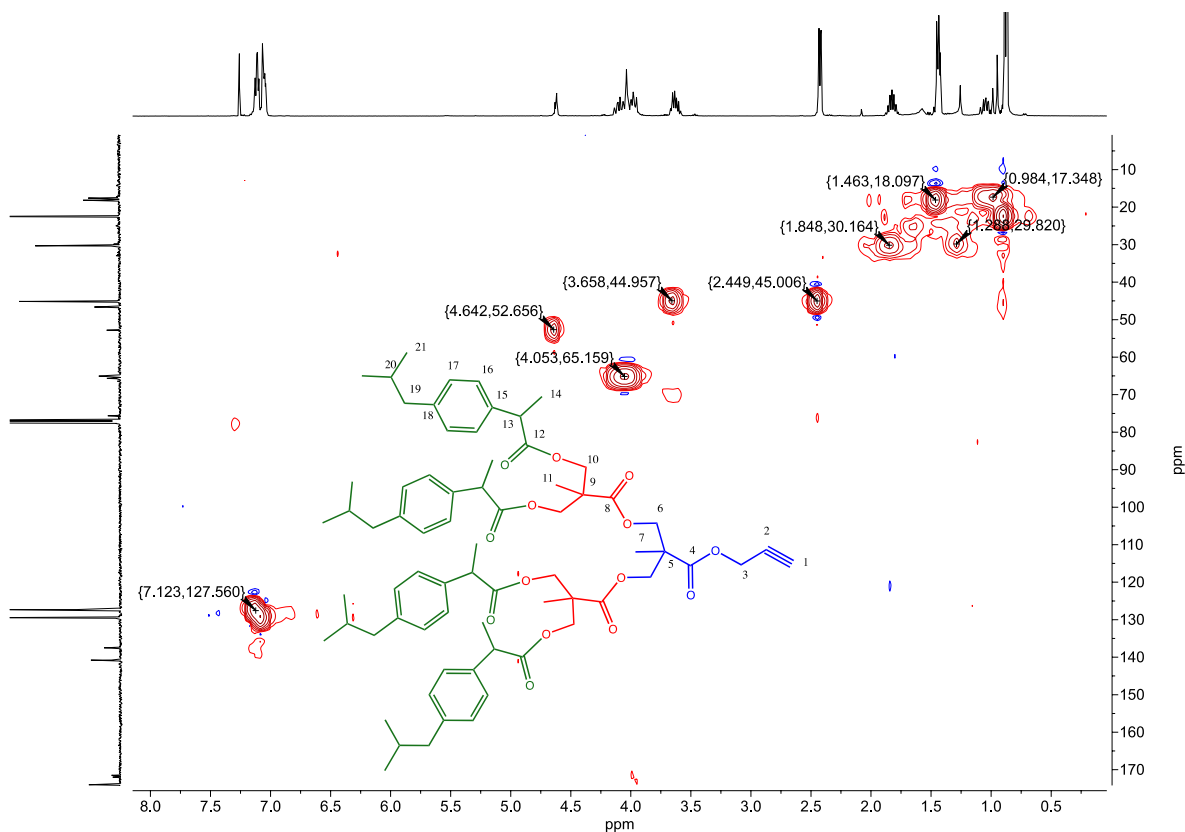
Esquema 17. Síntesis del compuesto **12**.

El compuesto **12**, se caracterizó por de <sup>1</sup>H-RMN. Como se muestra en el espectro figura 21 se observan; de 0.86 a 0.94 ppm dos singuletes asignados a los hidrógenos de los grupos metilo **21**, de 0.98 a 1.25 ppm multipletes asignados a los metilos del Bis-MPA **7** y **11**, de 1.42 ppm a 1.45 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los grupos metilo del ibuprofeno **14**, a 1.83 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los grupos metino provenientes del ibuprofeno **13**, un multiplete a 3.45 ppm que corresponde a los hidrógenos del metino **1**, de 3.48 a 3.67 ppm un multiplete correspondiente al metino **13**, de 3.95 a 4.14 ppm se observa un multiplete asignado a los hidrógenos de los grupos metileno provenientes del Bis-MPA **10** y **7**, de 4.61 a 4.64 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos del metileno unido a oxígeno **3** y de 7.04 a 7.13 ppm dos multipletes correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático del ibuprofeno **16** y **17**



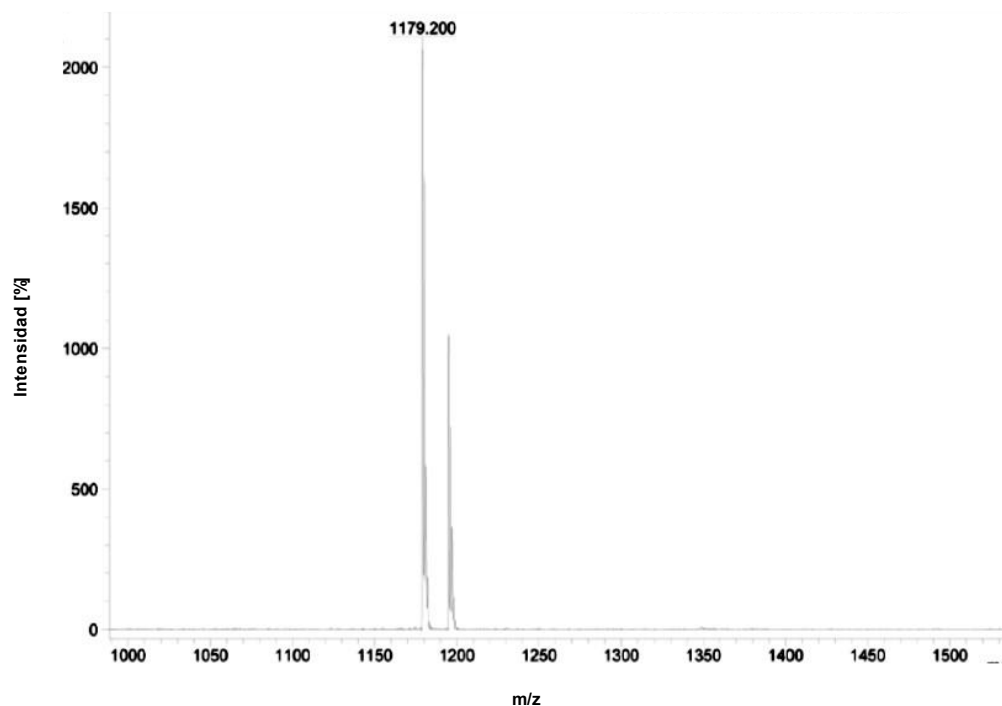
**Figura 20.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **12** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

Con el objetivo de confirmar la correcta asignación de señales en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, se realizó un espectro en dos dimensiones para correlacionar el espectro de protónica con el de carbono **13** y en la figura 21 se presenta el espectro de dos dimensiones  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQC) del compuesto **12**, en donde se puede observar la correlación de cada uno de los protones con cada una una de las señales del carbono **13**.



**Figura 21.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -RMN (HSQC) del compuesto **12** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

La formación del compuesto **12** también fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF. Como se muestra en el espectro, figura 22, se observa un pico a 1179 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto **12**.

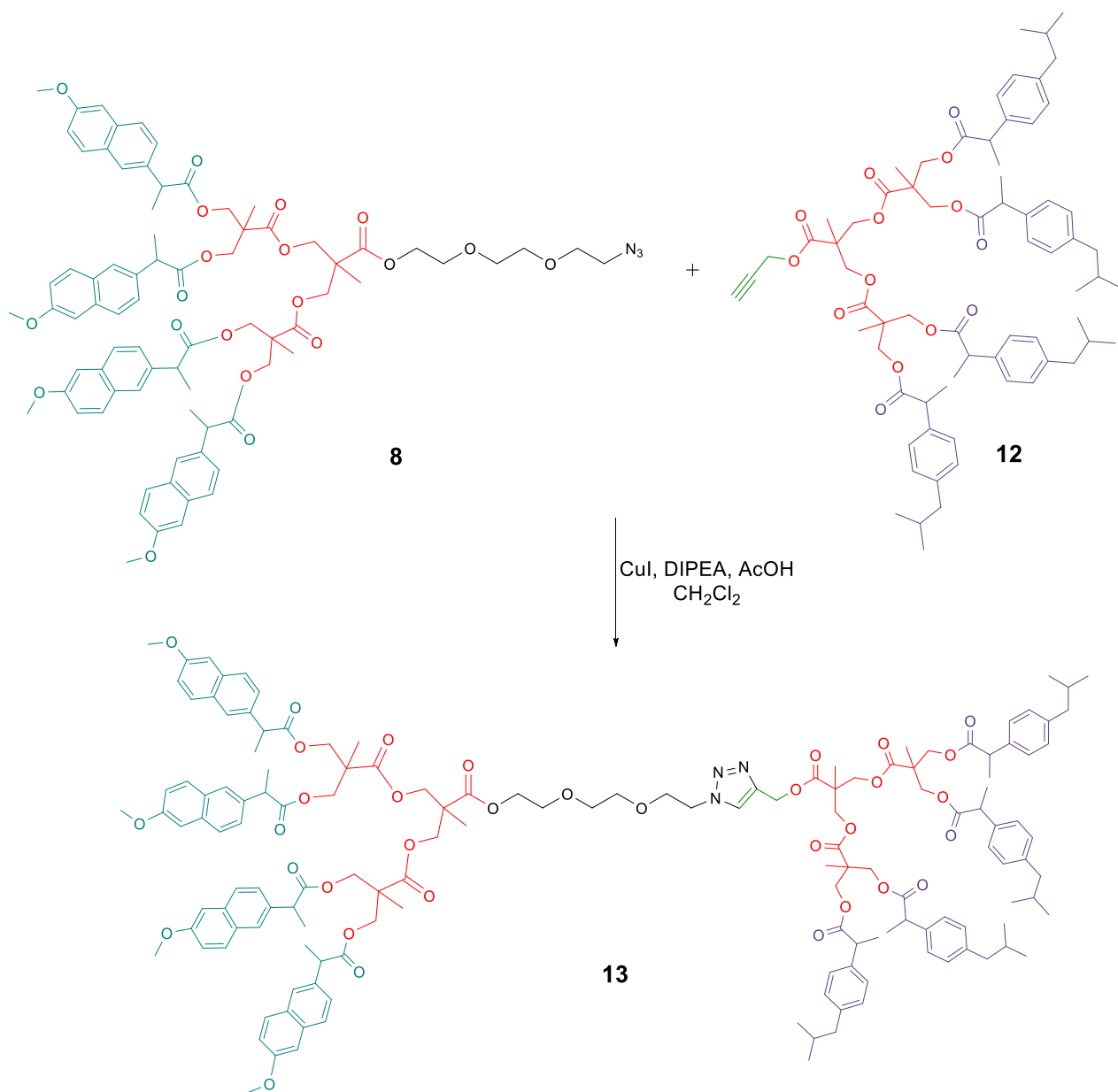


**Figura 22.** Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **12**.

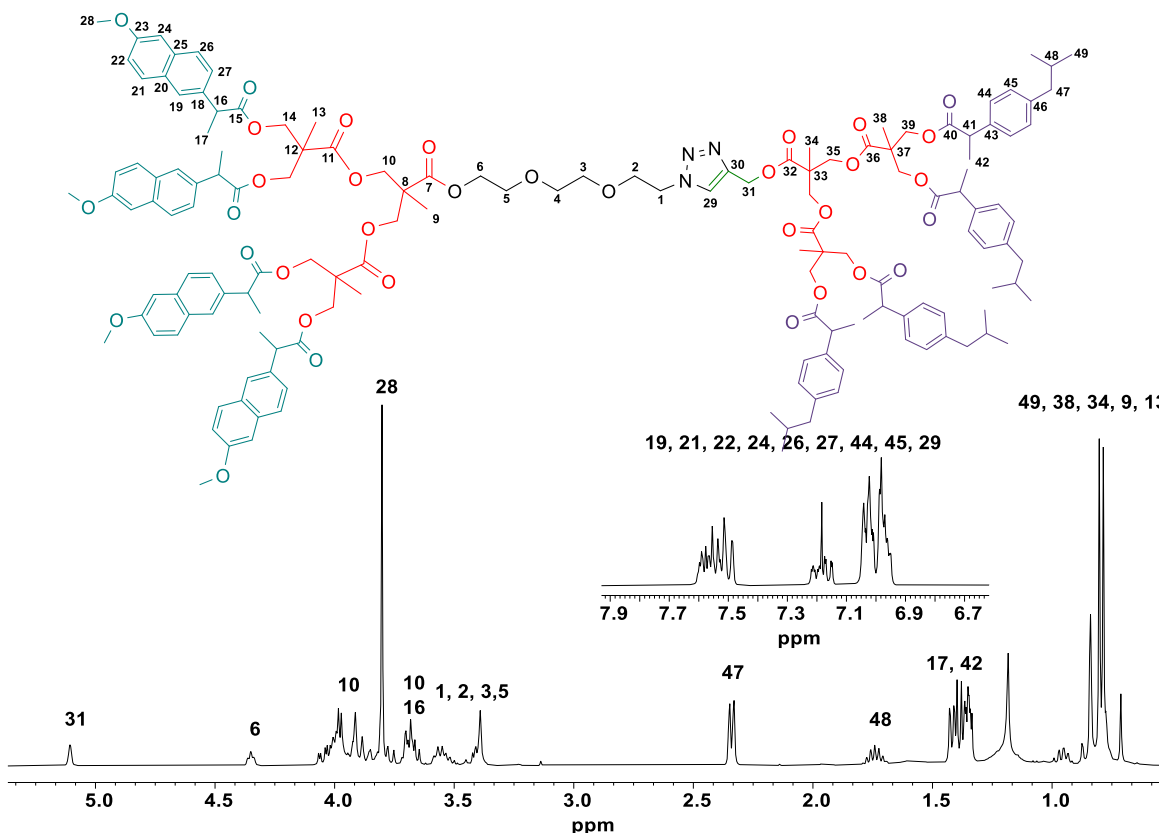
Con base en los resultados obtenidos por  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -RMN, UV-Vis, Infrarrojo y espectrometría de masas se puede concluir que se sintetizó de manera exitosa el dendrón conjugado con ibuprofeno. El conjugado en su estructura presenta 4 moléculas de ibuprofeno y está constituido por tres moléculas de Bis-MPA.

### **6.13 Síntesis del dendrímero tipo Janus con ibuprofeno y naproxeno en la periferia 13**

Una vez obtenidos los dos dendrones **8** y **12**, se procedió a acoplarlos mediante una reacción tipo “click” azida-alquino para obtener el dendrímero tipo Janus. Para esto se empleó DIPEA, AcOH y yoduro de cobre (I) ( $\text{CuI}$ ) en diclorometano.

Esquema 18. Síntesis del compuesto **13**.

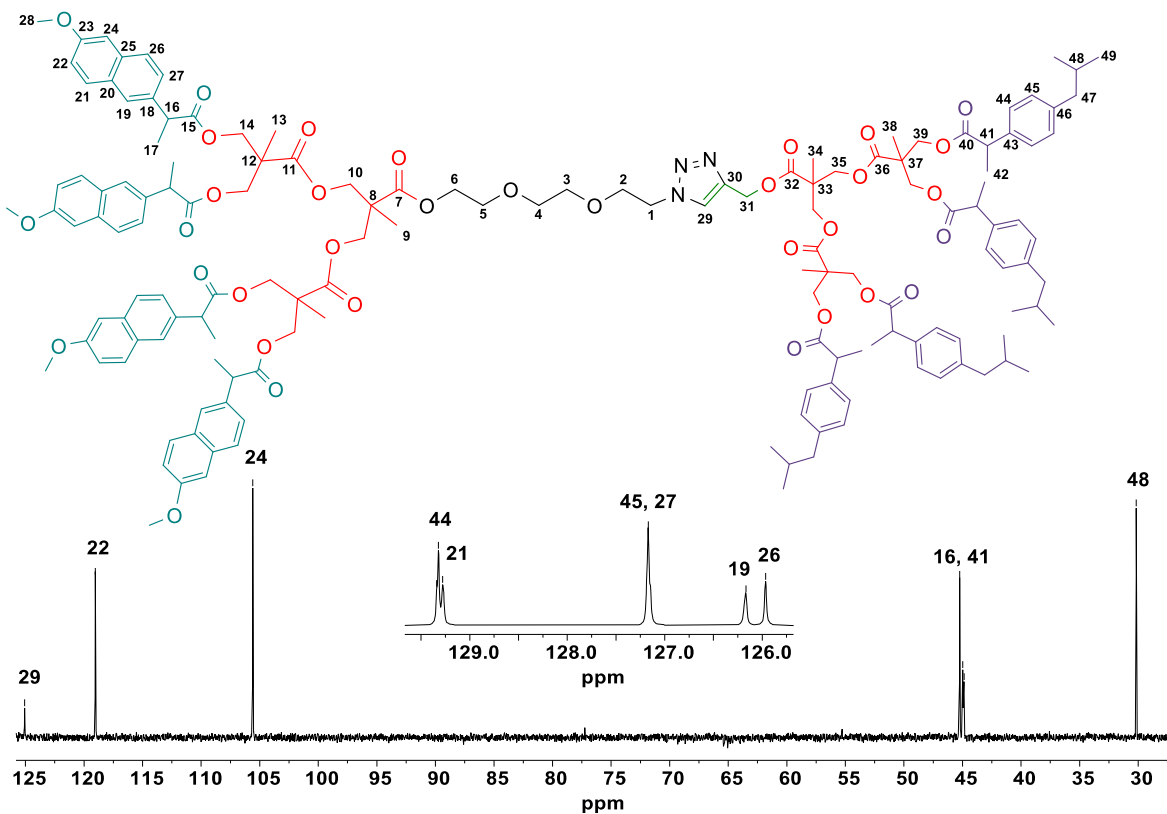
El compuesto **13**, se caracterizó por  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 23). En el espectro se observa; de 1.33 a 1.43 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilos en las posiciones **9**, **13**, **34**, **38** y **49**, de 1.33 a 1.43 ppm se presenta un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los grupos metilo provenientes del ibuprofeno y naproxeno **17** y **42**, a 1.74 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los grupos metino provenientes del ibuprofeno **48**, a 2.34 ppm se observa un doblete correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno proveniente del ibuprofeno **47**, con una constante de acoplamiento  $J= 7.2$  Hz, de 3.39 a 3.58 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilenos provenientes de la cadena de trietilenglicol **1**, **2**, **3**, y **5**, de 3.65 a 3.75 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos del ibuprofeno y naproxeno **16**, y de 4.85 a 4.07 ppm un multiplete asignado a los hidrógenos de los grupos metilenos provenientes del Bis-MPA de segunda generación **10** y **35**, a 3.80 ppm se observa un singulete que corresponde a los hidrógenos de los grupos metoxi provenientes del naproxeno **28**. De 3.85 a 4.07 ppm un multiplete asignado a los hidrógenos que pertenecen a los metilenos provenientes de Bis-MPA de segunda generación **10**, **14**, **35** y **39**, a 4.35 ppm un triplete correspondiente a los hidrógenos del metileno unido a oxígeno **6**, con una constante de acoplamiento  $J= 5$  Hz. A 5.10 ppm se observa un singulete asignado a los hidrógenos del metileno en la posición **31**, finalmente de 6.95 a 7.59 ppm se observa un multiplete debido a los protones de los anillos aromáticos del ibuprofeno y naproxeno.



**Figura 23.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **13** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

Por otra parte, también se caracterizó por <sup>13</sup>C-RMN DEPT 90 (Figura 24). En el espectro se observa una señal a 30.1 ppm que corresponde al carbono del metino **48**, a 44.9 ppm y a 45.43 ppm hay dos señales correspondientes a los carbonos de los metinos **16** y **41** respectivamente, a 105.7 ppm una señal correspondiente al carbono del metino **24**, a 119.1 ppm una señal asignada al carbono del metino **22**, a 125.1 ppm una señal correspondiente al carbono del metino **29**, a 126 ppm una señal asociada al carbono del metino **26** y a 126.3 ppm una señal correspondiente al carbono del metino **19**. A 127.3 ppm se observa una señal correspondiente a los carbonos de los metinos **45** y **27**, finalmente a 129.3 ppm y a 129.4 ppm se observan las señales de los carbonos de los grupos metino **21** y **44** respectivamente.

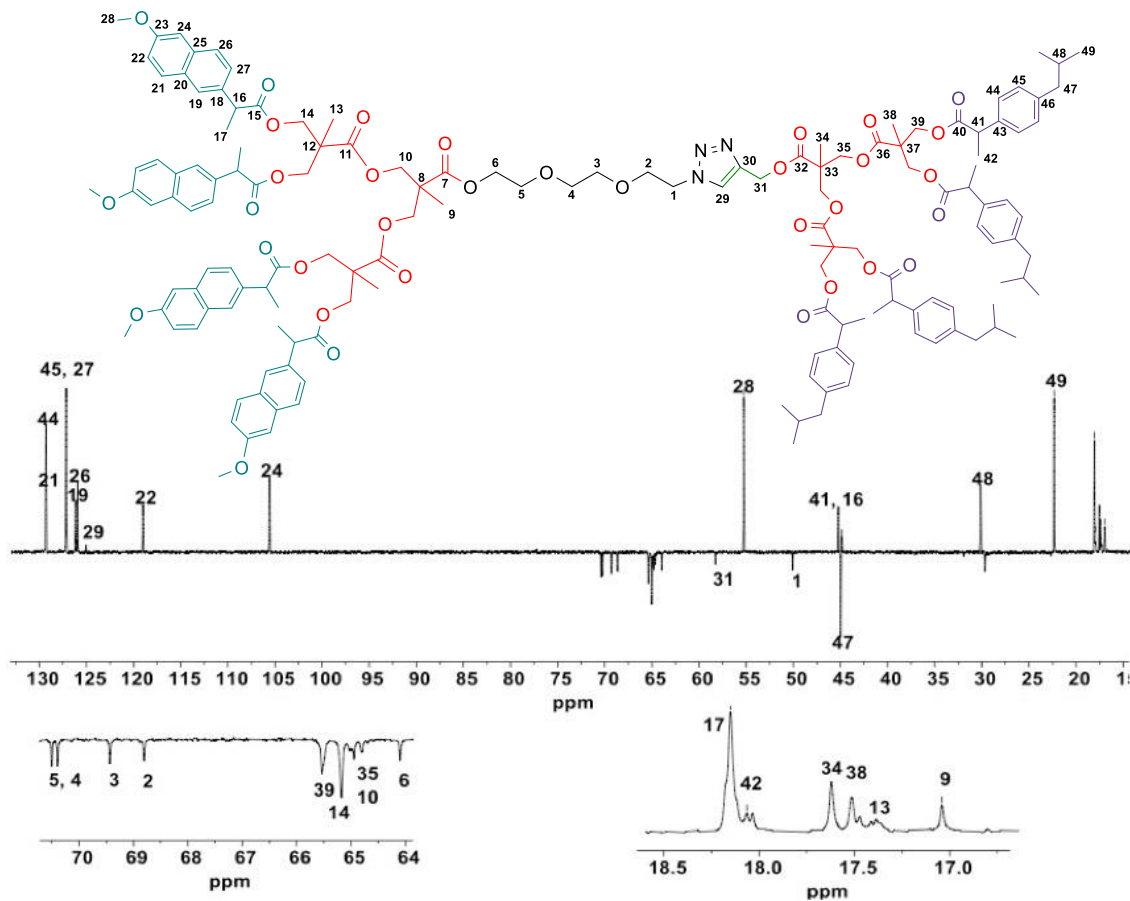




**Figura 24.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DEPT 90) del compuesto **13** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

El compuesto **13** también se caracterizó por  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 (Figura 25). En el espectro se observan; cuatro señales a 17.0 ppm, 17.4 ppm, 17.5 ppm y a 17.6 ppm correspondientes a los carbonos de los grupos metilo **9**, **34**, **38** y **13** respectivamente, a 30.2 ppm una señal que se asignó al carbono **48**. A 44.9 ppm y a 45.43 ppm dos señales correspondientes a los carbonos de los metinos **16** y **41** respectivamente, a 45.1 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del metileno **47**, a 50.2 ppm una señal que se asignó al metileno adyacente al triazol, a 55.4 ppm una señal que corresponde al carbono del metilo **28**, a 58.4 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del metileno **31**, a 64.0 ppm una señal correspondiente al carbono del metileno proveniente de la cadena de trietilenglicol. De 64.8 ppm a 70.5 ocho señales que corresponde a los carbonos de los grupos metileno **10**, **35**, **14**, **39**, **2**, **3**, **4** y **5**. A 105.7 ppm una señal correspondiente al carbono del metino **24**, a 119.1 ppm una señal que corresponde

al carbono del metino **22**, a 125.1 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del metino **29**, a 126 ppm una señal asociada al carbono del metino **26** y a 126.3 ppm una señal correspondiente al carbono del metino **19**. A 127.3 ppm se observa una señal correspondientes a los carbonos de los metinos **45** y **27**. Finalmente a 129.3 ppm y a 129.4 ppm se observan las señales de los carbonos de los grupos metino **21** y **44** respectivamente.



**Figura 25.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DEPT 135) del compuesto **13** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

En la figura 26 se muestra el espectro de masas por MALDI-TOF en el cual se observa un pico en 2533 m/z que corresponde al ion molecular  $[\text{M}+3\text{H}]$ .

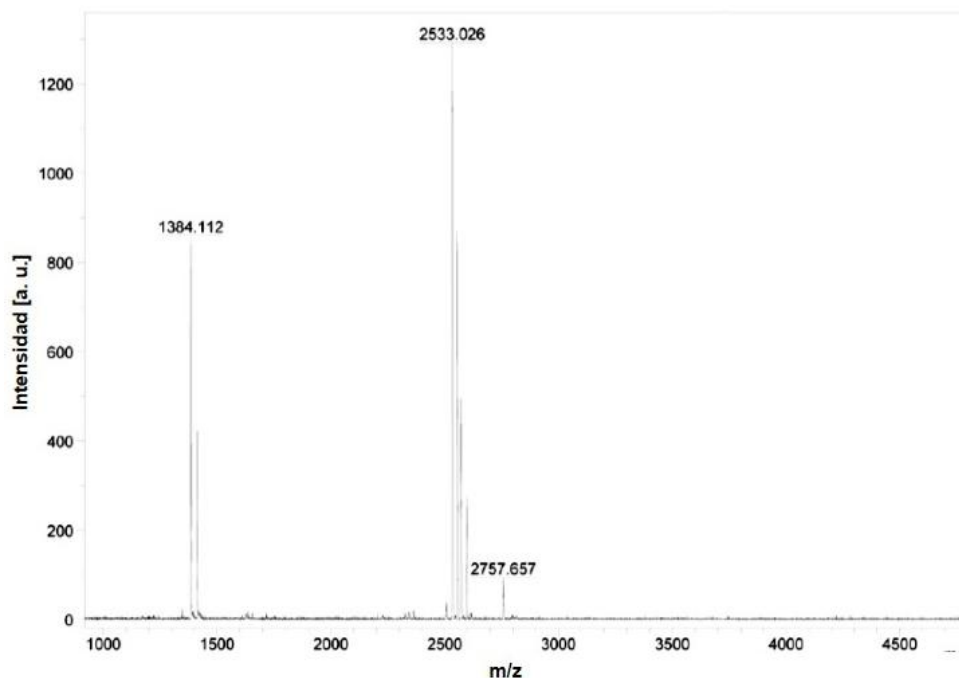
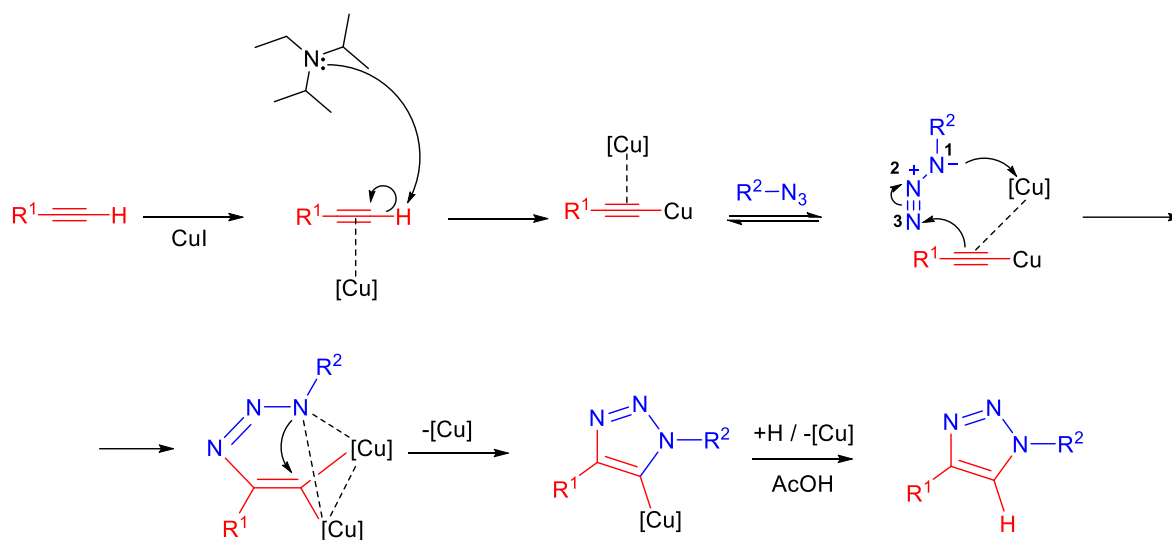


Figura 26. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto 13.

### Mecanismo

La reacción inicia con la coordinación del enlace  $\pi$  del alquino a la especie de Cu (I), posteriormente la DIPEA abstrae el protón del alquino terminal dando paso a la formación del enlace carbono-metal (C-Cu). Enseguida una especie de Cu (I) se coordina con el enlace  $\pi$  del triple enlace. Después de este paso, el ataque nucleofílico en el nitrógeno 3 del azida por parte del carbono  $\beta$  del acetiluro forma el primer enlace covalente C-N formando un metalacido. El metalacido sufre un proceso de contracción generando un 3-triazolil complejo de cobre. Finalmente sucede una protonación, en el cual se libera el triazol del átomo de cobre.



**Esquema 19.** Mecanismo de reacción.

Con base en los resultados espectroscópicos se puede concluir que se sintetizó de manera exitosa el dendrímero tipo Janus conjugado con ibuprofeno en una cara y naproxeno en la otra cara obteniéndose en una sola estructura dos fármacos diferentes

## **Capítulo 7. Conclusiones**

1. Se sintetizó por primera vez de manera exitosa el dendrón a partir del poli-éster Bis-MPA conjugado con cuatro moléculas de naproxeno y un grupo derivado trietilenglicol-azida terminal.
2. La estructura de este dendrón se confirmó por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, una y dos dimensiones, UV-Vis, infrarrojo y espectrometría de masas.
3. Se sintetizó por primera vez de manera exitosa el dendrón a partir del poli-éster Bis-MPA conjugado con cuatro moléculas de ibuprofeno en la periferia y un alquino terminal.
4. La estructura de este dendrón se confirmó por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, una y dos dimensiones, UV-Vis, Infrarrojo y espectrometría de masas.
5. Se sintetizó por primera vez el dendrímero tipo Janus con cadenas de poli-éster (Bis-MPA), naproxeno e ibuprofeno en la periferia acoplados mediante una reacción tipo "Click" azida-alquino.
6. En el presente Proyecto de investigación se demostró que es posible unir dos fármacos anti-inflamatorios en una sola estructura mediante la síntesis de dendrímeros tipo Janus y que estas podrían tener aplicación farmacéutica.